



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARPAL TÜNEL SENDROMU TANILI HASTALARDA VİTAMİN
D POLİMORFİZMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BİLAL YILDIZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA EBRU ALGÜL**

MALATYA - 2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARPAL TÜNEL SENDROMU TANILI HASTALARDA VİTAMİN
D POLİMORFİZMİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BİLAL YILDIZ
ORCID ID: 0000-0003-2121-0157

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ FATMA EBRU ALGÜL

**Bu tez çalışması, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimince desteklenmiştir.**

(Proje Kodu: TTU-2023-3256)

MALATYA – 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karpal Tünel Sendromu	4
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	4
2.1.2. Median Sinir ve Karpal Tünelin Anatomisi	4
2.1.3. Patofizyoloji	9
2.1.4. Epidemiyoloji	9
2.1.5. Risk Faktörleri	10
2.1.5.1. Cinsiyet ve Genetik faktörler	10
2.1.5.2. Tıbbi Durumlar ve İlaçlar	10
2.1.5.3. Çevresel Faktörler	12
2.1.6. Klinik Özellikler	12
2.1.7. Tanı	13
2.1.7.1. Klinik belirtiler	13
2.1.7.2. Muayene	13
2.1.7.3. Provokatif Manevralar	14
2.1.7.4. Elektrodiagnostik Testler	18
2.1.7.5. Radyolojik Görüntüleme	21
2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi	21
2.1.9. Ayırıcı Tanı	23
2.1.10. Tedavi	24

2.1.10.1. Hastalık Şiddeti Hafif İle Orta Olan Hastalar İçin Cerrahi Dışı Tedaviler	25
2.1.10.2. Şiddetli KTS'si veya Persistan Semptomları Olanlar İçin Cerrahi Tedavi	29
2.1.10.3. Gebelikte KTS Tedavisi	30
2.1.11. Prognoz	30
2.2. D Vitamini	31
2.2.1. D Vitaminine Genel Bakış	31
2.2.2. D Vitamini ve Karpal Tünel Sendromu	35
2.2.3. Vitamin D Reseptörü ve Genetik Polimorfizmleri	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Gereç	42
3.1.1. Araştırmanın Türü ve Çalışma Popülasyonu	42
3.1.2. Verilerin Toplanması	43
3.1.3. Güç Analizi	43
3.1.4. Kullanılan Cihazlar Ve Sarf Malzemeleri.....	43
3.2. Yöntem	44
3.2.1. Çalışma Tasarımı.....	44
3.2.2. KTS Şiddetinin Belirlenmesi	44
3.2.3. Polimorfizmlerin Belirlenmesi	45
3.2.3.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu	45
3.2.3.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	46
3.2.3.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulları	47
3.3. İstatiksel Analiz	48
3.4. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Tanımlayıcı Bulgular	49
4.2. Fok I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular	49

4.2.1. VDR Fok I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması ..	49
4.2.2. VDR Fok I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması	50
4.2.3. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	51
4.2.4. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması.....	52
4.3. Taq I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular	53
4.3.1. VDR Taq I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması ..	53
4.3.2. VDR Taq I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması	54
4.3.3. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması	55
4.3.4. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması.....	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
KAYNAKLAR	65
EKLER	Error! Bookmark not defined.
EK-1. Etik Kurul Onayı	Error! Bookmark not defined.
EK-2. Çalışma İzni	Error! Bookmark not defined.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım olan kıymetli hocam Sn. Dr. Öğr. Gör. Fatma Ebru ALGÜL'e, uzmanlık eğitimi sürecimde emeği geçen, değerli tecrübeleriyle beni meslek hayatına hazırlayan ve kendilerinden çok şey öğrenmiş olduğum kıymetli hocalarım; Sn. Prof. Dr. Yüksel KABLAN'a, Sn. Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na, Sn. Dr. Öğr. Gör. Ahmet ADIGÜZEL'e, Sn. Prof. Dr. Abdulcemal ÖZCAN'a, Sn. Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya, Sn. Prof. Dr. Suat KAMIŞLI'ya, Sn. Prof. Dr. Sibel ALTINAYAR'a,

Tez çalışmam için gereken desteği sağlayan ve bu çalışmada çok emeği olan, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalından kıymetli hocam Sn. Prof. Dr. Elif YEŞİLADA'ya,

Eğitim sürecinde bana desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili eşime, biricik oğluma ve bu günlere gelmemde büyük emekleri olan çok kıymetli aileme,

İhtisasım süresince birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım kıymetli uzman ve asistan arkadaşlarıma, Nöroloji ailesi içerisinde birlikte mesai harcadığımız özveri ve saygı ile çalışan değerli psikolog, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, en içten teşekkürlerimi saygı ve sevgi ile sunarım.

Dr. Bilal Yıldız

2023

ÖZET

Karpal Tünel Sendromu Tanılı Hastalarda Vitamin D Polimorfizmi

Amaç: Vitamin D eksikliği KTS ile ilişkilidir ve Vitamin D takviyesi ile KTS hastalarında semptomlar ve elektrofizyolojik bulgular düzelebilir. Vitamin D etkilerini VDR üzerinden gösterir. VDR geninde, Vitamin D metabolizmasını modifiye edebilecek ve birçok hastalıkla ilişkisi olduğu gösterilen yaygın polimorfizmler tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı KTS ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I ve Taq I arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 70 KTS hastası ve 70 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirildi. KTS'nin şiddeti EMG ile belirlendi ve hastalar hafif, orta, şiddetli KTS şeklinde 3 gruba ayrıldı. Tüm katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinden önce DNA izolasyonu yapıldı, ardından polimeraz zincir reaksiyonu ile Fok I ve Taq I genotipleri belirlendi. Katılımcıların Fok I ve Taq I genotipleri ile alel frekansları, önce KTS ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Ardından da KTS grubunda polimorfizmlerle hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Ortalama yaşın, KTS grubunda $47,39 \pm 10,3$, kontrol grubunda ise $29,76 \pm 8,36$ olduğu izlendi. KTS grubunun %81,4'ü kadın, %18,6'sı erkeklerden, kontrol grubunun ise %44,3'ü kadın, %55,7'si erkeklerden oluşmaktaydı. Yaş ve kadın cinsiyet açısından KTS lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,05$). Gruplar arasında, VDR Fok I ve Taq I genotip dağılımı ile alel frekansları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Sonuçlar: Türk popülasyonunda, KTS ile VDR geni Fok I ve Taq I polimorfizmleri arasında herhangi biri ilişki bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, polimorfizm, tek nükleotid, vitamin d reseptörü

ABSTRACT

Vitamin D Polymorphism in Patients with Carpal Tunnel Syndrome

Objective: Vitamin D deficiency is associated with CTS, and vitamin D supplementation may improve symptoms and electrophysiological findings in CTS patients. Vitamin D shows its effects through VDR. Common polymorphisms in the VDR gene have been identified that can modify vitamin D metabolism and have been shown to be associated with many diseases. The aim of this study is to investigate whether there is a relationship between CTS and VDR gene polymorphisms, Fok I and Taq I.

Materials and Method: This study was carried out on 70 CTS patients and 70 healthy controls. The severity of CTS was determined by EMG and the patients were divided into 3 groups as mild, moderate and severe CTS. DNA isolation was performed from venous blood samples taken from all participants, then Fok I and Taq I genotypes were determined by polymerase chain reaction. The Fok I and Taq I genotypes and allele frequencies of the participants were first compared between the CTS and control groups. Then, the relationship between polymorphisms and disease severity in the CTS group was examined.

Results: The mean age was 47.39 ± 10.3 in the CTS group and 29.76 ± 8.36 years in the control group. In the CTS group, 81.4% were women, 18.6% were men, and in the control group, 44.3% were women and 55.7% were men. There was a statistically significant difference in favor of CTS in terms of age and female gender ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of VDR Fok I and Taq I genotype distribution and allele frequencies ($p > 0.05$).

Conclusions: There is no relationship between CTS and VDR gene Fok I and Taq I polymorphisms in the Turkish population.

Keywords: Carpal tunnel syndrome, polymorphism, single nucleotide, vitamin d receptor

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A	: Adenin
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
C	: Sitozin
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSAP	: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DVBP	: D Vitamini Bağlayıcı Protein
DVBR-IA	: D Vitaminine Bağımlı Raşitizm Tip 1A
EMG	: Elektromiyografi
G	: Guanin
HDVDR	: Herediter D Vitaminine Dirençli Raşitizm
HT	: Hipertansiyon
IU	: Uluslar Arası Ünite
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
M	: Medyan
MGA	: Martin-Gruber Anastomozu
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multipl Skleroz
MUP	: Motor Ünite Potansiyeli
OR	: Olasılık Oranı
ORT	: Ortalama
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RA	: Romatoid Artrit
RS	: Referans Tek Nükleotid Polimorfizmi
Si�	: Sinir İleti �alışmaları
SNP	: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SS	: Standart Sapma
T	: Timin
TM	: Erime Sıcaklığı
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VKi	: Vücut Kitle İndeksi
VNTR	: Kısa DNA Dizgilerinin Kopya Tekrar Sayısındaki Değişiklikler
1,25(OH)2-D3	: Kalsitriol
25(OH)D	: Kalsidiol

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Brakial pleksusun ve median sinir dahil olmak üzere pleksustan çıkan periferik sinirlerin şematik gösterimi	5
Şekil 2.2. Median sinirin brakial pleksustan palmar bölgeye kadar olan seyri ve dalları ile innerve ettiği kasların şematik gösterimi	6
Şekil 2.3. Median sinirin palmar kutanöz dahil distal dallarının şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.4. Karpal tünelin ve median sinirin karpal tünelden geçişinin şematik gösterimi	7
Şekil 2.5. Median sinirin eldeki duyuşal innervasyon sahası	8
Şekil 2.6. İlerlemiş bir KTS olgusundaki tenar atrofi görüntüsü.....	14
Şekil 2.7. Phalen ve Ters Phalen manevraları	15
Şekil 2.8. Tinel testi	16
Şekil 2.9. Manuel karpal kompresyon veya Durkan Testi	16
Şekil 2.10. Phdurkan testi (Bileğin kombine Phalen ve kompresyon testi)	17
Şekil 2.11. VDR geni ve gendeki polimorfizmlerin şematik gösterimi	39
Şekil 3.1. VDR Fok I (rs2228570) (C/T) erime eğrisi analizi.....	47
Şekil 3.2. VDR Taq I (rs731236) (T/C) erime eğrisi analizi.....	47
Şekil 4.1. VDR Fok I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı.....	50
Şekil 4.2. VDR Fok I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı	51
Şekil 4.3. VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı	52
Şekil 4.4. VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı	53
Şekil 4.5. VDR Taq I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı.....	54
Şekil 4.6. VDR Taq I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı	55
Şekil 4.7. VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı	56
Şekil 4.8. VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı	57

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. İtalyan KTS çalışma grubunun klinik KTS evrelemesi	22
Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Grupların Karşılaştırılması	49
Tablo 4.2. Yaş Göre Grupların Karşılaştırılması	49
Tablo 4.3. VDR Fok I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	50
Tablo 4.4. VDR Fok I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması ...	51
Tablo 4.5. VDR Fok I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	52
Tablo 4.6. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması	53
Tablo 4.7. VDR Taq I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	54
Tablo 4.8. VDR Taq I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması ...	55
Tablo 4.9. VDR Taq I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	56
Tablo 4.10. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karpal tünel sendromu (KTS), nervus medianusun el bileğinde bulunan karpal tünelde sıkışmasıyla meydana gelen belirti ve bulgularla karakterize klinik tablodur. Hastalar genellikle elde median sinirin duyusal innervasyon alanında ağrı ve parestezi ve daha az yaygın olarak median sinir ile innerve edilen el kaslarında güçsüzlük yaşarlar. KTS, klinik pratikte kompresif fokal mononöropatilerin en sık görülen formudur (1). KTS'nin patofizyolojisi birden fazla nedene bağlıdır. Çeşitli süreçler sonunda intrakarpal kanalda artan basınç, KTS'nin ortaya çıkışındaki temel sonuç mekanizmasıdır (2).

KTS yetişkin popülasyonda yaygın bir hastalıktır. Tahmini KTS insidansı kadınlar için binde 2,2 ile 5,4, erkekler için binde 1,1 ile 3 arasında değişmektedir (3-5). Genel popülasyondaki tahmini KTS prevalansı yüzde 1 ile 5 olup kadınlardaki görülme sıklığı erkeklere göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazladır (5-7).

Risk faktörleri arasında tekrarlayan el ve bilek kullanımı gibi bazı çevresel faktörler, kadın cinsiyet, genetik yatkınlık ve diabetes mellitus, artrit, obezite, hipotiroidi, gebelik, aromataz inhibitörleri kullanımı, Vitamin D eksikliği gibi bazı tıbbi durumlar yer alır, hakkındaki etiyolojik çalışmalar ise devam etmektedir (2, 8, 9).

Hastalığa özgü semptom ve işaretleri olan hastalarda KTS tanısı, klinik özelliklere dayalı olarak konulur. Elektrodiagnostik ve diğer diagnostik testler, klinik tanı kesin olmadığında KTS'yi doğrulamak veya ekarte etmek için, ek olarak orta veya şiddetli seviyede şikayetleri olan hastalarda sinir sıkışmasının şiddetini ölçmek ve cerrahi müdahale kararlarına yardımcı olmak için kullanılır (10).

Klinik olarak KTS olduğu belirlenen ve hafif semptomları olan hastalar için cerrahi dışı tedaviler uygundur. Bu tedaviler arasında splintleme, glukokortikoidler, fiziksel ve manuel terapi teknikleri (örnek olarak, sinir kaydırma egzersizleri ve karpal kemik mobilizasyonu), yoga, terapötik ultrason ve Vitamin D takviyesi yer alır (11-18). Ciddi median sinir hasarına ilişkin elektrodiagnostik kanıtlara (denervasyon veya akson kaybı) sahip çoğu hasta için ve semptomları cerrahi dışı tedavilere yanıt vermeyen hafif ve orta şiddette median sinir hasarı olan hastalar için ise cerrahi tedavi uygundur, cerrahi olarak median sinir dekompresyonu uygulanır (13, 19).

D vitamini, çoğunlukla cilt tarafından güneş ışığına maruz kalınmasıyla üretilen, steroid yapısında yağda çözünebilen bir vitamindir. D vitamini hazır olarak çok az besinde (süt, tahıl ürünleri, mantarlar, yumurta sarısı ve balık yağları) bulunur. Bu nedenle diyetle alımı günlük D vitamini ihtiyacının %20'sinden fazlasını karşılayamaz ve dermal sentez vitaminin ana doğal kaynağını oluşturur. Gıdalarla veya endojen sentezle elde edilen D vitamini, vitaminin inaktif formudur ve bir dizi enzimatik dönüşüm sonrasında aktifleşir. D vitamini karaciğerde vitamininin dolaşımdaki ana şekli olan 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH)D - kalsidiol) ve sonrasında böbrekte vitaminin aktif hali olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂-D₃ - kalsitriol) hidroksile edilir (20).

D vitamini başlıca kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinde etkili olmasına rağmen diğer birçok hücrel fonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur. Kalsitriol, hedef dokulardaki intrasellüler reseptörlere bağlanarak genomik transkripsiyonu düzenler. Neredeyse tüm çekirdekli hücreler Vitamin D Reseptörünü (VDR) eksprese etmektedir. İnsan ve fare genomunun yaklaşık olarak yüzde 3'ü, kalsitriolün kontrolü altındadır (21, 22).

D vitamininin bu geniş aktivite spektrumunu göz önüne alan araştırmacılar tarafından D vitamininin KTS ile arasındaki muhtemel ilişkiler birçok çalışma ile incelenmiştir. Bu bağlamda Vitamin D eksikliğinin KTS etiyolojisinde yer alabileceği ve Vitamin D takviyesinin semptomları iyileştirebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8, 17, 18).

D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik fonksiyonlara sahip olması, sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeyi hızlandıran remiyelinizasyonu artırması ve KTS'yi tetiklemede rolü olabilecek inflamatuvar fibrozisi artıran vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) baskılamada rol oynayabilmesi gibi mekanizmalar önceki çalışmalarda D vitamini ile KTS arasındaki ilişkinin nedenleri olarak gösterilmiştir (18).

D vitaminin etkilerini VDR üzerinden göstermesi ve VDR geninde, serum kalsidiol seviyesi ile majör sağlık sonuçları arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde değiştiren yaygın polimorfizmlerin tanımlanmış olması, D vitaminin KTS ile olan ilişkisinde VDR gen polimorfizmlerini de olası bir açıklayıcı mekanizma haline getirebilir (22, 23).

VDR geninde ortaya çıkan polimorfizmlerden Apa I, Taq I, Bsm I ve Fok I'nın daha önce multipl skleroz (MS), idiopatik parkinson hastalığı ve alzheimer hastalığı gibi

nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkisi çalışılmıştır fakat KTS ile olan ilişkisi daha önce hiçbir çalışmada incelenmemiştir (24-26).

Biz de bu çalışmamızla VDR gen polimorfizmlerinden Fok I (rs2228570) ve Taq I'nın (rs731236) KTS ile aralarındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu araştırmanın neticesinde, mevcut polimorfizmlerin KTS grubu ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir farklılığa sahip olup olmadığı ve KTS grubunda hastalığın şiddeti ile polimorfizmler arasında bir ilişkinin mevcut olup olmadığı sorularına yanıt verilecektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karpal Tünel Sendromu

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Karpal tünel sendromu (KTS), nervus medianusun el bileğindeki karpal tünelde stenoza uğramasıyla karakteristik semptom ve bulguların ortaya çıktığı klinik tablodur. Dominant elde daha sık ortaya çıkan bu sendrom hastaların yarısından fazlasında iki taraflı olmakla beraber klinik prezantasyon genellikle bir taraftadır. En sık görülen formu İdiopatik KTS'dir. (1, 27, 28)

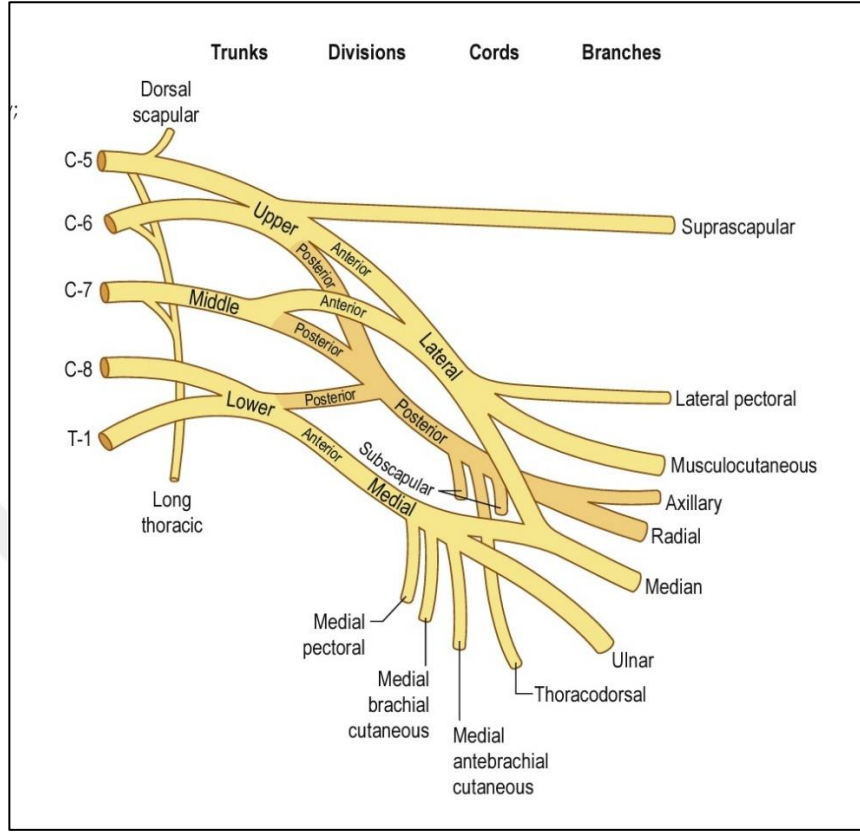
James Paget 1854 yılında ilk kez, travma sonrası el bileğinde median sinirin kompresyonundan bahsetmiştir. Marie ve Foi adlı araştırmacılar 1913 yılında, bilateral tenar kaslarda atrofi olan bir vaka yayınlamışlar, hastaya yapılan otopside transvers karpal ligamentin proksimalinde her iki median sinirde nöroma olduğunu tespit etmişler ve median paralizinin, sinirin ligamentin altındaki sıkışmasına bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Moersch 1938'de, bilateral median nöritisli bir vakada, transvers karpal ligamentin cerrahi diseksiyonunu önermiş, ancak bu müdahaleyi gerçekleştirememiştir. 1946'da Connon ve Love, "tardy median palsy" ismiyle 38 vaka yayınlamışlar, bu hastaların 9'u transvers karpal ligamentin cerrahi diseksiyonu ile tedavi edilmiştir. Brain, Wright ve Wilkinson, 1947'de el bileği seviyesinde median sinirin spontan basısı saptanan 6 hastayı kapsamlı olarak yayınlamış ve cerrahi ile tüm hastaların başarıyla tedavi edildiklerini belirtmişlerdir. Phalen 1950 yılında, American Medical Association yıllık toplantısında, 11 vaka ile el bileğinde median sinirin spontan kompresyonunu bildirmiştir, daha sonra 1966 senesinde bu durumu klinik bir sendrom şeklinde tanımlamış, KTS'li 654 vakadaki tanı çalışmalarını ve yapılan cerrahilerin sonuçlarını bildirmiştir (29, 30).

2.1.2. Median Sinir ile Karpal Tünelin Anatomisi

Median sinirin anatomisinin bilinmesi KTS'nin klinik ve elektrofizyolojik bulgularını; median sinirin proksimal lezyonlarından veya pleksopati-radikülopati gibi durumlardan ayırt edebilmek açısından önemlidir.

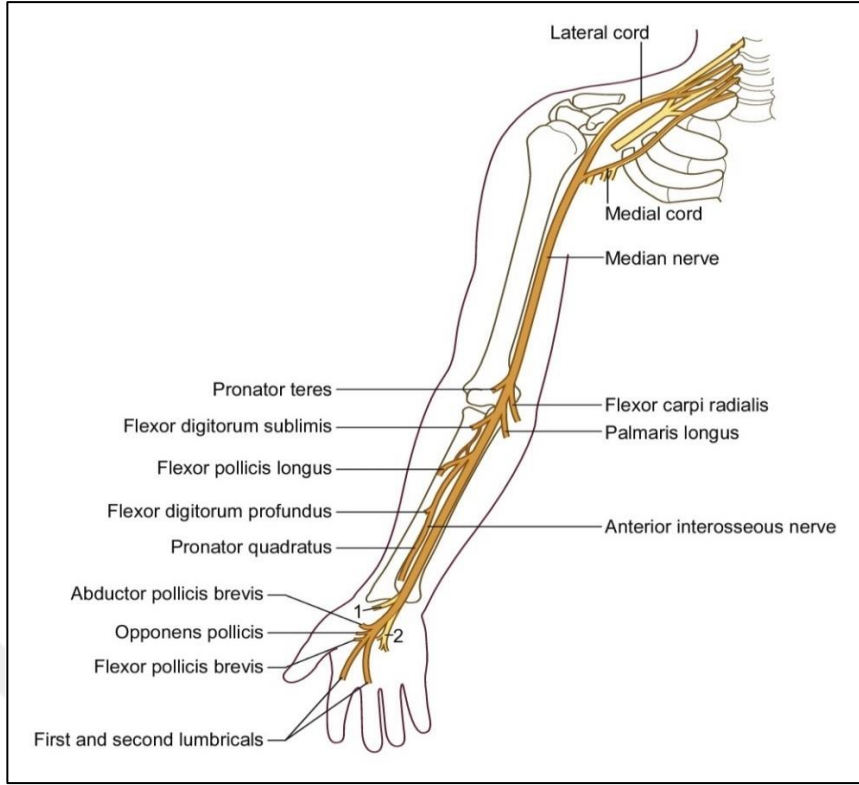
Median sinir C5-T1 seviyelerinde medulla spinalisten ayrılan periferik sinirlerden köken alır (Şekil 2.1). C5-C6-C7 köklerinden çıkan lifler brakial pleksusun üst ile orta trunkus - lateral kord segmentlerinden geçerek ve C8-T1 köklerinden çıkan lifler ise

brakial pleksusun alt trunkus - medial kord segmentlerinden geçerek median sinire ulaşır (31).



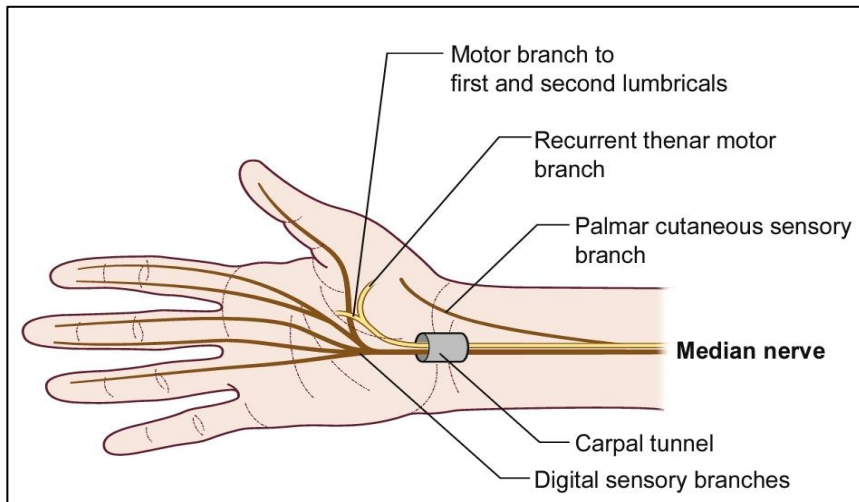
Şekil 2.1. Brakial pleksusun ve median sinir dahil olmak üzere pleksustan çıkan periferik sinirlerin şematik gösterimi (32).

Median sinir brakial pleksustan çıktıktan sonra kol segmentinde bisipital oluk boyunca brakial arterle nörovasküler bir demet halinde distale doğru ilerler. Median sinir bu bölgede duysal veya motor innervasyon sağlamaz. Bununla birlikte, brakial artere ve onun daha distal dallarına (ulnar ve radial arterler) sempatik innervasyon sağlar. Dirsek seviyesinde, bisipital aponevrozun altında seyrederken dört kası (palmaris longus, pronator teres, fleksör karpi radialis ve fleksör digitorum superficialis) innerve eder. Sinir bisipital aponevrozdan çıkarken pronator teresin yüzeysel ve derin başlarının arasından geçer. Sonrasında ön kol segmentinde anterior interosseöz sinir dalını verir ve bu dalı da ön koldaki üç kası (pronator quadratus, fleksör digitorum profundus I ve II kaslarının medial başları ve fleksör pollicis longus) innerve eder (Şekil 2.2) (31, 33).



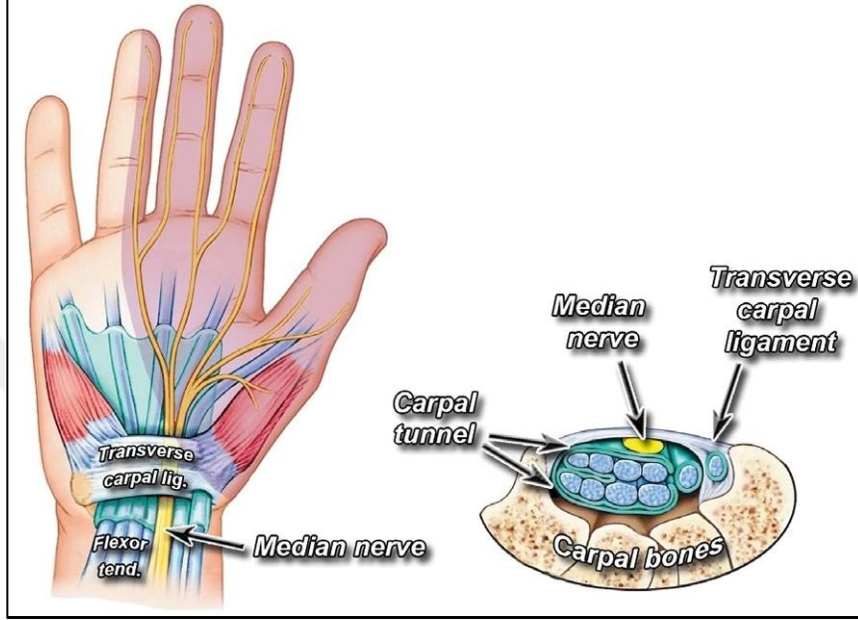
Şekil 2.2. Median sinirin brakial pleksustan palmar bölgeye kadar olan seyri ve dalları ile innerve ettiği kasların şematik gösterimi (33).

Median sinir, anterior interosseöz dalı kendisinden ayrıldıktan sonra ön kolda anterior interosseöz sinire paralel olarak distale doğru ilerler ve karpal tünelden geçmeden önce tenar bölgenin duysal innervasyonunu sağlayan ve deri altından geçen palmar kutanöz duyu dalını verir (Şekil 2.3 ve Şekil 2.5) (31).



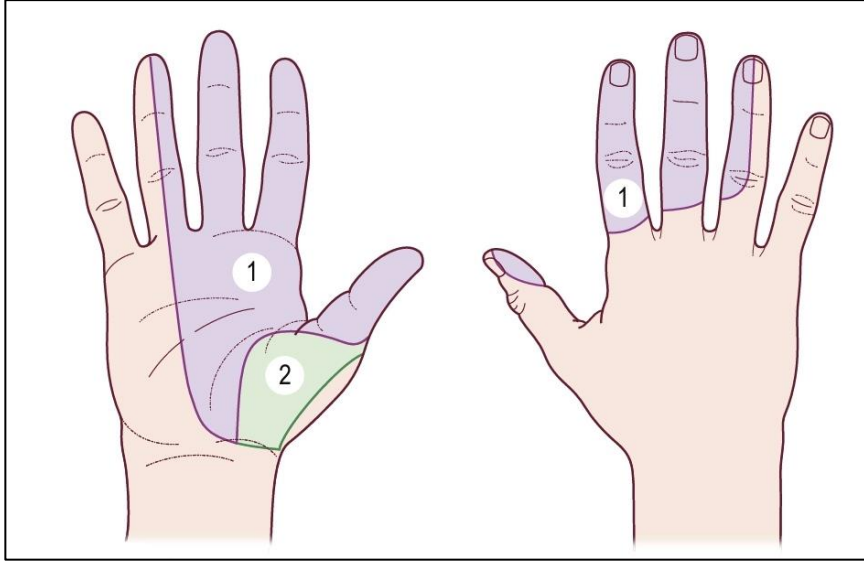
Şekil 2.3. Median sinirin palmar kutanöz dahil distal dallarının şematik gösterimi (33).

Median sinir daha sonra önkolun distalinde karpal tünelden geçerek bileğe ulaşır. Karpal tünelin çatısı transvers karpal ligament, zemini ve kenarları ise bilek kemikleri tarafından oluşturulur. Median sinir karpal tünelden geçerken dokuz önkol fleksör kasının tendonuyla (fleksör digitorum profundus ve süperficialisin 4'er tendonu ve fleksör pollicis longusun 1 tendonu) birlikte geçer (Şekil 2.4) (31).



Şekil 2.4. Karpal tünelin ve median sinirin karpal tünelden geçişinin şematik gösterimi (34).

Median sinir karpal tüneli çıktıktan sonra ele duyuşal ve motor innervasyon sağlar. Median sinirin motor dalı distale doğru ilerleyerek 1. ve 2. lumbrical kasları innerve eder, ayrıca rekküren tenar motor dalı ile tenar kaslardan abductor pollicis brevis, fleksör pollicis brevisin yüzeysel başı ve opponens pollicisi innerve ederek başparmağa abdüksiyon ve oppozisyon yaptırır. Duyuşal dalları ise elin ilk üç parmağının ve dördüncü parmağın lateral yarısının duyuşal innervasyonu sağlar (Şekil 2.3 ve Şekil 2.5) (31, 33).



Şekil 2.5. Median sinirin eldeki duyuşal innervasyon sahası; 1 numaralı alan median sinirin karpal tüneldən geçtikten sonraki duyuşal dallarının innervasyon alanı, 2 numaralı alan ise median sinirin karpal tünelle girmeden hemen önce verdiği palmar kutanöz duyu dalının innervasyon alanıdır. Bu dal karpal tüneldən geçmediği için KTS hastalarında 2 numaralı sahada duyuşal semptom veya bulgu beklenmez, olması halinde median sinirin proksimal yaralanmaları düşünölmelidir (33).

Median sinirin yukarda açıklanan anatomik özelliklerine ek olarak nispeten yaygın şekilde çeşitli varyasyonları bulunmaktadır. Bu varyasyonlar hem KTS tanısını zorlaştıracaktır hem de median sinirin karpal tüneldeki şiddetli zedelenmelerine rağmen elektrofizyolojik bulguların daha hafif olmasına neden olabilir.

Median sinirin ön kol segmentinde ulnar sinir ile arasında oluşan bağlantılar Martin-Gruber anastomozu (MGA) şeklinde isimlendirilir, tipik olarak median sinir üzerinden innerve edilen el kaslarının ulnar innervasyonu ile sonuçlanır, %10 ile %40 oranında görölebilir (35).

Marinacci anastomozu en nadir görölenidir, ters MGA olarak bilinir, sıklığı %0.7 ile %4 arasında değişebilir (36).

Median sinirin palmar bölgedeki rekküren motor dalı ile nervus ulnarisin derin dalı arasındaki bağlantı Riche-Cannieu anastomozu olarak isimlendirilir. Bu durum median sinir üzerinden innerve edilen tenar kasların ulnar innervasyonu ile sonuçlanır. Önceleri %50 civarı olarak bilinen bu tablonun bazı çalışmalarda %70-80, bir çalışmada

da %100 oranında görüldüğü bildirilmiş olup artık varyasyondan ziyade normal bir anatomik nöral bağlantı olduğu bildirilmektedir (36, 37).

Palmar bölgede median ve ulnar sinirlerin duyusal dalları arasındaki bağlantı ise Berrettini anastomozu olarak isimlendirilir, bu anastomoz da çok fazla görülmesi nedeniyle artık normal bir anatomik bağlantı olarak bildirilmektedir (36).

2.1.3. Patofizyoloji

KTS'nin patofizyolojisi birden fazla nedene bağlıdır, kesin etiyojisi belirsiz olsa da çeşitli süreçler sonunda intrakarpal kanalda artan basınç, KTS'nin ortaya çıkışındaki temel sonuç mekanizmasıdır.

Intrakarpal kanalda artan basınç median sinir üzerinde bir anatomik kompresyona neden olmaktadır. Basınç artışı; bileğin hiperekstansiyon veya hiperfleksiyona uzamış maruziyetinden, karpal tünelden geçen tendonları çevreleyen sinoviyal dokunun fibrozisi ve hipertrofisi gibi nedenlerle tendonların hacminin artmasından, sistemik hastalıklar neticesinde ortaya çıkan ödem ve inflamasyondan, karpal tünelin iç hacminin konjenital yetersizliğinden veya karpal tünel içinde yer kaplayıcı bir kitlesel durumdan kaynaklanabilir.

Çeşitli süreçler sonunda karpal tünelden geçen tendonları çevreleyen subsinoviyal bağdokuda meydana gelen fibrozis ve vasküler proliferasyonun, prostaglandin E2 ile vasküler endotelyal büyüme faktörünün ekspresyonundaki artışla bağlantılı olduğuna dair bir kısım kanıtlar vardır fakat bu faktörlerin KTS'deki kesin rolü belirsizdir.

Median sinir üzerinde meydana gelen anatomik kompresyon çeşitli şekillerde sinir hasarına neden olabilir. Bunlar; sinirin doğrudan hasarını, perinöral arteriyel yapıların basısı nedeniyle meydana gelen iskemik hasarı, venöz yapıların basısı nedeniyle gelişen intranöral ödemi ve aksonal transportun bozulmasını içerir. Ek olarak perinöral vasküler yapıların hasarı sonrası kan-sinir bariyerinin bozulması intranöral bir inflamasyon meydana getirir. Tüm bu süreçlerin sonunda sinirde önce demiyelinizasyon ardından da aksonal dejenerasyon gelişir (2, 38, 39).

2.1.4. Epidemiyoloji

KTS yetişkin popülasyonda yaygın bir hastalıktır fakat karpal tünel sendromunun insidans ve prevalansını bildiren çalışmalarda kullanılan tanı kriterlerinin birbirinden

farklı olması nedeniyle insidans ve prevalans verileri çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir (1).

Tahmini KTS insidansı kadınlar için binde 2,2 ile 5,4, erkekler için binde 1,1 ile 3 arasında değişmektedir (3-5). Zirve insidans yılları 45 ile 54 yaşları arasındadır (40). Çocuklar arasında KTS'nin nadir olduğu bilinmekle beraber literatürde bir insidans verisi bulunmamaktadır (41).

Genel popülasyondaki tahmini KTS prevalansı yüzde 1 ile 5'tir ve erkek-kadın oranı ise yaklaşık 1:3'tür (5-7). KTS prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) daha büyük olanlarda ve yaşlı hastalarda daha yüksektir, VKİ >29 olan kadınlarda en fazlayken, VKİ <25 olan erkeklerde en düşük gibi görünmektedir (42, 43).

2.1.5. Risk Faktörleri

KTS'nin etiolojisindeki risk faktörleri multifaktöriyeldir. Risk faktörleri genel bir kategorizasyona tabi tutulduğunda üç gruba ayrılabilir:

- Cinsiyet ve genetik faktörler,
- Tıbbi durumlar ve ilaçlar,
- Çevresel risk faktörleri.

2.1.5.1. Cinsiyet ve Genetik faktörler

Kadın cinsiyet KTS açısından risk faktörüdür, KTS'nin kadınlarda daha sık görüldüğü çoğu çalışmada bildirmiştir. Karpal tünelin proksimal kesit alanının kadınlarda genellikle erkeklerden daha küçük olması bu yatkınlığın nedenini açıklayan bir durum olabilir. Hatta kadınlar arasında da KTS'si olanların kesit alanının, KTS'si olmayanlara göre daha küçük olduğu gözlenmiştir (44).

Genetik faktörlerin de KTS açısından risk teşkil edebileceğini belirten bir miktar çalışma mevcuttur. Bir ikiz çalışması, kadın hastalarda KTS riskinin yaklaşık yarısının genetik olduğunu bulmuştur (9). Başka bir çalışmada da soy geçmişte KTS varlığı; tek taraflı hastalığı olanlara veya KTS'si olmayanlara kıyasla bilateral KTS'si olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (45).

2.1.5.2. Tıbbi Durumlar ve İlaçlar

Çeşitli çalışmalar, KTS ile D vitamini durumu arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, düşük D vitamini düzeylerinin KTS ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (8, 17, 18).

D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik fonksiyonlara sahip olması, sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeyi hızlandıran remiyelinizasyonu artırması ve KTS'yi tetiklemede rolü olabilecek inflamatuvar fibrozisi artıran vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) baskılamada rol oynayabilmesi gibi mekanizmalar önceki çalışmalarda Vitamin D ile KTS arasındaki ilişkinin nedenleri olarak gösterilmiştir (18).

Diyabetli hastalarda KTS görülme oranı genel popülasyondan daha fazladır ve tip 1 ile tip 2 olmak üzere iki formunun da KTS ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diyabetli bireylerde periferik sinir gövdesinin sinir sıkışmasına neden daha duyarlı olduğunun sebepleri hala tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak muhtemelen karmaşık patofizyolojik mekanizmaların neticesinde sinirde meydana gelen biyokimyasal ve yapısal değişikliklerin duyarlılık artışının nedeni olduğu söylenebilir (46).

Osteoartrit ve romatoid artrit, karpal tünelde anatomik kompresyona neden olarak KTS gelişme riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda riskin osteoartrit grubunda 2 kat, romatoid artrit grubunda ise 3 kat arttığı gözlenmiştir (5, 47).

Obezite genellikle vücut kitle indeksi >30 olarak tanımlanır ve bazı çalışmalar obezitenin KTS açısından muhtemel bir risk faktörü olduğunu bildirmektedir (42, 43).

Hipotiroidizm periferik doku ödemi artırarak KTS gelişimine katkıda bulunur. Konunun 2014 yılında yayımlanmış olan bir meta-analizinde hipotiroidizm KTS ile ilişkilendirilmiştir (48).

KTS için gebelik bir risk faktörüdür ve bu kişilerde KTS'nin muhtemel etiyolojisi sıvı birikimidir. Çoğu durumda, doğumdan haftalar ile aylar sonra kademeli olarak düzelirler; bununla birlikte emziren hastalarda semptomlar birkaç ay uzayabilir (49, 50).

Bilek seviyesinde meydana gelen travmalar KTS nedeni olabilir. Elin kompresif yaralanmaları, radial ve karpal kemiklerin fraktürü gibi travmalar median sinirin karpal tünelde stenoza uğramasına neden olabilir. Kırık varlığında, redüksiyon sonrasında gecikmiş şekilde de KTS ortaya çıkabilir (51).

Aromataz inhibitörleri bazı malignitelerin tedavisinde plazma östrojen seviyelerini baskılamak için kullanılır ve KTS gelişme riskini artırdığı gösterilmiştir. Aromataz inhibitörü kullanımına bağlı gelişen KTS'de vakalarının çoğunda semptomların hafif ile orta şiddette olduğu ve tedavi gerektirmediği gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmada ek olarak, aromataz inhibitörleri alan hastalarda, bu ilaçları almayanlara kıyasla ultrason ile artmış tendon kalınlığı bulmuştur. Bu sonuçlar, aromataz inhibitörü ile ilişkili KTS'nin mekanizmasının tendon kalınlaşması olduğunu düşündürmektedir (52, 53).

Son olarak akromegali, metabolik sendrom ve sistemik amiloidoz da etiolojide yeri alan diğer tıbbi durumlar olarak kabul edilmektedir (54-56).

2.1.5.3. Çevresel Faktörler

Biyomekanik risk faktörlerinin karpal tünel sendromu gelişimiyle arasındaki ilişkiyi araştıran sistematik bir meta-analizin verilerine göre zorlayıcı ve tekrarlayan el / bilek kullanımı, titreşimli araçlarla çalışmak, bilek veya avuç içinin sürekli basıya maruz kalması, uzamış bilek ekstansiyonu ve fleksiyonu ve soğuk havalarda ellerin kullanımı gibi nedenler KTS'ye neden olabilir veya KTS'yi ağırlaştırabilir (57).

2.1.6. Klinik Özellikler

KTS'nin tipik başlangıç özelliği elde tenar bölgenin korunduğu, ilk üç parmak dahil olmak üzere dördüncü parmağın lateral yarısına kadar ortaya çıkan uyuşma, karıncalanma veya ağrıdır (Şekil 2.5). Bu duyuşal semptomlar genellikle median innervasyonlu parmaklarla sınırlı olsa da hastalar arasında önemli değişkenlikler olabilir. Şikayetler bilekte sınırlı olabilir veya tüm eli etkileyebilir. Proksimale doğru ön kola ulaşması ve daha az sıklıkla dirsek üzerinden omuza ulaşması nadir değildir, fakat boyunun etkilenmesi beklenmez (33).

Duyusal semptomlar başlangıçta sadece geceleri ortaya çıkar, hasta ağrı veya parestezilerden dolayı uykudan uyanabilir. Sonraki süreçte araba kullanmak, kitap okumak, yazı yazmak ve telefon tutmak gibi bileğin sürekli fleksiyon - ekstansiyonunu ve kolların kaldırılmasını gerektiren durumlarda gündüzleri de semptomlar oluşmaya başlar. Bazı hastalar ellerini sallayarak veya ovuşturarak veya akan bir ılık suyun altında bekleterek semptomlarda geçici bir rahatlama yaşarlar, buna "sallama-‘flick’ fenomeni" adı verilir ve KTS'nin klinik tanısı için patognomoniktir. Klinik şiddetlendikçe aralıklı duyuşal şikayetler devamlılık göstermeye başlar ve elde tenar bölgenin korunduğu, ilk üç

parmak dahil olmak üzere dördüncü parmağın lateral yarısına kadar ortaya çıkan sabit duyu kaybı gelişir (Şekil 2.5)(27, 33).

Son aşamada tabloya eklenen motor defisit nedeniyle öncelikle ince beceri gerektiren faaliyetlerde zorluk yaşanırken giderek nesne kavramak, anahtar çevirmek, şişe kapağını açmak ve elbise düğmelerini iliklemek gibi daha belirgin güçsüzlükler oluşmaya başlar (58).

Sabit duyu kaybı ve güçsüzlük genellikle geç dönem şikayetleri olmakla beraber distal radius fraktürü gibi akut KTS gelişen bazı hastalarda, aksonal dejenerasyona bağlı olarak erken aşamada da bu şikayetler ortaya çıkabilir (51).

2.1.7. Tanı

Elde ağrı veya parestezi tarifleyen hastalarda median sinir innervasyon alanına uyan duyuusal veya motor defisitlerin varlığında KTS'den şüphelenilmelidir (59).

Hastalığa özgü semptom ve işaretleri olan hastalarda KTS tanısı, klinik olarak konulabilir fakat karakteristik semptomlar ve işaretler ile doğrulayıcı elektrodiagnostik testlerin kombinasyonu KTS tanısı için en güvenilir yöntemdir (60). Elektrodiagnostik ve diğer diagnostik testler, klinik tanı net olmadığında KTS'yi doğrulamak veya ekarte etmek için, ek olarak orta veya şiddetli derecede semptomları olan hastalarda sinir sıkışmasının şiddetini ölçmek ve cerrahi müdahale kararını verebilmek için yardımcı olabilir (10).

2.1.7.1. Klinik belirtiler

KTS'nin klinik tanısı karakteristik semptomların, tetikleyici ve rahatlatıcı faktörlerle KTS'ye özgü muayene bulgularının varlığında konulabilir. KTS semptomları arasında el, ön kol veya kolda ağrı, elde median sinir innervasyon alanında uyuşukluk, parestezi veya güçsüzlük bulunur. Tetikleyici faktörler uyku, el veya kolun sürekli sabit pozisyonu ile el veya bileğin tekrarlayan hareketlerini içerir. Rahatlatıcı faktörler ise eli sallamak ve duruş pozisyonunu değiştirmektir (59).

2.1.7.2. Muayene

Muayene iki aşamalıdır, ilk aşamada objektif duyuusal veya motor belirtiler aranır, ikinci aşamada ise KTS semptomlarını ortaya çıkarmak için bazı hasta başı testleri uygulanır, bu testler klinik değerlendirmenin tanısal verimini artırabilir. Kışkırtıcı

manevralar arasında Tinel, Phalen, el kaldırma ve manuel karpal kompresyon testleri yer alır (61).

KTS'nin başlangıcında semptomlar sadece ağrı ve parestezi şeklinde olduğundan ve objektif duyuşal veya motor kayıplar hastalığın geç bulguları olduğundan özellikle hastalığın başlangıç evrelerinde muayenenin normal olması KTS'yi dışlamaz.

Median sinir innervasyon alanında objektif duyuşal değışiklikler, en sık olarak iki nokta ayırımı, iğne batması ve hafif dokunma hissinde bozulma veya kayıptır. Bunlar tipik olarak elde ilk üç parmak dahil olmak üzere dördüncü parmağın lateral yarısına kadar meydana gelir ve tenar bölge muayenede sağlam izlenir. Tenar bölge üzerindeki duyuşal kayıp, karpal tünelin proksimalinde median sinir lezyonunu düşündürdüğünden, bu kritik bir bulgudur (Şekil 2.3 ve Şekil 2.5).

Motor semptomlar ve bulgular hastalığın şiddetli aşamasında görülür ve tipik olarak tenar kaslarla sınırlıdır. Bu durum muayenede başparmak abduksiyon ve oppozisyon zaafiyeti olarak kendini gösterir ve tenar atrofi mevcut olabilir (Şekil 2.6). Diğer el kaslarında güçsüzlük ve atrofi mevcutsa diğer tanılar düşünölmelidir (59).



Şekil 2.6. İlerlemiş bir KTS olgusundaki tenar atrofi görüntüsü (58).

2.1.7.3. Provokatif Manevralar

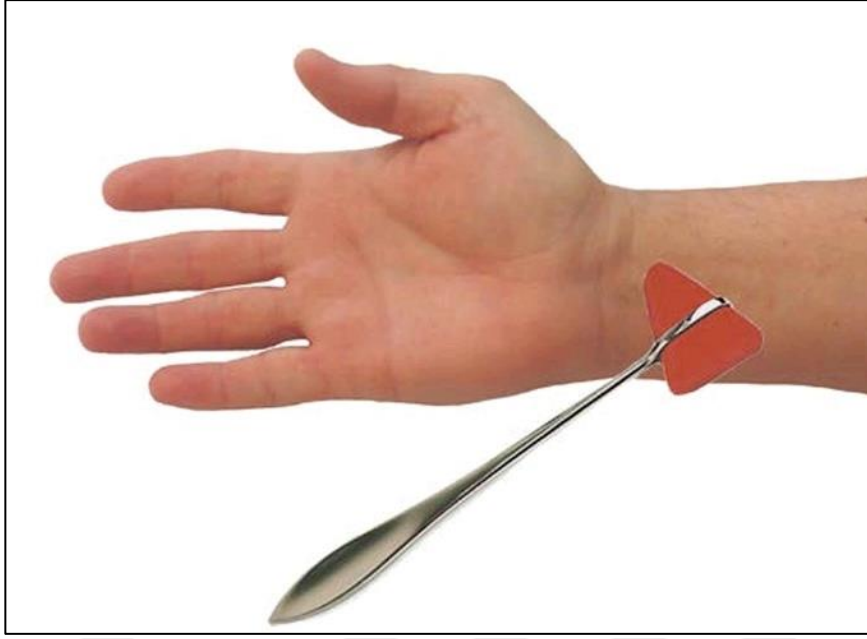
Muayenenin ikinci aşamasında semptomları ortaya çıkarabilecek kışkırtıcı manevralar uygulanır ancak, bu provokatif testlerin tek başına duyarlılığı ve özgüllüğü en iyi ihtimalle orta düzeydedir (61).

Phalen manevrası, dirsekler fleksiyonda kalırken bilekte hiperfleksiyon sağlamak için hastanın ellerinin dorsal yüzeylerini birbirine yaklaştırmasıyla gerçekleştirilir. Alternatif olarak, yine dirsekler fleksiyonda kalırken bilekte hiperekstansiyon sağlamak için hastanın ellerinin palmar yüzeylerini birbirine yaklaştırmasıyla da yapılabilir, bu durum ters Phalen olarak isimlendirilir (Şekil 2.7). Bilekler bu pozisyonda bir dakika tutulur. Median sinir üzerinden innerve edilen parmaklarda ağrı ve/veya parestezi ortaya çıkarsa Phalen testi pozitif olarak kabul edilir. Meta-analizler, pozitif bir Phalen testi için ortalama yüzde 68'lik bir sensitivite ve yüzde 73'lük bir özgüllük göstermiştir (61).



Şekil 2.7. Phalen ve Ters Phalen manevraları (33).

Tinel testi median sinire karpal tünelin hemen proksimalinde veya üstünde gerçekleştirilen sert bir perküsyonla uygulanır. Median sinir üzerinden innerve edilen parmaklarda ağrı ve/veya parestezinin oluşması Tinel testinin pozitif olduğunu gösterir. Pozitif bir Tinel işareti, Phalen işaretinden daha az duyarlı olabilir (yüzde 50), ancak benzer özgüllüğe sahiptir (yüzde 77) (Şekil 2.8) (61).



Şekil 2.8. Tinel testi (33).

Manuel karpal kompresyon veya Durkan testinde, transvers karpal ligament üzerine 30 saniyelik bir basınç uygulanır, Phalen testi ile kombine versiyonu da geliştirilmiştir (Şekil 2.9 ve Şekil 2.10). Ağrı veya parestezi pozitif sonucu gösterir. Manuel karpal kompresyon testinin ortalama sensitivitesi ve özgüllüğü sırasıyla yüzde 64 ve 83'tür (61, 62).



Şekil 2.9. Manuel karpal kompresyon veya Durkan Testi (62).



Şekil 2.10. Phdurkan testi (Bileğin kombine Phalen ve kompresyon testi) (62).

El kaldırma testi, hastadan ellerini bir dakika boyunca başının üzerine kaldırmasını isteyerek uygulanır. Test sonucunda KTS semptomları tekrarlanıyorsa sonuç pozitifdir. Duyarlılık ve özgüllük, Tinel testi ve Phalen testleri için bilinenlere benzer veya bir miktar daha iyi olabilir, fakat çok az çalışma bu testleri doğrudan karşılaştırmıştır (63).

Üst ekstremité nörodinamik testi, periferik sinir hareketliliğini değerlendirir ve KTS'li hastaları belirlemek için kullanılabilir. Bu test sırasında hasta sedyede sırt üstü uzanır durumdayken ilk olarak omuz 90 derece abduksiyona ve eksternal rotasyona getirilir, sonrasında ön kola supinasyon yaptırılır ardından da bileğe ve 2-5. el parmaklarına ekstansiyon, 1. parmağa da abduksiyon yaptırılır. Test sonucunda semptomlar ortaya çıkarsa median sinirin karpal tünel içindeki hareket alanının kısıtlandığı düşünülür (64).

KTS'li 2600'den fazla hastayı içeren provokatif testlerin tanısal doğruluğunu değerlendiren 37 gözlemsel çalışmanın 2022 meta-analizinde, el yükseltme testinin tanısal performansının diğer provokatif testlerden daha iyi olduğu gözlenmiştir. Tanı koyma doğrulukları güçlüden zayıfa doğru aşağıdaki gibidir:

- El kaldırma testi – Olasılık Oranı (Odds Ratio - OR) 128,6
- Manuel karpal sıkıştırma – OR 15,8
- Phalen testi – OR 7.2
- Tinel testi – OR 5.3
- Üst ekstremité nörodinamik testi – OR 1.8

Bununla birlikte, bu bulguların kesinliği, verilerin gözlemsel doğası, bireysel testler için kullanılan değişken protokoller ve üst ekstremité nörodinamik testini değerlendiren çok çalışmanın olmaması nedeni ile sınırlıdır (65).

2.1.7.4. Elektrodiagnostik Testler

Elektrodiagnostik testlerin atipik klinik özellikleri olan hastalarda tanıyı doğrulamak için, orta ile şiddetli semptomları olanlarda ve konservatif tedavilere rağmen şikayetleri devam eden veya progrese olan hastalarda da cerrahi kararını verebilmek için yapılması önerilmektedir (10).

Genellikle iğne elektromiyografisi (EMG) ile desteklenmiş sinir ileti çalışmaları (SİÇ) ile elektrodiagnostik test, KTS tanısını doğrulamak ve ayırıcı tanıda diğer durumları ekarte etmek için yüksek bir sensitivite ve özgüllüğe sahiptir. Klinik semptomların boyutunun her zaman median sinir hasarının ciddiyeti ile paralel olmayabileceği nedeniyle, elektrodiagnostik testlerin tanı doğruluğunu artırmanın yanında, median sinir hasarının ciddiyetini ölçmek için de yapılması önerilmektedir (10).

KTS tanısı, SİÇ'ten alınan sonuçlarla doğrulanabilir fakat semptomları veya SİÇ bulguları orta ile şiddetli olan hastalarda motor ünitelerin bütünlüğünü değerlendirip cerrahi kararını verebilmek için iğne EMG yapılır. Örnek olarak EMG'de, SİÇ'te duysal ve motor yanıtların olmadığı bazı ciddi vakalarda kalıcı nöronal bütünlüğün objektif kanıtları veya SİÇ anormalliklerinin ılımlı olduğu bazı durumlarda daha şiddetli aktif denervasyon kanıtları gözlenebilir.

Ek olarak, polinöropati, radikülopati ve pleksopati gibi diğer durumları ekarte etmek için atipik semptomları olan hastalarda iğne EMG gereklidir (66).

➤ Sinir ileti çalışmaları:

SİÇ'te median sinirin hem duysal hem de motor liflerinin ileti hızları, latansları ve aksiyon potansiyelleri diğer sinirlerle ve karşı ekstremitayla kıyaslanarak değerlendirilir (33).

KTS'de median sinirde meydana gelen demiyelinizasyon neticesinde duysal ve motor ileti çalışmaları distal latanslar uzar ve ileti hızları düşer. Artmış fokal demiyelinizasyon bilek seviyesinde ileti bloğuna neden olabilir. Sonraki aşamada sinirde meydana gelen aksonal dejenerasyon ise duysal ve motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdlerinin düşmesine veya kaybına neden olur (33).

Duysal lifler motor liflere göre kompresyona daha duyarlı olduklarından demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon önce duysal liflerde meydana gelir. Bu nedenle SİÇ'te tipik olarak duysal değişiklikler motor değişikliklerden önce meydana gelir. Hafif KTS'de herhangi bir SİÇ anormalliği izlenmediği de olabilir (33).

KTS'de SİÇ şu şekilde gerçekleştirilir:

- Duysal iletim çalışmaları, median sinirin bilekten uyarılıp klinik semptomlara bağlı olarak ikinci veya üçüncü parmağtan duysal yanıtın kaydedilmesini içerir. Sonuçlar, ulnar (bilek uyarımı ve beşinci parmağtan kayıt) ve radial (lateral radiustan uyarı ve enfiye çukurundan kayıt) dahil olmak üzere diğer sinirlerin duysal yanıtlarıyla karşılaştırılır.
- Diğer kaslar da teşhis bilgisi sağlayabilse de, motor iletim çalışmaları çoğunlukla abductor pollicis brevis kasından kayıtlanır. Elde edilen sonuçlar hem yaşa bağlı normal değerler hem de aynı elin veya kontralateral elin diğer sinirleri ile karşılaştırılır. Karşılaştırmalı motor test tipik olarak ulnar sinirle yapılır (el bileğinde ve dirsekte ulnar oluğun üstünde ve altında stimülasyon yapılırken abductor digiti minimiden kayıt).
- KTS'yi düşündüren klinik bulguların varlığında normal rutin SİÇ'e sahip hastalar için ek karşılaştırma çalışmaları kullanılmalıdır. Motor karşılaştırma çalışmasında, ikinci lumbrikal (median) ve interossei (ulnar) kaslarından kayıtlanarak yapılacak çalışma ile distal latanslar karşılaştırılır. Duysal karşılaştırma çalışmalarında, bilekte median ve ulnar sinirleri aynı mesafelerden ayrı ayrı uyararak dördüncü parmağtan yapılan kayıtlamayla duysal latanslar karşılaştırılır bir de median ve ulnar

sinirler avuç içi bilek arası 8 cm mesafeden uyarılıp kayıtlanarak elde edilen yanıtların tepe latansları karşılaştırılır (33).

Median ve ulnar sinirler arasında olan anatomik varyasyonlar (Martin-Gruber, Riche-Cannieu, Berrettini ve Marinacci anastomozları) elektrodiagnostik testler sırasında atipik bulgulara neden olabilir. Bu hastalarda bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdü proksimal dirsek bölgesinden stimülasyonla bilekte stimülasyona göre daha yüksektir. Median sinir iletim hızları ise ön kolda şaşırtıcı derecede hızlı olabilir ve tipik olarak bilekte yavaş olabilir (35, 67).

❖ İğne Elektromiyografisi:

EMG, polinöropati, radikülopati ve pleksopati gibi diğer durumları ekarte etmek ve cerrahi dekompresyon düşünülüyorsa KTS'nin şiddetini değerlendirmek için KTS'de elektrodiagnostik testin yararlı bir bileşenidir. KTS'nin klasik bulgu ve semptomları olan ve SİÇ ile ilgili doğrulayıcı bulguları olan hastalarda, diğer etiyolojilerden şüphelenilmediğinde ve cerrahi düşünülmendiğinde EMG gerekli değildir.

EMG, median sinir üzerinden innerve edilen kaslardaki patolojik değişikliklerin kanıtını değerlendirir. Sekonder aksonal dejenerasyon mevcut olduğunda, EMG ya aktif denervasyonu (örn. pozitif keskin dalgalar, fibrilasyon potansiyelleri ve fasikülasyon potansiyelleri gibi spontan aktiviteler) veya müteakip reinnervasyon ile denervasyonu gösteren kronik değişiklikleri (örn. motor ünite aksiyon potansiyeli amplitüdünde, süresinde ve rekrütman miktarında değişiklikler) ortaya çıkarabilir. Bu tür bulgular, hem median innervasyonlu olmayan el kaslarının kasların hem de median sinirin proksimal bölümüyle innerve edilen kasların normal olması durumunda KTS tanısını destekler (33).

KTS'yi değerlendirmek için EMG'nin spesifik bileşenleri şunları içerir:

- Abductor pollicis brevis kasının incelenmesi.
- Servikal radikülopati kanıtı bulabilmek adına iki veya daha çok C6-C7 kökünden innerve edilen kasların (örn. pronator teres, triceps brachii, extensor digitorum communis) incelenmesi.
- Abductor pollicis brevis incelemesi anormal ise ek kaslar tipik olarak değerlendirilir. Bunlar, proksimal median nöropatiyi dışlamak için karpal tünelin proksimalinde median sinirle innerve edilen kasları (örneğin, pronator teres, fleksör karpi radialis, fleksör pollicis longus) ve brakial

pleksopati, polinöropati ve C8 - T1 radikülopatisini ekarte etmek için median sinirle innerve olmayan kasları (örneğin, ekstansör indicis proprius, birinci dorsal interosseöz) içerir (33).

2.1.7.5. Radyolojik Görüntüleme

Median sinirin ultrason ya da manyetik rezonans görüntülemeyle (MRG) görüntülenmesi bilekte deformite, ganglion kisti, tümör veya diğer eklem veya kemik hastalığı gibi şüpheli yapısal anormalliği olan veya elektrodiagnostik testlerle açıklanamayan atipik semptomları olan hastalarda tercih edilebilir (68, 69). Bununla beraber normal vakalarda da KTS tanısı koyabilmek için ultrason incelemeleri giderek artmaktadır (58).

KTS'li hastalarının ultrasonografik incelemesinde diğer parametrelere kıyasla median sinirin karpal tünel girişindeki enine kesit alanının ölçümü KTS tanısı için en güvenilir parametredir. Yapılan çalışmalarda kullanılan referans aralıkları farklılık göstermekle beraber literatürün sistematik bir incelemesinde median sinirin enine kesit alanı için 9-10,5 milimetrekarelik bir eşik değer en yüksek tanısal performansa sahip gibi görünmektedir (70).

MRG, karpal tünel bölgesindeki median sinir, fleksör tendonlar, vasküler yapılar ve transvers karpal ligamanın anormalliklerini saptayabilir, ek olarak yumuşak doku anormalliklerini belirleyebilir ve olağandışı vakalarda yer kaplayıcı lezyonları dışlamak için faydalı olabilir. Bununla birlikte, normal vakalarda KTS tanısı için MRG'nin tanısal faydası belirsizliğini korumaktadır (71, 72).

2.1.8. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik değerlendirmeler ışığında hastaya KTS tanısı konulduktan sonra hastalığın klinik ve elektrofizyolojik evrelendirmesi yapılmalıdır.

KTS'nin klinik sınıflaması hususunda belirgin bir fikir birliği bulunmamakla birlikte İtalyan KTS çalışma grubu tarafından 1999'da yayınlanan kriterler halen kullanılmaktadır (73). Bu sınıflamadan sonra 2019 yılında Erickson ve ark. tarafından yayınlanan kılavuzda da KTS'nin klinik sınıflamasından bahsedilmiştir (74, 75). Werner ve ark. tarafından ise 2011 yılında KTS için bir elektrodiagnostik sınıflama yapılmıştır (76).

❖ Klinik sınıflama:

İtalyan KTS çalışma grubunun klinik sınıflaması hastalığı öykü ve objektif bulgulara dayanarak 6 evreye ayırır. Evre 0 asemptomatik gruba, Evre 1 ve 2 hafif KTS grubuna, Evre 3-4-5 ise ağır KTS grubuna karşılık gelir (Tablo 2.1) (73).

Tablo 2.1. İtalyan KTS çalışma grubunun klinik KTS evrelemesi

	Evre	Öykü ve objektif bulgular
Asemptomatik	0	Asemptomatik
Hafif	1	Nokturnal parestezi
	2	Nokturnal ve diüurnal parestezi
	3	Duysal kayıp
Ağır	4	Medyan sinir innervasyonlu kaslarda atrofi ve/veya güçsüzlük
	5	Medyan sinir innervasyonlu tenar kaslarda paralizi

Erickson ve ark. tarafından yayınlanan kılavuzda ise KTS klinik olarak semptomların şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli şeklinde 3 evreye ayrılmaktadır. Aralıklı semptomlar hafif KTS'ye, devamlı semptomlar orta KTS'ye, tenar kaslarda güçsüzlük ve atrofi ise şiddetli KTS'ye karşılık gelmektedir (74, 75).

❖ Elektrofizyolojik sınıflama:

Werner ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışma, KTS'yi elektrofizyolojik bulgular ışığında hafif, orta ve şiddetli şeklinde üç gruba ayırır (76):

- Hafif KTS, median sinirin duysal latansı göreceli veya mutlak olarak uzamıştır, motor çalışmalar normaldir ve akson kaybına dair bir kanıt yoktur.
- Orta KTS, duysal gecikmeye ek olarak, median motor çalışmada distal latans göreceli veya mutlak olarak uzamıştır ve akson kaybına dair bir kanıt yoktur.

- Ağır KTS ise aşağıdakilerden herhangi birinin varlığını gerektirir:
- SİÇ'te median sinirin duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdünde azalma veya total kayıp,
 - SİÇ'te nervus medianusun bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde azalma veya total kayıp,
 - İğne EMG'de istirahatte fibrilasyon potansiyellerinin veya kası sırasında nörojenik motor ünite potansiyellerine (MUP) dair özelliklerin (amplitütte artma, sürede uzama veya polifazi) görülmesi.

KTS'nin yönetimine yaklaşım hastalığın klinik ve elektrofizyolojik evrelerine göre yapıldığından doğru bir evreleme hastalığın daha doğru tedavi edilmesine olanak sağlayacaktır (77).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

KTS'nin ayırıcı tanısında elde veya ön kolda motor veya duysal semptomlara neden olan diğer nörolojik hastalıklar bulunmaktadır. Bu hastalıklar aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Proksimal median nöropatiler,
- Üst brakial pleksopati,
- Servikal miyelopati,
- C6-C7 radikülopatileri,
- Polinöropatiler.

Nadiren de geçici iskemik ataklar KTS semptomlarını taklit edebilir (58).

Median sinir, ön kolun proksimalinde musculus pronator teresin her iki başının arasından geçerken tuzaklanabilir ve bu durum da KTS'yi taklit edebilir. KTS'den farklı olarak dirsek hareketleriyle şikayetler şiddetlenir, geceleri ise azalır. Bileğe ve başparmağa fleksiyon yaptıran kasların güçsüzlüğü ve avuç içinde tenar bölgeyi de kapsayan duysal kaybın olması KTS'den ziyade proksimal median nöropatiyi düşündürür (33, 68).

Servikal radikülopati KTS'yi düşündürebilecek en yaygın bozukluktur, özellikle C6-C7 radikülopatileri KTS'nin duysal semptomlarını taklit edebilir. C8-T1 radikülopatileri ise tenar kaslarda güçsüzlük yaparak KTS'yi taklit edebilir. Boyundan

omuza veya kola yayılan ağrı şikayetlerinin boyun hareketleri ile şiddetlenmesi, proksimal kol kaslarında güçsüzlük, üst ekstremitedeki derin tendon reflekslerinin azalması veya hiç alınamaması ve median sinirin innervasyon alanı dışındaki yerlerde duyuusal kayıp olması KTS'den ziyade servikal radikülopatiyi düşündürecek özellikler arasında sayılabilir (33, 68).

Servikal miyelopati KTS'ye benzer şikayetlerle ortaya çıkabilir fakat şikayetler genellikle bilateraldir ve median sinir dışındaki bölgelerde defisitler meydana gelir (78).

Brakial pleksopati de KTS'nin ayırıcı tanısına girmekle beraber median sinir dışındaki alanlarda da duyuusal ve motor defisitlerin olması ve lezyondan etkilenen kasların tendon reflekslerinde azalma veya kayıp meydana gelmesi KTS tanısından uzaklaştıran faktörler olarak sayılabilir (32).

Sistemik veya multifokal semptomlarla karakterize bazı hastalıkların hastalığın başlangıcında median sinir semptomları ile ortaya çıkması bu hastalıkları başlangıçta KTS'nin ayırıcı tanısına sokabilir. Bu hastalıklara; motor nöron hastalığı, osteoartrit, merkezi sinir sistemi lezyonları, ön kol veya eli tutan kompartman sendromu, fibromiyalji, Raynaud fenomeni, KTS'ye benzer şekillerde ortaya çıkabilen bilek bölgesindeki ligamentlerin zedelenmesi ve eldeki küçük eklemleri etkileyen inflamatuvar artropati örnek olarak verilebilir (79).

2.1.10. Tedavi

KTS tanısı konan hastaların yönetimine yaklaşım klinik ve elektrofizyolojik evrelemeye dayanır.

Cerrahi dışı başlangıç tedavileri, klinik olarak hafif evrede olan hastalar için uygundur. Orta veya şiddetli KTS semptomları olan hastalarda cerrahi müdahale düşünüldüğünde, klinik tanıyı doğrulamak ve median sinirdeki hasarının boyutunu belirlemek için elektrodagnostik testler yapılmalıdır. Unutulmamalıdır ki klinik semptomların şiddeti her zaman median sinirdeki hasarın ciddiyeti ile paralel olmayabilir (33, 77, 80).

Klinik olarak orta veya şiddetli evrede olan hastalara yapılan elektrodagnostik testlerde hastalık elektrofizyolojik olarak hafif veya orta evrede ise başlangıç tedavisi

olarak cerrahi dışı tedaviler düşünülmelidir. Cerrahi dışı başlangıç tedavilerine rağmen semptomları sebat eden veya şiddetlenen hastalara cerrahi önerilmelidir (77, 80).

Klinik olarak orta veya şiddetli evrede olan hastalara yapılan elektrodiagnostik testlerde hastalık elektrofizyolojik olarak ağır evrede ise bu hastalar doğrudan cerrahiye yönlendirilmelidir (77, 80).

2.1.10.1. Hastalık Şiddeti Hafif İle Orta Olan Hastalar İçin Cerrahi Dışı Tedaviler

Cerrahi olmayan müdahaleler arasında splintleme, glukokortikoidler, fiziksel ve manuel terapi teknikleri (örneğin, sinir kaydırma egzersizleri ve karpal kemik mobilizasyonu), yoga ve terapötik ultrason yer alır. Hafif ile orta şiddette KTS semptomları olan hastaların üçte ikisine kadarı cerrahi dışı tedavilerle başarılı şekilde tedavi edilebilir (38, 81).

➤ Tüm hastalar için genel önlemler:

Tekrarlayan el ve bilek kullanımı gibi bazı çevresel faktörler, tiroid hastalığı, diyabet, obezite, romatoid artrit ve Vitamin D eksikliği gibi predispozan tıbbi durumlar her hastanın yönetiminde başlangıçta modifiye edilmelidir. Ancak bu koşulları tedavi etmenin KTS'nin semptomlarını veya seyrini iyileştirip iyileştirmeyeceği kesin değildir (2).

D vitamini takviyesinin KTS hastalarında, semptomların düzelmesine ve sinir iletim fonksiyonlarının iyileşmesine katkıda bulunduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Yüksek kalitede 4 çalışmayı inceleyen 2021 yılında yapılmış bir sistematik inceleme ile 19 çalışmayı inceleyen 2023 yılında yapılmış bir sistematik inceleme, D vitamini takviyesinin KTS tedavisinde etkili olduğunu bulmuştur. Bununla beraber KTS tedavisindeki optimum D vitamini dozu hakkında yeterli veri bulunmadığı ve standart yaklaşımların uygulanması gerektiği önerilmiştir (18, 82).

➤ Başlangıç tedavisi:

Ameliyatsız başlangıç tedavisi olarak nötr pozisyonda gece bilek splinti veya glukokortikoid enjeksiyonu önerilmektedir. Splintleme, noninvaziv bir yaklaşımı tercih eden hastalar tarafından seçilebilir. Glukokortikoid enjeksiyonu, semptomların daha hızlı düzelmesine öncelik veren veya bir bilek splintleme rejimine bağlı kalmak istemeyen

hastalarca tercih edilebilir. Her iki yaklaşım da KTS semptomlarını azaltabilir ve hafif semptomatik hastalarda cerrahi ihtiyacını geciktirebilir veya ortadan kaldırabilir (13, 15).

- Bilek splinti:

Bilek splinti, bileği nötr pozisyonda tutar, bu şekilde bileğin uzun süreli fleksiyonunu veya ekstansiyonunu önler. Splintleme, karpal tünel içindeki basıncı artıran veya enine kesit alanını azaltan faaliyetleri sınırlayabilir. Splintler genellikle geceleri takılır, ancak sürekli olarak da takılabilirler. Gece splinti tek başına semptomların şiddetini azaltabilir ve medyan sinir iletim hızlarını iyileştirebilir.

Gece splintlemeye ilk yanıtı değerlendirmek için bir ile iki aylık bir deneme mantıklıdır. Splintleme daha uzun süre devam ettirilebilir veya mümkünse semptomlarda iyileşme bildiren hastalar için sürekli olarak kullanılabilir. İlk denemeden sonra yetersiz rahatlama bildirenler için ek tedaviler splintleme ile birleştirilebilir (83-85).

- Glukokortikoid enjeksiyonu:

Karpal tünel bölgesine glukokortikoid enjeksiyonunun amacı, inflamasyonu azaltmak ve iyileşmeye yardımcı olmaktır. Minimal invaziv bir seçeneğe uygun olan hastalar için enjeksiyon, semptomların kısa süreli rahatlama için splintlemeye bir alternatiftir (86).

Glukokortikoid enjeksiyonları, plaseboya kıyasla KTS semptomlarının kısa süreli (bir ile üç ay) rahatlama etkilidir. 2023 yılında yapılmış, 14 çalışmayı değerlendiren bir sistematik incelemede, glukokortikoid enjeksiyonlarının, üç ayda hem semptomlarda hem de el işlevinde plaseboya göre daha fazla iyileşme sağladığı bulunmuştur (87, 88).

Tipik olarak %1 lidokain ile tek bir metilprednizolon enjeksiyonu (20 ile 40 mg) önerilmektedir. Betametazon gibi diğer glukokortikoidler de kullanılabilir. Karpal tünel, ultrason rehberliği veya anatomik işaretlerle belirlenebilir. Karpal tünelin proksimaline yapılan enjeksiyonlar için bilek uzatılır ve iğne tipik olarak palmaris longus tendonunun ulnar tarafına bilek kıvrımının yaklaşık 1 cm proksimaline uygulanır. İşlem sırasında vasküler penetrasyonun bir göstergesi olarak aspirasyonla kan geliyorsa veya sinir penetrasyonunun bir göstergesi olarak ani paresteziler ortaya çıkıyorsa enjeksiyondan önce iğne yeniden konumlandırılmalıdır (89, 90).

Glukokortikoidler karpal tünelin distaline de enjekte edilebilir. Proksimal veya distal enjeksiyon alan 131 KTS hastasının yer aldığı bir çalışmada, distal enjeksiyonlar daha ağırlı bulundu, ancak üç ayda fonksiyonel veya semptomatik sonuç anlamında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (91).

Enjeksiyonlar genellikle güvenli bir prosedür gibi görünmektedir. Bununla birlikte anektodal vakalarda medyan sinir sıkışmasının alevlenmesi, yanlışlıkla medyan veya ulnar sinirlere enjeksiyon ve tendon rüptürü dahil olmak üzere çeşitli risklerle ilişkilidir (92).

Net bir görüş birlikteliği bulunmamasına rağmen, semptomların tekrarlamaması için glukokortikoid enjeksiyonlarının sıklığının, bilek başına altı ayda bir defadan daha fazla uygulanmayacak şekilde sınırlandırılması önerilmektedir (88). İlk enjeksiyondan sonra kısmi rahatlama bildiren hastalar için, ek tedavilerin tekrar enjeksiyonla birleştirilmesi önerilmektedir (77, 93).

Splintleme ve glukokortikoid enjeksiyonu benzer şekilde etkili görünmektedir. Bu, en az altı haftalık hafif ve orta şiddete sahip KTS'si olan ve rastgele tek bir metilprednizolon asetat enjeksiyonu (20 mg) veya gece splinti uygulanan 234 hastanın bulunduğu açık etiketli bir klinik çalışmada gösterilmiştir (94).

➤ Başlangıç tedavisi etkisizse ek cerrahi dışı tedaviler:

Başlangıç tedavisi olarak splintleme veya glukokortikoid enjeksiyonu ile kısmi veya geçici iyileşme gösteren hastalar için, her iki yöntemin de kombine tedavisi önerilmektedir (93). Kombinasyon tedavisine de kısmen yanıt veren ve persistan belirtileri olan hastalar için cerrahiye yönlendirmeden önce son olarak diğer cerrahi dışı seçeneklerin uygulanması önerilmektedir (77).

• Bilek splinti ve glukokortikoid enjeksiyonunun kombine tedavisi:

Kanıtlar sınırlı olsa da, glukokortikoid enjeksiyonları ile splintlemekten oluşan kombine tedavi, herhangi bir terapinin tek başına yapılmasına kıyasla semptom yönetiminde ek fayda sağlayabilir.

Başlangıçta nokturnal splintlemeyi seçen, ancak bir ile iki ayda semptomları devam eden hastalar için splintlemeye bir ile iki ay daha devam edilmesi ve splintlemeyi durdurmak yerine KTS için farklı bir cerrahi olmayan tedavi eklenmesi

önerilmektedir. Bir sonraki terapötik seçenek olarak glukokortikoid enjeksiyonu eklenmesi, enjeksiyon tedavisini reddeden hastalar için ise oral glukokortikoidler eklenmesi önerilmektedir. Oral glukokortikoidler mümkün değilse diğer cerrahi olmayan seçenekler eklenebilir.

Başlangıçta glukokortikoid enjeksiyonunu seçen fakat iki aya kadar kısmi iyileşme gösterip semptomatik kalmaya devam eden hastalar için gece splinti eklenmesi önerilmektedir. Splintlemeyi reddeden hastalar içinse diğer cerrahi olmayan seçenekler eklenmelidir.

Bir ile iki aylık kombinasyon tedavisi ile kısmi iyileşme gösteren hastalar için, diğer cerrahi olmayan seçenekler de tedaviye eklenmelidir. Cerrahi dışı kombine tedavilere yanıtız hastaların cerrahiye yönlendirilmesi önerilmektedir (19, 77, 83, 93).

- Oral glukokortikoid tedavisi:

Oral glukokortikoidler, başlangıç tedavisine yetersiz yanıt veren hastalarda tipik olarak splintleme veya diğer cerrahi olmayan tedavilerle kombinasyon halinde glukokortikoid enjeksiyonuna bir alternatif olarak kullanılabilir. Genellikle 10-14 gün süresince günde 20 mg prednizolon gibi kısa bir oral glukokortikoid kürü önerilmektedir.

Oral glukokortikoidler, glukokortikoid enjeksiyonundan daha az etkili gibi görünmektedir. KTS'li 60 hastanın bulunduğu küçük bir klinik çalışmada, 15 mg metilprednizolon lokal enjeksiyonu uygulanan hastalarda, 10 gün boyunca günde 25 mg oral prednizolon verilenlere göre, 2, 8 ve 12 haftalık takiplerde semptomlarda daha fazla iyileşme olduğu gözlenmiştir.

Uzun süreli glukokortikoid tedavisinin zararlı yan etkileri nedeniyle oral glukokortikoid tedavisinin dört haftayı aşmaması önerilmektedir (95-97).

- Diğer cerrahi dışı tedaviler:

Bu grupta sinir kaydırma, yoga, karpal kemik mobilizasyonu ve terapötik ultrason seçenekleri yer almaktadır (98).

- Yoga:

Sınırlı kanıtlar, yoganın KTS'li hastalarda ağrı kontrolü için faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Yoga ve bilek splintini karşılaştıran bir çalışmada, sekiz hafta sonunda

yoga grubundaki hastalar diğer grupta bulunanlara göre ağrının daha çok azaldığını ve kavrama gücünde artış geliştiğini bildirdiler (11).

- Karpal kemik mobilizasyonu:

Bu yöntem, el bileğindeki eklemlerin ve kemiklerin hareketini içeren bir fizik tedavi tekniğidir. Veriler sınırlıdır, küçük bir çalışmada, karpal kemik mobilizasyonunun, tedavi uygulanmamasına kıyasla üç hafta sonunda semptomları önemli ölçüde iyileştirdiği fakat el fonksiyonlarını iyileştirmediği görülmüştür (99).

- Sinir kaydırma:

Sinir kayma egzersizleri, sinir sıkışması nedeniyle "bağlanmış" hale gelebilen median sinirin normal hareketini teorik olarak geri kazandıran, basit el ve parmak hareketlerini içeren bir fizik tedavi tekniğidir. Bu tekniklerin kanıtları sınırlı olsa da öğrenmeleri kolaydır, evde uygulanabilir ve splintleme gibi diğer tedavi yöntemleriyle birleştirilebilir (44).

- Terapötik ultrason:

Ultrason, tendon ve sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeye destek olmak için ve 0,5 ile 1,5 watt arasında değişen yoğunluklarda ses dalgalarının transdermal olarak verilmesi için kullanılır. Düşük yoğunluk aralığında, iyileşme tepkisini arttırdığı düşünülen hücre geçirgenliğinde değişikliklere neden olabilir. Üst aralıkta, doku sıcaklığını yükseltip ağrıyı azaltır, doku elastikiyetini artırır ve doku viskozitesini azaltır (100).

KTS için ultrasonun yararına ilişkin veriler çelişkilidir, ancak etkinliği tedavinin süresine bağlı olabilir. Ek olarak KTS için ultrason frekansları ve yoğunlukları hakkındaki mevcut veriler, optimal tedavi protokolünü belirlemek için yetersizdir (12).

2.1.10.2. Şiddetli KTS'si veya Persistan Semptomları Olanlar İçin Cerrahi Tedavi

KTS'ye neden olan süreç geri döndürülebilir değilse, başlangıç tedavilerine rağmen halen semptomatik kalmaya devam eden hafif ile orta şiddette KTS hastalarına veya başlangıçtan itibaren şiddetli hastalığı olup elektrodiagnostik testlerde akson kaybı veya denervasyon kanıtı gösteren hastalara cerrahi uygulanması önerilmektedir (76, 77, 86).

Cerrahi, uygun şekilde seçilmiş hastalarda cerrahi olmayan rejimlere göre daha uzun süreli ve kalıcı fayda sağlıyor gibi görünmektedir (19, 101).

KTS cerrahisi, nervus medianusun üzerindeki baskıyı azaltmak adına transvers karpal ligamanın ve antebrakial fasyanın kesilmesiyle uygulanan bir dekompresyon cerrahisidir. Karpal tünel gevşetme cerrahisi, açık bir prosedür olarak, endoskopik olarak veya ultrason kılavuzluğunda ultra minimal invaziv teknikler kullanılarak gerçekleştirilebilir (86).

Açık, endoskopik ve ultrason kılavuzluğunda ultra minimal invaziv karpal tünel gevşetmenin uzun vadeli sonuçları eşdeğerdir. Ultra-minimal invaziv teknikler, daha hızlı iyileşme avantajına ancak daha yüksek nüks oranı potansiyeline sahiptir (86).

Dekompresyon cerrahisinden sonra devam eden KTS semptomlarına, karpal tünelde meydana gelebilecek fibrozis veya transvers karpal ligamanın yetersiz gevşetilmesi neden olabilir. Karpal tünel cerrahisinin en sık görülen komplikasyonu, sıklıkla yeniden cerrahiye gerektiren transvers karpal ligamanın eksik gevşetilmesidir (102).

2.1.10.3. Gebelikte KTS Tedavisi

KTS gebelik sırasında, özellikle üçüncü trimesterde gelişebilir. Çoğu durumda, semptomlar doğumdan sonraki haftalarda kademeli olarak düzelir. Gebelik sırasında KTS gelişen hastalarda başlangıç tedavisi olarak nokturnal bilek splinti önerilmektedir. Splintleme etkisiz ise, steroid enjeksiyonu veya diğer cerrahi dışı seçenekler önerilebilir. Hastalık genellikle doğumdan sonra düzeldiğinden, cerrahi dekompresyon hamilelik sırasında nadiren endikedir (103).

2.1.11. Prognoz

KTS'nin doğal seyri iyi tanımlanamamıştır fakat seyrinde remisyon ve alevlenme dönemleri ile dönüşümlü bir model izlenebilir (83).

KTS'li yaklaşık 200 hastanın 10 ile 15 ay boyunca tedavi edilmeden takip edildiği bir çalışmada, minimal veya hafif KTS'si olan hastaların semptomlarının kötüleşme eğiliminde olduğu görülürken, başlangıçta orta veya şiddetli tutulumu olan hastalarda semptomların iyileşme eğiliminde olduğu görülmüştür. Ek olarak Phalen testinin pozitif olması ve bilateral hastalık mevcudiyetinin progresyon açısından pozitif prediktif durumlar olduğu gözlenmiştir (104).

KTS cerrahisi sonrasında hastaların %90'ından çoğunda parestezi ve ağrı hızlı bir şekilde düzelir ancak sinir ileti çalışmaları distal latanslardaki iyileşme semptomların düzelmesinin gerisinde kalabilir.

Sinir ileti çalışmaları, ameliyat öncesi değerlerle karşılaştırıldığında, cerrahi öncesinde orta düzeyde anormallikleri olanlarda iyileşme gösterirken, başlangıçtaki sinir ileti çalışmaları ciddi anormalliği olan veya hiç anormalliği olmayan hastalarda daha kötü sonuçlar göstermiştir.

Yaşlı bireyler, genç hastalar kadar iyileşmeyebilir ve depresyon, önemli ölçüde alkol tüketimi, daha uzun hastalık süresi ve erkek cinsiyet gibi faktörler de daha kötü bir sonucun habercisi olabilir. Nadiren, semptomlar operasyondan sonra da devam etmektedir.

Kötü cerrahi sonuçlar genellikle transvers karpal ligamentin eksik insizyonu, median sinirin palmar kutanöz dalının yanlış yapılan cilt insizyonu nedeniyle iatrojenik yaralanması, karpal tünel içinde skar oluşumu veya yanlış preoperatif tanı ile ilişkilidir. İlk operasyona zayıf yanıt veren fakat tanısı doğru olan vakalarda yeniden cerrahi eksplorasyon gerekebilir (58).

KTS tedavisinde kullanılan cerrahi dışı tedaviler veya cerrahi müdahalelerden sonra bir yıl içinde hastaların yüzde 70 ile 90'ında tam veya belirgin iyileşme gözlenebilir (101).

2.2. D Vitamini

2.2.1. D Vitaminine Genel Bakış

Vitamin D, çoğunlukla cilt tarafından güneş ışığına maruz kalınmasıyla üretilen, az bir kısmı da diyetle dışardan alınabilen, steroid yapısında yağda çözünebilen bir vitamindir. Öncelikli etkisi kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerineyken diğer birçok hücrel fonksiyonun düzenlenmesine de katkıda bulunur (105).

Previtamin D3, güneş ışığındaki 280 ile 310 nm dalga boyundaki ultraviyole-B ışınlarına maruz kalınması sırasında ciltte, 7-dehidrokolesterol ön maddesinden nonenzimatik şekilde sentezlenir. Sonrasında sıcaklık etkisiyle oluşan bir yeniden düzenlemeyle Previtamin D3, D3 vitaminine (kolekalsiferol) dönüşür (105).

Kolların ve yüzün kısa süreli güneşe maruz kalması, günde 200 uluslararası birim D vitaminin yutulmasına eşdeğer bir üretimi gerçekleştirebileceği tahmin edilmektedir. Bununla beraber bireysel bazda güneşe maruz kalınma süresiyle ne kadar D vitamininin sentezleneceğini tahmin etmek kolay değildir ve yaş, enlem, cilt tipi, bulunulan mevsim ve gün içindeki saate göre değişir. Cilt güneş ışığına uzun süre maruz kalsa bile, previtamin D3 ile kolekalsiferolün inaktif metabolitlere (tachysterol; lumisterol; suprasterol 1 ve 2 ile 5,6-transvitamin D) fotodönüşümü nedeniyle ciltte toksik miktarda D3 vitamini üretilmez. Bir diğer koruyucu mekanizma da güneş ışığına maruziyet sonrası ciltte melanin üretiminin indüklenmesiyle, D3 vitamini üretiminin azalmasıdır (20, 106).

D vitamini hazır olarak pek az besinde bulunur. Bazı hayvansal kaynaklı gıdalardan (yumurta sarısı ve balık yağları) D3 vitamini (kolekalsiferol) ve bazı bitkisel kaynaklı gıdalardan (süt, tahıl ürünleri, mantarlar) ise eşdeğer bir form olan D2 vitamini (ergokalsiferol) diyetle alınabilir. Diyetle alım, günlük D vitamini ihtiyacının %20'sinden fazlasını karşılayamaz ve dermal sentez vitaminin ana doğal kaynağını oluşturur.

Diyetle alınan D vitamini başlangıçta ince bağırsakta emilir, şilomikronlara bağlanıp lenfatik damarlara taşınır ve daha sonra D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlı olarak dolaşıma girer.

Dermal sentezle ve diyetle elde edilen D2 ve D3 vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve önce karaciğerde sonra da böbrekte bir dizi enzimatik dönüşüme uğrayarak aktifleşir. Karaciğerde 25-Hidroksilaz enzimiyle, D vitamini molekülünün 25. karbonuna bir hidroksil grubu yerleştirilerek vitaminin ana dolaşım formu olan 25-hidroksivitamin D (kalsidiol, 25(OH)D) oluşumu sağlanır. Kalsidiolün yarı ömür süresi 2-3 haftadır (20).

25-hidroksivitamin D2'nin D vitamini bağlayıcı proteine bağlanma afinitesi 25-hidroksivitamin D3'ten daha düşüktür. Bundan dolayı, 25-hidroksivitamin D3'ün yarı ömrü 25-hidroksivitamin D2'den daha uzundur ve D2 vitamini ile oral tedavi, serum toplam kalsidiol düzeylerini D3 vitamini kadar başarılı bir şekilde artırmayabilir (107).

Karaciğerde sentezlenen 25-hidroksivitamin D2 ile D3 dolaşıma geçer ve yine DVBP'ye bağlı şekilde böbreğe gider. DVBP, D vitamini ile tüm metabolitlerini bağlayabilen tek bağlanma bölgesine sahiptir. Taşıma işlemi sırasında bağlanma bölgelerinin sadece yüzde 3 ile 5'i D vitamini metabolitleri tarafından bağlanır. Bu

nedenele DVBP, nefrotik sendromdaki gibi idrarla büyük miktarlarda kaybedilmedikçe, Vitamin D metabolizması için hız sınırlayıcı bir basamak değildir (108).

Renal tübülde, glomerüllerden filtrelenmiş kalsidiol-DVBP kompleksinin hücre içine girişi, reseptör aracılı endositoz yöntemiyle kolaylaştırılır. Proksimal tübüllerde eksprese edilen megalin ve cubilin multiligand reseptörleridir ve hücre dışı ligandların alımını kolaylaştırır. Bu proteinlerden herhangi biri eksik olursa, idrarda kalsidiol atılımı artar ve en azından deneysel modellerde kalsitriol eksikliğine ve kemik hastalığına yol açar (109).

Renal tübüler hücrelerde, 25(OH)D'nin 1. pozisyonuna 1-alfa-hidroksilaz tarafından bir hidroksil grubu eklenerek vitaminin en aktif hali olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) sentezlenir. Kalsitriolün yarı ömrü çok kısadır, yaklaşık 6-8 saattir. 1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca deri, gastrointestinal sistem, vasküler yapılar, osteoblastlar ve osteoklastlar ve memenin epitel hücreleri dahil olmak üzere böbrek dışı bölgelerde de eksprese edilir (110, 111).

Böbrekteki bir diğer enzim de 24-alfa-hidroksilaz enzimidir ve birkaç farklı dokuda daha bulunur. Bu enzim 1,25-dihidroksivitamin D ve 25(OH)D'den, D vitaminin inaktif metabolitleri olan 24,25-dihidroksivitamin D ve 1,24,25-trihidroksivitamin D üretimini sağlar. D vitamininin bu formları safra, dışkı ve idrarla atılır. Bu enzimlerin aktiviteleri kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki ihtiyaca göre düzenlenir (20, 110).

Kalsitriol, hedef dokulardaki intrasellüler reseptörlere bağlanarak genomik transkripsiyonu düzenler. İnsan ve fare genomunun yaklaşık olarak yüzde 3'ü, kalsitriolün kontrolü altındadır Vitamin D Reseptörü (VDR), hemen hemen tüm çekirdekli hücreler tarafından eksprese edilir. VDR, intrasellüler reseptör ailesindendir, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri ile yakın ilişki içindedir. Kalsitriolün en önemli biyolojik etkisi, bağırsaktan kalsiyum emiliminin artırılması, kemik rezorpsiyonunun artırılması ve böbrekten kalsiyum ve fosfat atılımının azaltılmasıyla serum kalsiyum ve fosfat miktarının artırılmasıdır (21, 22).

D vitamini yeterliliğini test etmenin en güvenilir laboratuvar yöntemi serum kalsidiol seviyesinin ölçümüdür. Serum kalsidiol seviyesi için normal aralığın alt sınırı, incelenen popülasyonun yaşadığı coğrafi konuma ve güneş ışınlarına maruz kalma miktarına bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, hem iskelet hem de iskelet dışı sağlık için

optimum kalsidiol konsantrasyonun ne olması gerektiği konusunda net bir görüş birliği yoktur. Ulusal Tıp Akademisi, serum kalsidiol konsantrasyonunun çoğu kişi için 20 ng/mL (50 nmol/L) seviyesinde yeterli olacağını belirtmiştir, ancak diğer bazı uzman kuruluşlar yaşlılarda düşme ve fraktür riskini minimize edebilmek için alt seviyenin 30 ng/mL (75 nmol/L) olması gerektiğini önermektedir. Genel olarak serum kalsidiol miktarının 20 ile 40 ng/mL (50 ile 100 nmol/L) arasında tutulması önerilmektedir (105, 112).

D vitamini eksikliği en çok ekvatorlardan uzak ülkelerde yaşayan ve D vitamini ile takviye edilmemiş gıdaları tüketen kişilerde görülür. Bununla beraber çeşitli süreçler sonunda D vitamini eksikliği veya D vitaminine direnç varlığı sonucunda ortaya çıkan D vitamini yetersizliği görülebilir. Bu durumlar genel olarak dört başlık altında sınıflandırılabilir (105, 113):

- D vitaminin diyetle yetersiz alımı, azalmış güneş maruziyeti veya yağ malabrospiyon bozuklukları gibi durumlar neticesinde ortaya çıkan D vitamini eksikliği
- Karaciğer hastalıkları nedeniyle kolekalsiferolden kalsidiol üretilmemesi
- Böbrek hastalıkları nedeniyle kalsidiolden kalsitriol üretilmemesi
- VDR geninde meydana gelen, reseptörün fonksiyonunu bozacak mutasyonlar neticesinde ortaya çıkan, D vitaminine karşı son organ duyarsızlığı

Şiddetli D vitamini eksikliğinden dolayı raşitizm (yalnızca çocuklarda) ve osteomalazi (çocuklar ve yetişkinlerde) gelişmiş ülkelerde artık nadir görülür. Serum kalsidiol seviyesinin düşüklüğü ile belirlenen ve klinik vermeyen D vitamini eksikliği ise çok yaygındır; osteoporozla, düşme riskinde artma ve muhtemelen kemik kırıklarıyla ilişkili görünmektedir (114).

12 aya kadar olan bebekler için tahmin edilen yeterli alım miktarı günlük 400 uluslararası ünedir (International Units - IU) (10 mcg). 1 ile 18 yaş arası çocuklar ve 70 yaşına kadar yetişkinler için günde 600 IU (15 mcg), 71 yaşından sonra günlük 800 uluslararası birim (20 mcg), hamile ve emziren anneler için ise günde 600 IU (15 mcg) önerilmektedir (112).

D vitamini zehirlenmesi genellikle D vitamini preparatlarının uygunsuz kullanımından sonra ortaya çıkar. Ulusal Tıp Akademisi, 9 yaş üstü çocuklarda ve yetişkinlerde günlük tolere edilebilir maksimum D vitamini seviyesini 4000 IU (100 mcg) olarak açıklamıştır. Derinin güneşe uzun süreli maruz kalması durumunda, previtamin D3 ve kolekalsiferolün aktif olmayan metabolitlere fotodönüşümü nedeniyle toksik miktarlarda D3 vitamini üretilmez. Akut zehirlenme semptomları hiperkalsemiye bağlıdır ve konfüzyon, anoreksi, kusma, poliüri, polidipsi ve kas güçsüzlüğünü içerir. Uzun süreli toksikasyon kemiklerde mineral kaybına ve ağrıya neden olabilir. Çocuklarda hiperkalsemi beyin hasarına neden olabilir (112, 115).

2.2.2. D Vitamini ve Karpal Tünel Sendromu

D vitamini başlıca kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerinde etkili olmasına rağmen diğer birçok hücrel fonksiyonun düzenlenmesine katkıda bulunur. Kalsitriol, hedef dokulardaki intrasellüler reseptörlere bağlanarak genomik transkripsiyonu düzenler (22, 116).

D vitamininin bu geniş aktivite spektrumunu göz önüne alan araştırmacılar tarafından D vitamininin KTS ile arasındaki ilişki birçok çalışma ile incelenmiştir.

2016 yılında Gürsoy ve ark. tarafından 108 KTS hastası ve 52 sağlıklı kontrolün D vitamini seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin KTS ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlenmiştir (117).

Yine 2016 yılında Lee ve ark. tarafından 135 kadın hasta ve kadınlardan oluşan 135 sağlıklı kontrolün D vitamini seviyelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, özellikle 50 yaşın altındaki kadınlarda D vitamini seviyelerinin KTS grubunda sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (118).

2020 yılında Saçmacı ve ark. tarafından Vitamin D eksikliği bulunan 50 KTS hastasına, D vitamini replasmanı yapılmadan önce ve sonrasında sinir iletim çalışmalarının yapıldığı bir çalışmada, D vitamini replasmanının median sinirde elektrofizyolojik olarak anlamlı seviyede düzelme sağladığı gösterilmiştir (17).

2022 yılında Nurizade ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KTS cerrahisi yapılan 105 hasta, 35 hastalık 3 gruba ayrıldı. İki gruba farklı dozlarda D vitamini takviyesi uygulandı, diğer gruba ise D vitamini takviyesi uygulanmadı. Ameliyat öncesi ağrı yoğunluğu, semptom şiddeti ve fonksiyonel durumun ortalama değerleri üç grupta

hemen hemen aynıydı. 6 aylık gözlem sonucunda ağrı yoğunluğu, semptom şiddeti ve fonksiyonel durum başlangıçtaki durum ile karşılaştırıldı. Sonuçların D vitamini takviyesi alan cerrahi grubunda, D vitamini takviyesi almayan cerrahi grubuna göre anlamlı şekilde daha iyi olduğu gözlemlendi (119).

2023 yılında Savadjani ve ark. tarafından KTS riskinde ve takviye sonuçlarında D vitamininin rolünün değerlendirildiği 19 çalışmayı içeren bir sistematik incelemede, D vitamini takviyesinin, KTS hastalarında semptomları düzeltebileceği ve düşük serum kalsidiol seviyelerinin, hastalığın semptomlarını şiddetlendirebileceği ve hastalığın oluşumu için tetikleyici bir faktör olabileceği belirtilmiştir (82).

Yapılan çalışmalarda; D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik fonksiyonlara sahip olması, sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeyi hızlandıran remiyelinizasyonu artırması ve KTS'yi tetiklemede rolü olabilecek inflamatuvar fibrozisi artıran vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) baskılamada rol oynayabilmesi gibi mekanizmalar D vitamini ile KTS arasındaki ilişkinin nedenleri olarak gösterilmiştir (18).

2.2.3. Vitamin D Reseptörü ve Genetik Polimorfizmleri

VDR, steroid/tiroid nükleer reseptör ailesine ait bir hücre içi reseptördür, ligandla aktive olunca transkripsiyon faktörü gibi davranır ve neredeyse tüm çekirdekli hücreler tarafından eksprese edilir. Deoksiribonükleik asit (DNA) bağlanma alanını oluşturan iki çinko parmak motifi N-terminal bölgesinde ve ligand bağlanma alanı C-terminal bölgesinde yer alır (116, 120).

Kalsitriol VDR ile bağlanınca VDR fosforile edilir ve yüzey konformasyonunda bir değişiklik meydana gelir. Aktive edilmiş VDR daha sonra retinoid X reseptörüne bağlanarak bir heterodimer oluşturur. Çekirdeğe transloke olan bu heterodimer, transkripsiyon faktörü II-B ile kompleks halinde çekirdekteki D vitamini yanıt elemanına bağlanır ve D vitaminine yanıt veren genlerin transkripsiyonunu düzenler (121, 122).

VDR geni, 12q13.1 kromozomunda yer alır ve 8 intron ile 9 ekzona ayrılmıştır. Oldukça büyük bir gen olup yaklaşık büyüklüğü 100 kb'den biraz fazladır ve geniş bir promotör bölgeye sahiptir. Ekzon 1, genin çoklu doku spesifik transkriptleri oluşturabilen promotör bölgesini içerir. Ekzon 2–3 reseptörün DNA'ya bağlanan bölgesini ve ekzon 6–9 ise ligandın reseptöre bağlanma bölgesini kodlar (123, 124).

D vitamininin nihai etkilerini meydana getirebilmesi, metabolizmasındaki tüm süreçlerin eksiksiz yerine gelmesine bağlıdır. D vitamininin üretim, taşıma, enzimatik aktivasyon, reseptöryel bağlanma ve genomik transkripsiyon aşamalarının herhangi birinde disfonksiyona neden olacak metabolik veya genetik bir bozukluk vitamininin nihai etkilerinin meydana gelmesini engelleyebilir. D vitamini metabolizmasını etkileyebilecek genetik değişiklikler mutasyonlar ve polimorfizmler olarak ikiye ayrılabilir.

Mutasyonlar, nadir görülen, genlerde ya da kromozomlarda meydana gelebilen kalıcı ve kalıtlabilir sonuçlara neden olan yapısal veya sayısal değişikliklerdir. D vitamini metabolizmasını etkileyen mutasyonlarla ilişkili genetik hastalıklara örnek olarak D vitaminine bağımlı raşitizm tip 1A (DVBR-IA) ve herediter D vitaminine dirençli raşitizm (HDVDR) örnek verilebilir. DVBR-IA, 1-alfa-hidroksilazı kodlayan CYP27B1 geninde ortaya çıkan mutasyon nedeniyle, kalsidiolün kalsitriole dönüştürülemediği otozomal resesif bir hastalıktır. Serum kalsidiol seviyesi yüksek olmasına rağmen kalsitriol seviyesi düşüktür ve ömür boyu kalsitriol tedavisi gerektirir. HDVDR’de ise VDR geninde ortaya çıkan mutasyon nedeniyle kalsitriole karşı son organ direnci mevcuttur ve iki tipi vardır. Birinci formu HDVDR tip 2A’dır, bu formunda ortaya çıkan mutasyon, VDR’nin DNA’ya bağlanan N-terminal bölümünü etkileyerek Vitamin D’nin genomik transkripsiyonunu engeller. Diğer formu HDVDR tip 2B’dir, bu formunda ortaya çıkan mutasyonda ise, VDR’nin kalsitriolü bağladığı C-terminal bölümü etkilenir ve kalsitriol VDR’a bağlanamaz. Sonuç olarak iki formda da kalsitriole dirençli bir raşitizm ve ek klinik özellikler gelişir (125, 126).

Polimorfizmler ise mutasyonlara göre çok daha sık görülen, çoğunlukla protein kodlamayan DNA dizilerinde meydana gelen ve araştırıldığı popüasyonun en az %1’inde var olan genetik varyasyonlardır. İki çeşit polimorfizm bulunmaktadır. İlki ortalama her 1000 nükleotitte bir görülen tek nükleotid polimorfizmidir (SNP – Single Nükleotid Polymorphism), ikincisi ise kısa DNA dizgilerinin kopya tekrar sayısındaki değişiklikler (VNTR – Variable Number Tandem Repeat) şeklinde meydana gelen polimorfizmdir. İnsanlarda ve diğer canlılarda en sık görülen polimorfizm türü SNP’dir.

SNP, birbiriyle genomik karşılaştırma yapılan iki farklı bireye ait genomik sekanslar arasında tek bir nükleotidin farklı bulunması durumudur, farklı bir ifadeyle, aynı lokustaki aleller arasındaki bir baz çifti farklılığıdır. VNTR polimorfizmi ise, kromozom üzerindeki belirli bir bölgede birbiri ardınca tekrarlayan kısa DNA

parçalarının tekrar sayısının değişmesidir. Minisatellit tekrarlar ve mikrosatellit tekrarlar olmak üzere iki formu vardır (124, 127).

SNP'lerin sadece %1'i DNA'nın kodlama yapan bölgelerinde, geri kalan kısmı genomun protein kodlamayan yerlerinde meydana gelir. Genomun yalnızca %1,5'nin protein kodladığı görülmüştür. Kalan bölüm protein kodlamasa da, genomun %85'nin transkripte edildiği ve bunun da %80'lik diliminin gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilgili olduğu bilinmektedir (128).

DNA'nın protein kodlaması yapan bölgelerinde meydana gelen SNP'ler, gen ekspresyon ürünlerinde bir değişime neden olabilir veya herhangi bir değişikliğe neden olmayan nötral SNP'ler olarak ortaya çıkabilir. Regülatör bölgelerde ortaya çıkan SNP'ler de gen ekspresyonunun regülasyonunu etkileyerek eksprese edilen proteinin kendisinde veya ekspresyon miktarında değişikliğe neden olabilir veya yine herhangi bir değişikliğe neden olmayan nötral SNP şeklinde ortaya çıkabilir (124, 128).

SNP'ler, D vitamini metabolizmasını genomda ortaya çıktığı yere göre farklı şekillerde etkileyebilir ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olabilir (129).

2010 yılında Wang ve ark. tarafından, 33.996 kişiyi içeren, D vitamini eksikliği ile ilgili genom çapındaki ilişkilendirme çalışmalarının yapılan bir meta analizinde, Vitamin D metabolizmasındaki kolesterol sentezi, taşıma ve hidroksilasyon aşamalarıyla ilişkili üç lokustaki polimorfizmlerin (rs2282679, rs12785878 ve rs1074165) D vitamini eksikliği riskini artırdığı gözlenmiştir (130).

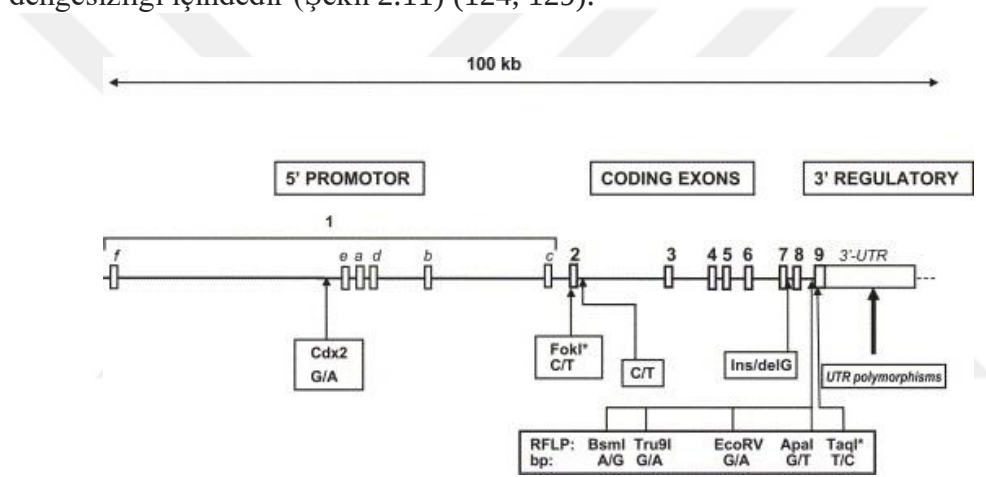
2014 yılında Barry ve ark. tarafından D3 vitamini takviyesi sonrası serum 25(OH)D seviyelerinin artışının polimorfizmlerle ilişkisinin incelendiği bir randomize kontrollü çalışmada, CYP2R1 (rs10766197), CYP24A1 (rs6013897) ve VDR'deki (rs7968585) genetik varyantların serum 25(OH)D seviyelerini modifiye edebileceği gösterilmiştir (131).

SNP'ler, D vitamini metabolizmasındaki diğer lokuslarda meydana gelebileceği gibi VDR geninde de meydana gelebilir. VDR geni ile ilgili yaklaşık 30 polimorfizm belirlenmiştir (123).

Bu polimorfizmlerden en sık görülenleri ve en çok çalışılanları Fok I (rs2228570), Taq I (rs731236), Apa I (rs7975232) ve Bsm I (rs1544410) varyantlarıdır. Bu

polimorfizmler, restriksiyon için kullanılan enzimler olan Fok I, Apa I, Taq I ve Bsm I isimleriyle anılmaya başlanmıştır. Fok I, Apa I, Taq I ve Bsm I endonükleaz enzimleridir, özgül kısa DNA dizilerini spesifik olarak tanırlar ve bu lokuslara yakın yerlerden veya bu lokuslar içindeki spesifik yerlerden DNA'yı keserler. Referans SNP (rs) numarası ise genomdaki özgül tek nükleotid polimorfizmi için belirlenmiş olan referans numarasıdır.

Apa I ve Bsm I VDR geninin 3' UTR ucunda yerleşik olan ekzon 8 ile 9 arasındaki intronda, Fok I translasyon başlangıç kodonunun yakınında ekzon 2'de, Taq I ise ekzon 9'da bulunur. Fok I polimorfizminde sitozin (C) / timin (T) yer değişikliği meydana gelir. Apa I'da adenin (A) / C yer değişikliği, Bsm I'da A / guanin (G) yer değişikliği, Taq I'da ise T / C yer değişikliği olur. Apa I, Taq I ve Bsm I polimorfizmleri güçlü bir bağlantı dengesizliği içindedir (Şekil 2.11) (124, 129).



Şekil 2.11. VDR geni ve gendeki polimorfizmlerin şematik gösterimi (124).

Şu an için VDR gen polimorfizmlerinin gen ekspresyonu ve reseptör fonksiyonu üzerinde tam olarak ne kadar etkiye bulunduğu bilinmemektedir. Bununla beraber, Fok I polimorfizminin varlığında eksprese edilen VDR proteinin 3 aminoasit daha kısa bir formda olduğu ve bu varyantın uzun forma göre daha aktif olduğu görülmüş olsa da VDR fonksiyonu üzerinde bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (132). Taq I, Bsm I ve Apa I polimorfizmlerinin ise herhangi bir fonksiyonel etkisi gösterilememiştir (124).

Bu durum, mevcut polimorfizmlerin genetik ilişkilendirme çalışmaları neticesinde, ilişkili olduğu gösterilen hastalıklarla nasıl ilişkide olduğunu açıklamayı zorlaştırmaktadır. Bu noktada, ilişkili bulunan polimorfizmlerin VDR genindeki veya VDR geni dışındaki gerçek anlamda fonksiyonel başka bir polimorfizmle içinde bulunduğu bağlantı dengesizliğiyle bu tür ilişkilerin oluşabileceği varsayılmaktadır (124).

Bağlantı dengesizliği, bitişik polimorfizmlerin alellerinin birbirleriyle ilişkili olma durumu veya beraber ortaya çıkma durumudur. Bitişik polimorfizmlerin bağlantılı alel bloklarına haplotip denir ve haplotip blok boyutu 5-50 kb arasında değişmekle birlikte ortalama 10-20 kb civarında olabilmektedir. Bu durum genetik uygulamalarda belirli bir alandaki genetik varyasyonları belirleyebilmek için nispeten az sayıda polimorfizmin genotiplendirilmesi anlamına gelir. Bu nedenle insan genotipinin haplotip haritasını belgelemek için çaba gösterilmektedir (133).

VDR gen polimorfizmlerinin daha önce parkinson, multipl skleroz ve alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar dahil olmak üzere çokça hastalıkla genetik ilişkilendirme çalışmaları yapılmış ve bu polimorfizmler bir çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

2012 yılında Levin ve ark. tarafından, D vitamini metabolizmasındaki genetik varyantların, serum 25(OH)D seviyeleriyle majör sağlık sonuçları (kalça kırığı, miyokard infarktüsü, kanser ve uzun süreli ölüm vakalarının bileşik bir sonucu) arasındaki ilişkiye etkilerinin gözlemlendiği kapsamlı çalışmaların yapılan bir meta analizinde, VDR genindeki keşif aşamasındaki rs7968585 ve rs2239179 varyantları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada izlenen rs7968585 polimorfizminin BsmI, Taq I ve ApaI ile orta ile yüksek düzeyde bağlantı dengesizliği içinde olduğu gözlenmiştir (23).

2021 yılında Liu ve ark. tarafından, VDR gen polimorfizmleriyle alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yapılan bir sistematik incelemesinde VDR polimorfizmlerinden Bsm I, Taq I ve Apa I'nın bu hastalıkların önemli belirleyicileri olabileceği sonucuna varılmıştır (26).

2021 yılında Agliardi ve ark. tarafından VDR gen polimorfizmleriyle parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, Fok I polimorfizminin parkinson hastalığında rol oynadığı gösterilmiştir (24).

2023 yılında Bulan ve ark. tarafından Türk toplumunda MS ile VDR gen polimorfizminin ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada, Fok I ve Taq I polimorfizmlerinin MS ile ilişkili olduğu görülmüştür (134).

2023 yılında Shree ve ark. tarafından, D vitamini seviyesiyle VDR gen polimorfizmlerinin Çölyak Hastalığı ile ilişkisini inceleyen 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde Fok I polimorfizmi Çölyak Hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (135).

D vitaminin geniş bir aktivite spektrumuna sahip olması, KTS ile aralarında güçlü bağlantılarının gösterilmiş olması ve VDR gen polimorfizmlerinin D vitamini ile ilişkili hastalıklarla güçlü ilişkiler göstermiş olması, bizde de, KTS ile D vitamini arasındaki ilişkinin bu yönüyle incelenmesi fikrini oluşturdu. Bu çalışma ile literatürde daha önce incelenmemiş olan, KTS ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I ile Taq I arasında bir ilişkinin olup olmadığı incelenecektir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

KTS tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında Fok I (rs2228570) ve Taq I (rs731236) gen polimorfizmlerinin incelenmesini planladığımız çalışmamızda kullanılan gereçler ve uygulanan yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

3.1. Gereç

3.1.1. Araştırmanın Türü ve Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya 2022 Ocak ile 2023 Haziran tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarına KTS ön tanısı ile yönlendirilen ve yapılan elektrofizyolojik incelemelerle KTS olduğu doğrulanan hastalardan, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 70 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan 70 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler, bilgilendirilmiş gönüllü onam formuna imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-80 yaş arasında olmak,
- Klinik ve elektrofizyolojik olarak doğrulanmış KTS tanısına sahip olmak olarak belirlendi.

Hariç bırakılma kriterleri ise:

- 18-80 yaş aralığının dışında olmak,
- Eşlik eden nörolojik hastalık (örn. polinöropati, multipl skleroz, inme gibi) varlığı
- Eşlik eden kübital tünel sendromu ve/veya servikal radikülopati
- Özgeçmişlerinde diabetes mellitus, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, inflamatuvar tiroidit, malignite, inflamatuvar artrit, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların mevcudiyeti,
- Kadın hastalar için gebelik durumunun varlığı,
- Üst ekstremitelerde travma veya cerrahi öyküsünün varlığı olarak belirlendi.

Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-80 yaş arasında olmak,
- Klinik olarak herhangi bir KTS semptomu ve başka herhangi bir kronik hastalığı olmamak olarak belirlendi.

3.1.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti ve EMG ölçümlerine göre KTS şiddet seviyeleri ile kontrol grubunun yaşı ve cinsiyet bilgileri tez veri toplama formuna kaydedildi.

Katılımcıların VDR gen polimorfizmlerini belirleyebilmek için tüm katılımcılardan 2 mililitre (ml) venöz kan örneği Edta'lı tüplere alındı, alınan örnekler +4°C'de buzdolabında muhafaza edildi.

3.1.3. Güç Analizi

Bu çalışmanın örnekleme power analiz ile belirlendi. G*power 3.1 programı kullanılarak yapılan hesaplama göre; 0,56 etki büyüklüğünde, 0,05 yanılma payında, 0,95 güven düzeyinde, 0,95 evreni temsil gücüyle örneklem büyüklüğü 140 kişi (her grup 70 kişi) olarak belirlendi (136).

3.1.4. Kullanılan Cihazlar Ve Sarf Malzemeleri

Cihazlar:

- Keypoint.NET v2.40.2 yazılımının yüklü olduğu Dantec Keypoint Focus EMG cihazı
- Isı bloğu (Wealtec)
- Mikro santrifüj (Hettich Mikro 20)
- Derin dondurucu (-20°C, Regal)
- Vorteks (Nüve, NM 110)
- Otomatik pipet (20, 100, 200, 1000 mikrolitre (µl) – Eppendorf)
- Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) cihazı (Roche, Light Cycler 2.0)

Sarf malzemeleri:

- DNA izolasyon kiti (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)

- LC™ FastStart DNA Master HybProbe kit (RocheLight Diagnostics Mannheim, Germany)
- LightSNIP Fok I (rs2228570) (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)
- LightSNIP Taq I (rs731236) (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)
- Kapiler (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)
- Pipet ucu (Labsolute 7695843)

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Tasarımı

Çalışmaya alınan hastalar KTS ön tanısı ile İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarına yönlendirilen hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalara başvuru sırasında KTS tanısı için elektrofizyolojik incelemeler yapıldı ve hastalar KTS açısından elektrofizyolojik olarak hafif, orta ve şiddetli şeklinde olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan venöz kan örnekleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde çalışıldı. İlk olarak periferik kandan DNA izolasyonu yapıldı, ardından izole edilen DNA'lara polimeraz zincir reaksiyonu uygulanarak hasta ve kontrol gruplarında VDR gen polimorfizmlerinden Fok I ve Taq I'nın genomik yapısı belirlendi.

Hasta ve kontrol grubu arasında Fok I ve Taq I polimorfizmleri ve polimorfik bölgelerdeki alel frekansı açısından farklılık olup olmadığı analiz edildi. Ek olarak KTS şiddeti ile mevcut polimorfizmler ve alel frekansı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı analiz edildi.

3.2.2. KTS Şiddetinin Belirlenmesi

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarına KTS ön tanısı ile yönlendirilen hastalara deneyimli bir nörolog tarafından EMG işlemi uygulandı. KTS şiddeti, elektrofizyolojik verilere göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- Hafif KTS – Median sinir duyuşal latansı görece veya mutlak bir şekilde uzamıştır; DSAP amplitüdü normal veya azalmış olabilir (göreceli veya

mutlak azalma); median motor distal latansı normal veya biraz uzundur. (göreceli veya mutlak; örn. 4,0 ile < 4,5 ms).

- Orta şiddette KTS – Hafif anormalliklere ek olarak, median motor distal latansının daha uzun olmasıdır (örn. $\geq 4,5$ ms). Motor amplitüd normal kalır.
- Şiddetli KTS – Orta dereceli anormalliklere ek olarak duyuşal ve mikst sinir yanıtları belirgin şekilde azalmıştır veya alınamaz. BKAP azalmış veya yoktur. Tenar kasların iğne EMG incelemesinde tipik olarak fibrilasyonlar, azalmış rekrütman ve nöropatik MUP değışiklikleri görülür (137).

3.2.3. Polimorfizmlerin Belirlenmesi

Tüm katılımcılardan alınan 2 ml venöz kan örneğine aşağıdaki işlemler uygulanarak katılımcıların Fok I ve Taq I polimorfizmleri belirlenmiştir.

3.2.3.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Periferik kan örneklerinden DNA'nın izole edilebilmesi için “High Pure PCR Template Preparation Kit” isimli malzeme kullanılmıştır. Kitin dahilinde parçalayıcı tampon (Lizis Buffer), bağlayıcı tampon (Binding Buffer), proteinaz K içeren çözelti (Liyofilize halde bulunan proteinaz K, 4.5 ml distile su eklenerek çözünür. Hazırlanan solüsyon -15 ile -25°C’de saklanır.), inhibitör ortadan kaldırıcı tampon (Inhibitor Removal Buffer. Bu tampon mevcut şişede var olan tampona, 20 ml etil alkol katılıp biraz karıştırılarak hazırlanır.), yıkayıcı tampon (Wash Buffer. Bu tampon mevcut şişede var olan tampona 80 ml etil alkol katılıp biraz karıştırılarak hazırlanır.) ve elüsyon tamponu (Elution Buffer) yer almaktadır.

DNA'nın izole edilebilmesi için ilk olarak kuru ısı bloğu, 70°C’ye getirilir. Ardından ependorf tüpüne gereken miktarda (bir tanesi için 200 µl) elüsyon tamponu eklenir ve 70°C’de kuru ısı bloğunda sırası gelince kullanılmak üzere bekletilir.

Aşağıdaki işlemler sırasıyla yapılır:

1. Ekstraksiyon yapılacak örnek sayısı kadar 1.5 ml’lik ependorf tüpleri hazırlanarak numaralandırılır.
2. EDTA’lı tüplerdeki venöz kan örneklerinin her birinden tek tek 200 µl alınır ve numaralandırılan ependorf tüplerine eklenir.

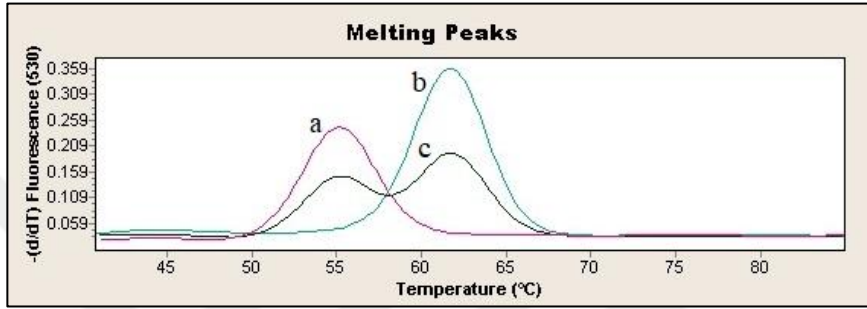
3. Aynı ependorf tüplerine 200 µl bağlayıcı tampon ve 40 µl proteinaz K eklenir.
4. Vorteks yapılır ardından 70°C’de kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyon yapılır.
5. İnkübasyonun ardından ependorf tüplerinin kapakları açılır, içerisine saf 100 µl 2-propanol eklenir.
6. Vorteks yapılır ardından ependorf tüplerindeki tüm içerik öncesinde toplama tüpüne yerleştirilmiş ve numaralandırılmış olan kolonlara eklenir.
7. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. İşlem sonrasında kolonun altında kalan koleksiyon tüpü atılarak yenisi takılır.
8. Tüplerin kapakları açılarak 500 µl inhibitör yok edici tampon eklenir.
9. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. İşlem sonrasında kolonun altında kalan koleksiyon tüpü atılarak yenisi takılır.
10. 500 µl yıkama tamponu kolona ilave edilir.
11. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. İşlem sonrasında kolonun altında kalan koleksiyon tüpü atılarak yenisi takılır.
12. 500 µl yıkama tamponu kolona ilave edilir.
13. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. İşlem sonrasında kolonun altında kalan koleksiyon tüpü atılarak yenisi takılır.
14. 1 dakika boyunca 13000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. İşlem sonrasında kolonun altında kalan koleksiyon tüpü atılır ve kolon 1.5 ml hacimli steril ependorf tüplerine yerleştirilir.
15. 70°C’de kuru ısı bloğunda bekletilen elüsyon tamponundan 200 µl eklenir.
16. 1 dakika boyunca 10000 rpm hızıyla santrifüj yapılır. Ardından ependorfun içindeki kolon atılır. Tüpün kapağı kapatılarak izole edilmiş DNA sonrasında kullanılmak üzere -15 ile -25°C’de bekletilir.

3.2.3.2. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu

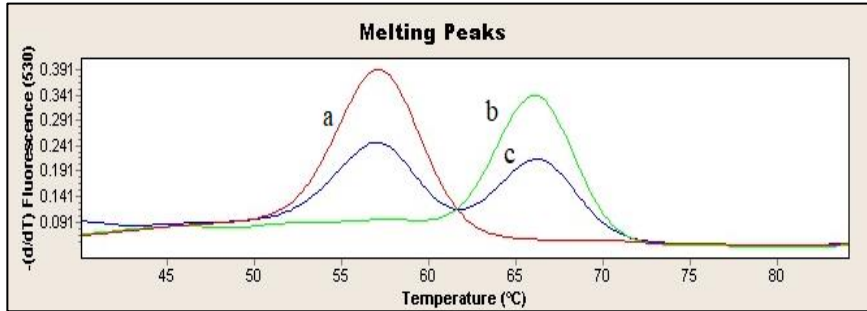
Gerçek zamanlı PZR işleminde, nükleik asit amplifikasyonu ile aynı anda artan floresan sinyalinin ölçülmesiyle kısa sürede sonuçların temin edilmesi bu işlemin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Bu amaçla geliştirilen birkaç sistem mevcuttur. Bu çalışmada LightCycler 2.0 sistemi kullanılmıştır.

Bu yöntemde belirlenecek olan genotipler için “erime eğrisi analizi” kullanılmaktadır. Erime eğrisi analiz sisteminin amacı hedeflenen DNA’nın erime

sıcaklığının (melting temperature, T_m) belirlenmesi ve incelenecek ürünleri erime sıcaklıklarına göre analiz edebilmektir. Bu amaçla polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA amplifikasyonu tamamlandıktan sonra, yavaş bir şekilde sıcaklık artırılarak her bir hedef için erime eğrisi oluşturulmuştur. Sıcaklığın artması sırasında normal dizi ile polimorfizm barındıran dizinin ayrımı gerçekleşmektedir. Erime sıcaklığı bazı faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir, bunlar ise dizi uzunluğu, baz sırası ve guanin – sitozin içeriğinin miktarı olarak ifade edilebilir. Erime eğrileri, floresan/sıcaklık negatif türevinin sıcaklığa göre çizilmesiyle erime piklerine dönüştürülür (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2).



Şekil 3.1. VDR Fok I (rs2228570) (C/T) erime eğrisi analizi. Erime noktası (T_m), C aleli için 57.51°C ve T aleli için 63.82 °C'dir. Grafikte bulunan erime eğrilerinden a, CC genotipine; b, TT genotipine ve c ise CT genotipine karşılık gelmektedir.



Şekil 3.2. VDR Taq I (rs731236) (T/C) erime eğrisi analizi. Erime noktası (T_m), T aleli için 58.54°C ve C aleli için 67.68 °C'dir. Grafikte bulunan erime eğrilerinden a, TT genotipine; b, CC genotipine ve c ise TC genotipine karşılık gelmektedir.

3.2.3.3. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulları

Polimorfizmlerin belirlenebilmesi için, bir çift primer ve floresan işaretli prob kullanılarak hedef gen bölgesi artırıldı. Bu aşamada LightSNIP Fok I (rs2228570) (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany), LightSNIP Taq I (rs731236) (Roche Diagnostic,

Mannheim, Germany) ve LC™ FastStart DNA Master HybProbe kit kullanılarak LightCycler 2.0 (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) cihazıyla erime eğrisi analizleri yapıldı. Reaksiyon karışımları, her katılımcı için 20 µl hacimde 5 µl genomik DNA, 1 µl reagent mix, 2 µl LC™ FastStart DNA Master mix, 10.4 µl H₂O ve 1.6 µl MgCl₂ olmak üzere katılımcı sayısına uygun olarak hazırlandı.

Cihazın PZR programı; 95°C’de 10 dakikalık başlangıç denatürasyonunu takiben, 95°C’de 10 saniye (sn) denatürasyon, 60°C’de 10 sn bağlanma ve 72°C’de 15 sn uzamayı içeren 45 siklus olarak ayarlandı. Erime eğrisi analizi için, 95°C’de 20 sn denatürasyonun ardından ısı değişim oranı 0.2°C/sn olacak şekilde 85 °C’ye kadar tekrar ısıtma ve son olarak tekrar 40°C’de 30 sn son soğutma olacak şekilde ayarlandı.

Her mutasyon için olguların genotiplendirilmeleri, çalışma sonucunda oluşan erime sıcaklıklarına göre belirlenmiştir. Ardından her katılımcıya ait 640 nanometre dalga boyunda ölçülen floresanın negatif türevini sıcaklığa göre değerlendiren ve amplikona özgün erime derecesini (T_m) gösteren grafik elde edilmiştir. Çalışma kapsamında bulunan her bir gene ait polimorfizmler yabanıl ve mutant genotiplerde olması beklenen erime sıcaklığına göre değerlendirilerek hasta ve kontrol gruplarını oluşturan tüm katılımcıların genotipleri belirlenmiştir.

3.3. İstatiksel Analiz

Araştırmaya alınan verilerin analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya alınan verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorow Smirnov Testi ile kontrol edilmiştir. Karşılaştırma testleri için anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak alınmıştır. Değişkenlerde normal dağılım sağlanmadığı için (p>0,05) analize parametrik olmayan test yöntemleri ile devam edilmiştir. Bağımsız ikili grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik verilerin analizinde ise çapraz tablolar oluşturularak ki-kare analizi yapılmıştır.

3.4. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.02.2023 tarihinde 2023/14 karar numarası ile onaylanmış olup, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafınca desteklenmiştir (Proje Kodu: TTU-2023-3256).

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 70 KTS tanılı hasta ve 70 sağlıklı kontrol olmak üzere, toplam 140 kişi dahil edildi. Hasta grubunun 57'si kadın (%81,4) 13'ü ise erkekti (%18,6). Kontrol grubu ise 31 kadın (%44,3) ve 39 erkekten (%55,7) oluşmaktaydı. KTS tanılı hasta grubunda kadın cinsiyet anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p=0,001$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Grupların Karşılaştırılması

Cinsiyet	KTS Grubu (n) (%)	Kontrol Grubu (n) (%)	χ^2 değeri	p değeri
Kadın	57 (%81,4)	31 (%44,3)	-0,384	0,001*
Erkek	13 (%18,6)	39 (%55,7)		

n; sayı, %; yüzde, * $p<0,05$; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Hasta grubunda minimum yaş 26, maksimum 73, yaş ortalaması $47,39 \pm 10,3$ şeklindeydi. Sağlıklı kontrol grubunda ise minimum yaş 18, maksimum yaş 54, yaş ortalaması $29,76 \pm 8,36$ olarak belirlendi. KTS tanılı hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Yaşa Göre Grupların Karşılaştırılması

Gruplar	Ort $\pm$ ss	M (Min - Max)	p Değeri
KTS Grubu	$47,39 \pm 10,3$	46 (26-73)	0,001*
Kontrol Grubu	$29,76 \pm 8,36$	27,5 (18-54)	

Ort; Ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, * $p<0,05$; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Mann Whitney U testi ile test edilmiştir.

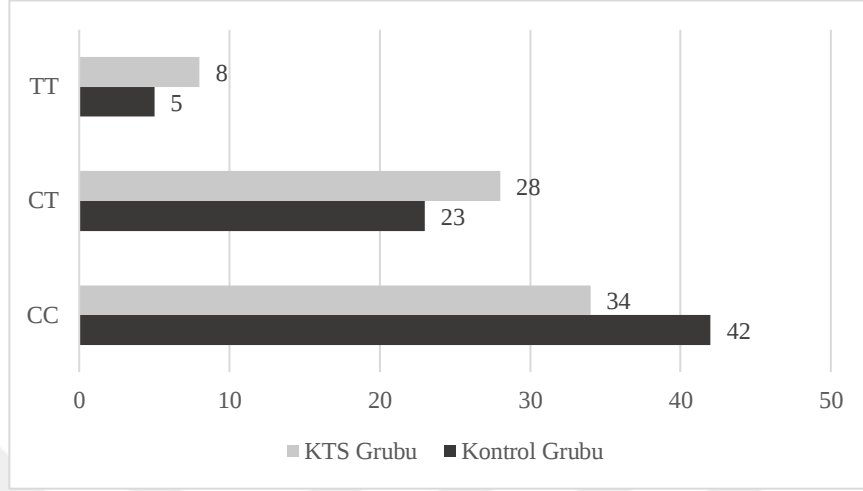
4.2. Fok I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların Fok I polimorfizmi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile elde edilen erime eğrilerinin analizi neticesinde genotiplendirildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

4.2.1. VDR Fok I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Genotiplendirme neticesinde VDR Fok I polimorfizmi için; hasta grubunda 34 hastanın (%48,6) CC genotipinde, 28 hastanın (%40,0) CT genotipinde, 8 hastanın

(%11,4) TT genotipinde olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 42 kişinin (%60,0) CC genotipinde, 23 kişinin (%32,9) CT genotipinde, 5 kişinin (%7,1) TT genotipinde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. VDR Fok I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, Fok I polimorfizminin CC, CT ve TT genotipleri açısından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında herhangi bir genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,363>0,05$) (Tablo 4.3).

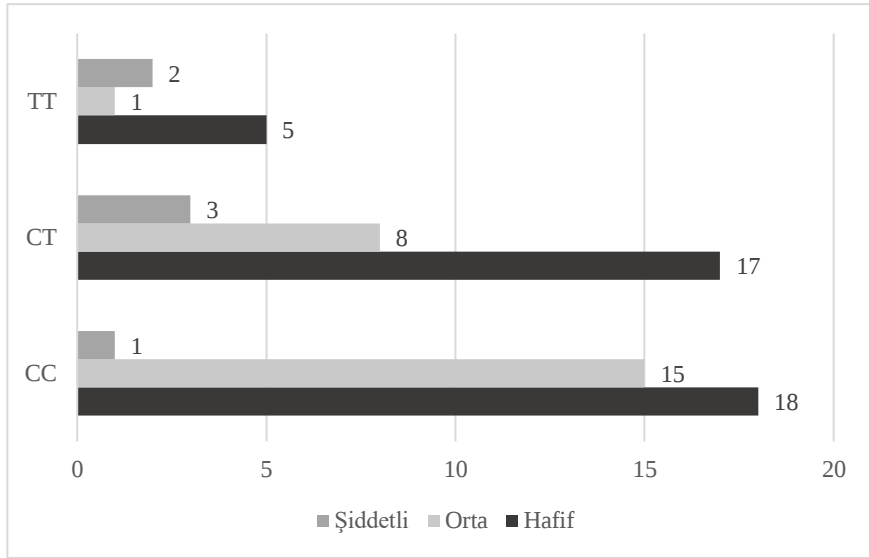
Tablo 4.3. VDR Fok I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Fok I	KTS (n) (%)	Kontrol (n) (%)	χ^2 değeri	p değeri
CC	34 (%48,6)	42 (%60,0)	0,120	0,363
CT	28 (%40,0)	23 (%32,9)		
TT	8 (%11,4)	5 (%7,1)		

n; sayı, %; yüzde. CC: sitozin-sitozin, CT: sitozin-timin, TT: timin-timin. $p<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.2. VDR Fok I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre Fok I polimorfizminin CC, CT ve TT genotiplerinin dağılımı belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.2). KTS şiddetiyle Fok I polimorfizminin genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,167>0,05$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.2. VDR Fok I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı

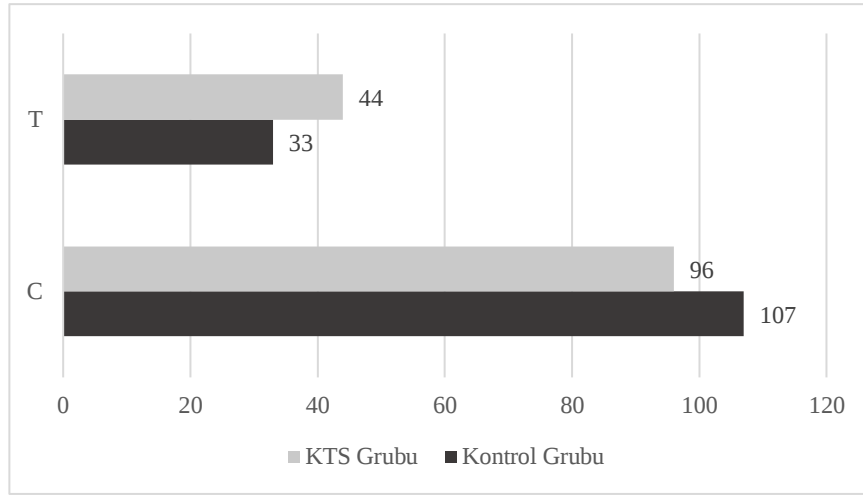
Tablo 4.4. VDR Fok I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması

Fok I	Karpal Tünel Sendromu Şiddeti			χ^2 değeri	p değeri
	Hafif (n) (%)	Orta (n) (%)	Şiddetli (n) (%)		
CC	18 (%45,0)	15 (%62,5)	1 (%16,7)	0,304	0,167
CT	17 (%42,5)	8 (%33,3)	3 (%50,0)		
TT	5 (%12,5)	1 (%4,2)	2 (%33,3)		

n; sayı, %; yüzde. CC: sitozin-sitozin, CT: sitozin-timin, TT: timin-timin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.3. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.3). Gruplar arasında C veya T alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p = 0,140 > 0,05$) (Tablo 4.5).



Şekil 4.3. VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

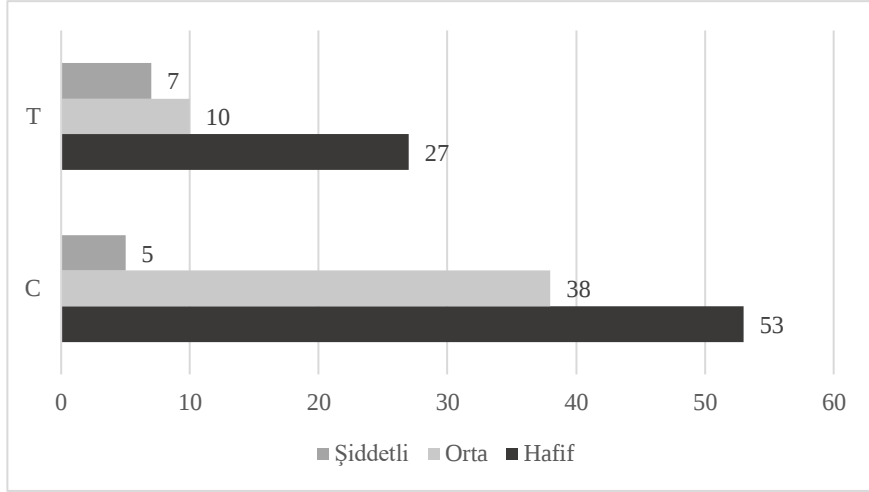
Tablo 4.5. VDR Fok I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Alel	KTS (n) (%)	Kontrol (n) (%)	χ^2 değeri	p değeri
C	96 (%68,6)	107 (%76,4)	2,173	0,140
T	44 (%31,4)	33 (%23,6)		

n; sayı, %; yüzde. CC: sitozin-sitozin, CT: sitozin-timin, TT: timin-timin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.2.4. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.4). KTS şiddetiyle C veya T alel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p = 0,740 > 0,05$) (Tablo 4.6).



Şekil 4.4. VDR Fok I polimorfizmi C ve T alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı

Tablo 4.6. VDR Fok I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Alel	Karpal Tünel Sendromu Şiddeti			χ^2 değeri	p değeri
	Hafif (n) (%)	Orta (n) (%)	Şiddetli (n) (%)		
C	53 (%66,3)	38 (%79,2)	5 (%41,7)	0,147	0,701
T	27 (%33,7)	10 (%20,8)	7 (%51,3)		

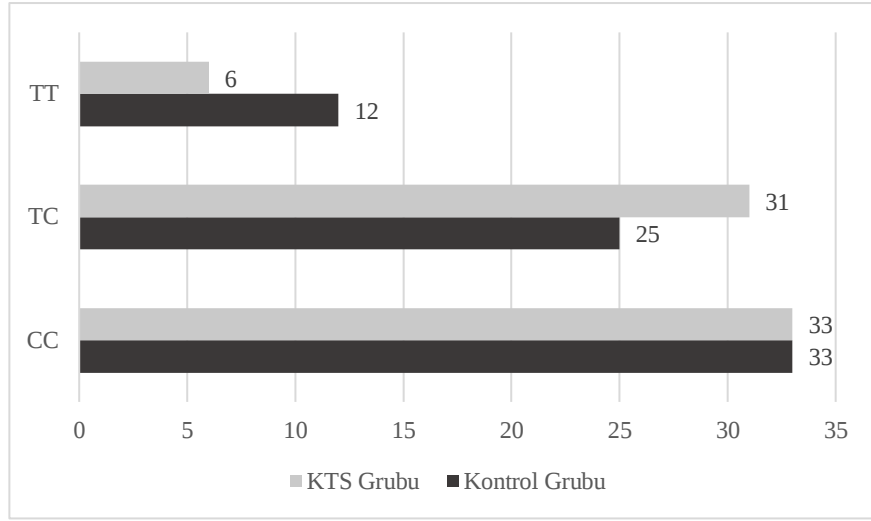
n; sayı, %; yüzde. CC: sitozin-sitozin, CT: sitozin-timin, TT: timin-timin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3. Taq I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular

Çalışmaya alınan tüm katılımcıların Taq I polimorfizmi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile elde edilen erime eğrilerinin analizi neticesinde genotiplendirildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı.

4.3.1. VDR Taq I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Yapılan genotiplendirmeler neticesinde VDR Taq I polimorfizmi için; hasta grubunda 33 hastanın (47,1%) TT genotipinde, 31 hastanın (44,3%) TC genotipinde, 6 hastanın (8,6%) CC genotipinde olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 33 kişinin (47,1%) TT genotipinde, 25 kişinin (35,7%) TC genotipinde, 12 kişinin (17,1%) CC genotipinde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. VDR Taq I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, Taq I polimorfizminin TT, TC ve CC genotipleri açısından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında herhangi bir genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,267>0,05$) (Tablo 4.7).

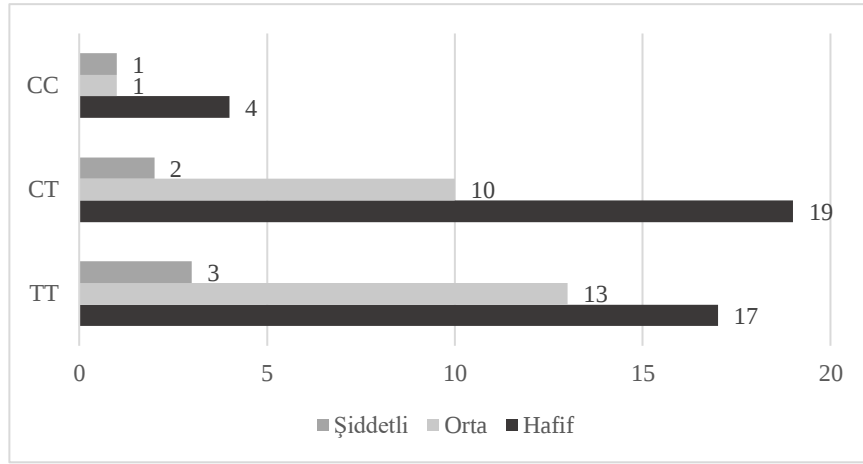
Tablo 4.7. VDR Taq I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Taq I	KTS (n) (%)	Kontrol (n) (%)	χ^2 değeri	p değeri
TT	33 (%47,1)	33 (%47,1)	0,137	0,267
TC	31 (%44,3)	25 (%35,7)		
CC	6 (%8,6)	12 (%17,1)		

n; sayı, %; yüzde. TT: timin-timin, TC: timin-sitozin, CC: sitozin-sitozin. $p<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3.2. VDR Taq I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre Taq I polimorfizminin TT, TC ve CC genotiplerinin dağılımı belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.6). KTS şiddetiyle Taq I polimorfizminin genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p=0,766>0,05$) (Tablo 4.8).



Şekil 4.6. VDR Taq I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı

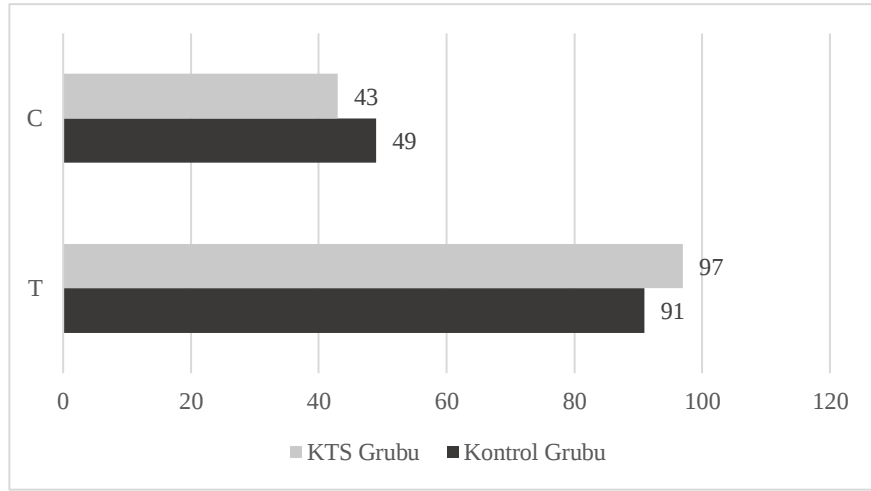
Tablo 4.8. VDR Taq I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması

Taq I	Karpal Tünel Sendromu Şiddeti			χ^2 değeri	p değeri
	Hafif (n) (%)	Orta (n) (%)	Şiddetli (n) (%)		
TT	17 (%42,5)	13 (%54,2)	3 (%50,0)	0,162	0,766
TC	19 (%47,5)	10 (%41,7)	2 (%33,3)		
CC	4 (%10,0)	1 (%4,1)	1 (%16,7)		

n; sayı, %; yüzde. TT: timin-timin, TC: timin-sitozin, CC: sitozin-sitozin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3.3. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.7). Gruplar arasında T veya C alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p = 0,525 > 0,05$) (Tablo 4.9).



Şekil 4.7. VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

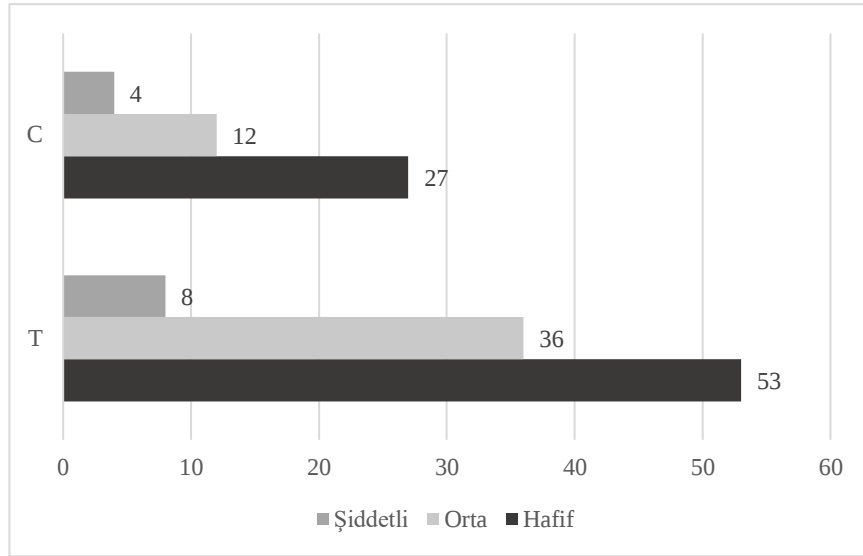
Tablo 4.9. VDR Taq I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Alel	KTS (n) (%)	Kontrol (n) (%)	χ^2 değeri	p değeri
T	97 (%69,3)	91 (%65,0)	0,405	0,525
C	43 (%30,7)	49 (%35,0)		

n; sayı, %; yüzde. TT: timin-timin, TC: timin-sitozin, CC: sitozin-sitozin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

4.3.4. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.8). KTS şiddetiyle T veya C alel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p = 0,564 > 0,05$) (Tablo 4.10).



Şekil 4.8. VDR Taq I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı

Tablo 4.10. VDR Taq I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Alel	Karpal Tünel Sendromu Şiddeti			χ^2 değeri	p değeri
	Hafif (n) (%)	Orta (n) (%)	Şiddetli (n) (%)		
T	53 (%66,3)	36 (%75,0)	8 (%66,7)	1,144	0,564
C	27 (%33,7)	12 (%25,0)	4 (%33,3)		

n; sayı, %; yüzde. TT: timin-timin, TC: timin-sitozin, CC: sitozin-sitozin. $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. TARTIŞMA

Karpal tünel sendromu (KTS), nervus medianusun el bileğinde bulunan karpal tünelde sıkışmasıyla meydana gelen belirti ve bulgularla karakterize klinik tablodur. Hastalar genellikle elde median sinirin duyuşal innervasyon alanında ağrı ve parestezi ve daha az yaygın olarak median sinir ile innerve edilen el kaslarında g cs zl k yaşırlar. KTS, klinik pratikte kompresif fokal monon ropatilerin en sık görülen formudur (1).

KTS yetişkin popülasyonda yaygın görülen bir hastalıktır. Tahmini KTS insidansı kadınlar için binde 2,2 ile 5,4 iken, erkekler için binde 1,1 ile 3 arasında değişmektedir (3-5). Genel popülasyondaki tahmini KTS prevalansı yüzde 1 ile 5 olup, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha sık görülür (5-7).

Bu bilgiler ışığında KTS, gerek sık görülmesi gerekse de tedavi edilmezse engelleyici sağlık sonuçlarına neden olabilmesi nedeniyle önem arz eden bir halk sağlığı sorunu olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, KTS'nin ortaya çıkmasına neden olabilecek bilinmeyen durumların aydınlatılması, hastalığın progresyonunun engellenebilmesi ve yeni tedavi hedeflerinin ortaya çıkarılabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarla KTS gelişimine neden olabilecek birçok durum tanımlanmıştır. Bunlar arasında; tekrarlayan el ve bilek kullanımı ile bileğin uzayan fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri gibi bazı çevresel faktörler, kadın cinsiyet ile genetik yatkınlık gibi doğuştan gelen faktörler ve diabetes mellitus, artrit, obezite, hipotiroidi, gebelik, aromataz inhibitörü kullanımı, akromegali, metabolik sendrom ve sistemik amiloidoz gibi bazı tıbbi durumlar yer almaktadır (2, 9, 54-56).

D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması dışında sistemik birçok durumla ilişkili olduğu öğrenildikten sonra, son 10 yıl içinde D vitaminin KTS ile olan ilişkisi de birçok çalışma ile incelenmiştir. Bu çalışmaların neticesinde Vitamin D eksikliğinin KTS etiyolojisinde yer alabileceği ve Vitamin D takviyesinin semptomları ve elektrofizyolojik bulguları iyileştirebileceği gösterilmiştir (82).

Yapılan  alışmalarda; D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik fonksiyonlara sahip olması, sinir yaralanmalarından sonra iyileşmeyi hızlandıran remiyelinizasyonu artırması ve KTS'yi tetiklemede rolü olabilecek inflamatuvar fibrozisi artıran vasküler

endotelial büyüme faktörünü (VEGF) baskılamada rol oynayabilmesi gibi mekanizmalar D vitamini ile KTS arasındaki ilişkinin nedenleri olarak gösterilmiştir (18).

D vitaminin nihai etkilerini meydana getirebilmesi, metabolizmasındaki tüm süreçlerin eksiksiz yerine gelmesine bağlıdır. D vitaminin üretim, taşıma, enzimatik aktivasyon, reseptörel bağlanma ve genomik transkripsiyon aşamalarının herhangi birinde disfonksiyona neden olacak metabolik veya genetik bir bozukluk vitaminin nihai etkilerinin meydana gelmesini engelleyebilir (105).

D vitamini etkilerini VDR üzerinden göstermektedir ve VDR geninde, serum kalsidiol seviyesi ile majör sağlık sonuçları (kalça kırığı, miyokard infarktüsü, kanser ve uzun süreli ölüm vakalarının bileşik bir sonucu) arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde değiştiren yaygın polimorfizmler tanımlanmıştır. Ek olarak D vitamini metabolizmasını farklı şekillerde etkileyen VDR geni dışındaki farklı lokuslara ait polimorfizmler de tanımlanmıştır (22, 23, 130, 131).

VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Taq I, Bsm I ve Apa I'nın daha önceki birçok çalışmada birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmıştır. Bununla beraber, yapılan literatür araştırmasında KTS ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen hiçbir çalışmanın olmadığı görülmüştür. Bu çalışma, yukardaki bilgiler ışığında, VDR genindeki polimorfizmlerin, Vitamin D Reseptör fonksiyonlarını etkileyip kalsitriolün nihai etkilerinin ortaya çıkmasını engelleyerek, KTS gelişimine neden olabileceği veya katkıda bulunabileceği hipoteziyle oluşturuldu. Bu nedenle bulduğumuz sonuçlar literatür için yeni bilgiler sağlayacak niteliktedir.

VDR geninde Ekzon 1, genin çoklu doku spesifik transkriptleri oluşturabilen promotör bölgesini içerir. Ekzon 2–3 reseptörün DNA'ya bağlanan bölgesini ve ekzon 6–9 ise ligandın reseptöre bağlanma bölgesini kodlar. VDR gen polimorfizmlerinden Apa I ve Bsm I VDR geninin 3' UTR ucunda yerleşik olan ekzon 8 ile 9 arasındaki intronda, Fok I translasyon başlangıç kodunun yakınında ekzon 2'de, Taq I ise ekzon 9'da bulunur (Şekil 2.11) (123, 124).

Gende transkripte edilen bölgelerin ekzonlar olması, intronların ise regülatör bölgeler olmasından dolayı, bu çalışmada ekzonlar üzerinde bulunmaları nedeniyle gen transkripsiyonunu doğrudan etkileme ihtimali olduğunu düşündüğümüz Fok I ve Taq I'nın çalışılması hedeflenmiştir (124, 129).

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında, cinsiyete göre fark olup olmadığı karşılaştırıldı ve KTS tanılı hasta grubunda kadın cinsiyet anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.1). Çalışmamızın kontrol grubunun kadın ve erkek oranı homojene yakın bir dağılım sergilemekle beraber hasta grubumuzdaki kadın erkek oranı yaklaşık olarak 4:1 seviyesinde bulunmaktadır. Literatürde ise KTS'nin genel popülasyondaki kadın erkek oranının 3:1 olduğu bildirilmektedir (7). Çalışmamız, KTS grubunda kadın çoğunluğunun olması nedeniyle literatürle uyumludur.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında, yaşa göre fark olup olmadığı karşılaştırıldı ve KTS tanılı hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.2). Bununla beraber literatürde KTS'nin en sık ortaya çıktığı yaşların 45 ile 54 yaşları olduğu gösterilmiştir (40). Bizim hasta grubumuzda da ortalama yaşın $47,39 \pm 10,3$ olduğu izlenmiş olup, verilerimiz bu açıdan literatürle uyum göstermektedir.

Tüm katılımcıların VDR Fok I ve Taq I genotiplerinin belirlenmesinden sonra gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda genotip veya alel frekansı açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ek olarak yine genotip veya alel frekansı ile KTS şiddeti arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Çalışma neticesinde elde ettiğimiz bulgular, çalıştığımız VDR Fok I ve Taq I polimorfizmleri ile KTS arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığını göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde KTS ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bu bağlamda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

VDR gen polimorfizmlerinin daha önce birçok hastalıkla ilişkisi çalışılmıştır (129). Bu konuda literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarla VDR gen polimorfizmlerinin hastalıklarla ilişkili olup olmadığı belirlenmiş fakat bu ilişkinin nasıl olabileceğine dair somut kanıtlar üretecek çalışmalar eksik bırakılmıştır. Bu yüzden bu bağlantıların muhtemel fizyolojisi, başlangıçta bilinen birkaç hipotezin önüne geçememiştir.

2011 yılında Ömer ve ark. tarafından, romatoid artritli 98 hasta ile 122 sağlıklı kontrolde VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Taq I ve Bsm I'nın araştırıldığı bir

çalışmada, her iki grup arasında polimorfizmlerin genotipleri veya alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (138).

2012 yılında Levin ve ark. tarafından, D vitamini metabolizmasındaki genetik varyantların, serum 25(OH)D seviyeleriyle majör sağlık sonuçları (kalça kırığı, miyokard infarktüsü, kanser ve uzun süreli ölüm vakalarının bileşik bir sonucu) arasındaki ilişkiye etkilerinin gözlemlendiği kapsamlı çalışmaların yapılan bir meta analizinde, VDR genindeki keşif aşamasındaki rs7968585 ve rs2239179 varyantları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada izlenen rs7968585 polimorfizminin BsmI, Taq I ve ApaI ile orta ile yüksek düzeyde bağlantı dengesizliği içinde olduğu gözlenmiştir (23).

2013 yılında Chen ve ark. tarafından, VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Apa I, Taq I ve Bsm I'nın tüberküloz riskiyle arasındaki ilişkiyi inceleyen, 6179 tüberküloz hastası ve 6585 sağlıklı kontrolü barındıran 29 olgu-kontrol çalışmasının dahil edildiği bir meta analizde, Fok I homozigot varyantının Çin popülasyonunda tüberküloz riskini artırdığı, Bsm I varyantının ise Avrupa popülasyonunda tüberkülozdan koruyucu bir etkisinin olabileceği bulunmuştur. Apa I ve Taq I varyantlarının ise tüberkülozla ilişkili olmadığı bulunmuştur (139).

2014 yılında Barry ve ark. tarafından D3 vitamini takviyesi sonrası serum 25(OH)D seviyelerinin artışının polimorfizmlerle ilişkisinin incelendiği bir randomize kontrollü çalışmada, CYP2R1 (rs10766197), CYP24A1 (rs6013897) ve VDR'deki (rs7968585) genetik varyantların serum 25(OH)D seviyelerini modifiye edebileceği gösterilmiştir (131).

2015 yılında Zhou ve ark. tarafından kronik böbrek hastalığı (KBH) ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Taq I ve Apa I arasındaki ilişkinin incelendiği 5 çalışmanın yapılan bir meta analizinde, bu polimorfizmlerin genel popülasyonda ve beyaz ırkta KBH ile ilişkili olmadığı fakat Fok I'nın Asya popülasyonunda KBH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (140).

2016 yılında Song ve ark. tarafından romatoid artrit (RA) ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Bsm I ve Taq I arasındaki ilişkinin incelendiği, 923 hasta ve 912 kontrolün olduğu 7 çalışmanın yapılan bir meta analizinde, Fok I polimorfizminin Avrupa popülasyonunda RA'ya karşı duyarlılık artışı ile ilişkili olduğu, Bsm I ve Taq I varyantlarının ise ilişkili olmadığı bulunmuştur (141).

2017 yılında Akın ve ark. tarafından, 16 pimer biliyer siroz hastası ile 28 sağlıklı kontrolde VDR gen polimorfizmlerinden Apa I, Taq I ve Bsm I'nın araştırıldığı bir çalışmada, her iki grup arasında polimorfizmlerin genotipi veya alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (142).

2018 yılında Ezhilarasi ve ark. tarafından, VDR gen polimorfizmi Bsm I'nın Tip II diyabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisinin incelendiği 866 katılımcının biri kontrol olmak üzere dört gruba ayrıldığı bir çalışmada, Bsm I polimorfizminin diyabetik nöropati ile ilişkili olduğu bulunmuştur (143).

2018 yılında Yücel ve ark. tarafından, ailesinde MS öyküsü olan 29 MS hastası ve 120 sağlıklı kontrolde VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Taq I ve Apa I'nın araştırıldığı bir çalışmada, VDR Taq I polimorfizminin ailesel MS ile ilişkili, Fok I ve Apa I'nın ise ilişkisiz olduğu bulunmuştur (25).

2019 yılında Zhu ve ark. tarafından, hipertansiyonla (HT) VDR gen polimorfizmleri Fok I, Bsm I ve Apa I arasındaki ilişkinin incelendiği 7 çalışmanın yapılan bir meta analizinde, Bsm I polimorfizminin HT'ye yakınlıkla yakından ilişkili olduğu, Fok I ve Apa I'nın ise ilişki olmadığı bulunmuştur (144).

2020 yılında Maia ve ark. tarafından, astım riski ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Bsm I, Taq I ve Apa I arasındaki ilişkiyi inceleyen 17 çalışmanın yapılan bir meta analizinde, Fok I ve Taq I polimorfizmlerinin astım riski ile ilişkili olduğu, Bsm I ve Apa I'nın ise ilişkili olmadığı bulunmuştur (145).

2021 yılında Liu ve ark. tarafından, VDR gen polimorfizmleriyle alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yapılan bir sistematik incelemesinde, VDR polimorfizmlerinden Bsm I, Taq I ve Apa I'nın bu hastalıkların önemli belirleyicileri olabileceği sonucuna varılmıştır (26).

2021 yılında Agliardi ve ark. tarafından VDR gen polimorfizmleriyle parkinson hastalığı arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, Fok I polimorfizminin parkinson hastalığında rol oynadığı gösterilmiştir (24).

2022 Usategui-Martin ve ark. tarafından, Vitamin D takviyesine yanıt ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I, Bsm I, Taq I ve Apa I arasındaki ilişkinin incelendiği, 1038 kişiyi barındıran 8 çalışmanın yapılan bir meta analizinde, Fok I FF genotipiyle Taq

I Tt ve tt genotiplerinin Vitamin D takviyesine daha iyi bir yanıt ile ilişkili olduğu bulunmuştur (146).

2023 yılında Bulan ve ark. tarafından Türk toplumunda MS ile VDR gen polimorfizminin ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada, Fok I ve Taq I polimorfizmlerinin MS ile ilişkili olduğu görülmüştür (134).

2023 yılında Shree ve ark. tarafından, D vitamini seviyesi ve VDR gen polimorfizmlerinin çölyak hastalığı ile ilişkisini inceleyen 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, Fok I polimorfizmi çölyak hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (135).

Yapılan çalışmalar bize şunu göstermektedir ki; aynı hastalık için aynı polimorfizm, bir popülasyonda ilişkili iken farklı bir popülasyonda ilişkisiz olabilmektedir ya da aynı hastalık için farklı popülasyonlarda VDR gen polimorfizmlerinin farklı varyantları hastalıkla ilişkili olabilmektedir (129).

Bu nedenle her ne kadar bizim çalıştığımız hasta popülasyonunda KTS ile VDR Fok I ve Taq I polimorfizmleri arasında bir ilişki gözlenmemiş olsa da, bu durum KTS ile VDR gen polimorfizmlerinin ilişkili olabileceği hipotezini çürütemez.

Çünkü bizim popülasyonumuzda KTS, VDR geninin çok çalışılan diğer iki polimorfizmlerinden Bsm I veya Apa I ile yeni keşfedilen VDR polimorfizmleri olan rs7968585 ve rs2239179 varyantları ile ilişkili olabilir veya VDR Fok I ve Taq I polimorfizmleri bizim popülasyonumuzda KTS ile ilişkisizken başka bir etnik kökende bulunan farklı bir popülasyonda KTS ile ilişkili olabilir.

Bu durum, polimorfizmlerin popülasyonlar arasında hem farklı sıklıkta görülmeleri hem de farklı fenotipik durumlarla ilişkili olabilmeleri nedeniyle açıklanabilir (127).

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktaydı, bunlar; dahil edilen polimorfizm sayısının az olması, eş zamanlı olarak Vitamin D seviyesinin incelenmemiş olması ve popülasyon büyüklüğümüzün küçük olması şeklinde sıralanabilir.

Bununla beraber daha önce literatürde KTS ile VDR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen hiçbir çalışmanın olmaması, çalışmamızın literatüre yeni bilgiler katması noktasında da özgün yanını oluşturmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, bizim hasta popülasyonumuzda KTS ile VDR gen polimorfizmlerinden Fok I ile Taq I arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Bu durumun nedenleri yukarda tartışılmıştır.

Bu çalışma, bu konu ile ilgili literatürdeki ilk çalışma olup bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha ileri çalışmalarda daha büyük hasta popülasyonunda, VDR genindeki diğer polimorfizmlerin de dahil edildiği ve eş zamanlı olarak Vitamin D seviyesinin ölçüldüğü çalışmaların yapılması önerilir. Bu çalışmalarda, KTS ile VDR gen polimorfizmi arasında bir ilişki saptanması halinde, ek olarak bu ilişkinin Vitamin D seviyesi düşük olan KTS grubuyla mı yoksa normal olan KTS grubuyla mı ilişkili olduğunun ayrımı yapılmalıdır.

Eğer mevcut polimorfizm Vitamin D seviyesinin normal olduğu grupta da KTS ile ilişkili saptanırsa, bu durum mevcut polimorfizmin D vitaminin nihai etkilerinin oluşmasına karşı reseptöryel düzeyde bir engel oluşturarak KTS ile ilişkili olabileceği sonucunu doğurabilir.

Yine daha ileri çalışmalarda VDR gen polimorfizmlerinin KTS ile ilişkili bulunması halinde KTS'nin şiddetiyle ve prognozuyla ilişkilerinin inceleneceği ek çalışmaların yapılması önerilir.

Bu genetik ilişkilendirme çalışmalarının neticesinde bulunan bulgulara göre de bu polimorfizmlerin hastalıklarla olan ilişkilerinin patofizyolojik mekanizmalarının inceleneceği ileri genetik çalışmaların yapılması önerilir.

Bulunan tüm sonuçlar ışığında:

- Hangi polimorfizme sahip kişilerin KTS gelişmesine daha yatkın olabileceği öğrenilip henüz hastalık gelişmemişken önlemlerin alınması mümkün olabilecektir.
- KTS hastalarında optimal dozda Vitamin D takviyesinin VDR gen polimorfizmlerine göre kişiye özgü rejimlerle ayarlanabilmesi mümkün olabilecek, hastalığın tedavisi daha etkin noktalara ulaşabilecektir.
- Ek olarak VDR polimorfizmine göre prognozların belirlenebilmesi durumunda hastalar cerrahi açısından daha yakın takip edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Neurol.* 2016;15(12):1273-84.
2. Aboonq MS. Pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Neurosciences (Riyadh).* 2015;20(1):4-9.
3. Gelfman R, Melton LJ, 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 2009;72(1):33-41.
4. Atroshi I, Englund M, Turkiewicz A, Tägil M, Petersson IF. Incidence of physician-diagnosed carpal tunnel syndrome in the general population. *Arch Intern Med.* 2011;171(10):943-4.
5. Pourmemari MH, Heliövaara M, Viikari-Juntura E, Shiri R. Carpal tunnel release: Lifetime prevalence, annual incidence, and risk factors. *Muscle Nerve.* 2018;58(4):497-502.
6. de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG, Spaans F. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol.* 1990;132(6):1102-10.
7. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *Jama.* 1999;282(2):153-8.
8. Tanik N, Balbaloğlu Ö, Ucar M, Sarp U, Atalay T, Çelikkilek A, et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):835-9.
9. Hakim AJ, Cherkas L, El Zayat S, MacGregor AJ, Spector TD. The genetic contribution to carpal tunnel syndrome in women: a twin study. *Arthritis Rheum.* 2002;47(3):275-9.
10. Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, Miller RG, Quartly CA, Vennix MJ, et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2002;58(11):1589-92.
11. Garfinkel MS, Singhal A, Katz WA, Allan DA, Reshetar R, Schumacher HR, Jr. Yoga-based intervention for carpal tunnel syndrome: a randomized trial. *Jama.* 1998;280(18):1601-3.

12. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Therapeutic ultrasound for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(3):Cd009601.
13. Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, Bertelsmann FW, de Krom MC, Bouter LM. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Jama.* 2002;288(10):1245-51.
14. Fernández-de-Las Peñas C, Ortega-Santiago R, de la Llave-Rincón AI, Martínez-Perez A, Fahandezh-Saddi Díaz H, Martínez-Martín J, et al. Manual Physical Therapy Versus Surgery for Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Parallel-Group Trial. *J Pain.* 2015;16(11):1087-94.
15. Hofer M, Ranstam J, Atroshi I. Extended Follow-up of Local Steroid Injection for Carpal Tunnel Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(10):e2130753.
16. Page MJ, O'Connor D, Pitt V, Massy-Westropp N. Exercise and mobilisation interventions for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(6):Cd009899.
17. Saçmaci H, Tanik N, Balbaloğlu Ö, Aktürk T, Inan LE. Electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome female patients after vitamin D replacement. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(4):224-9.
18. Anusitviwat C, Suwanno P, Suwannaphisit S. The effects of vitamin D supplementation in carpal tunnel syndrome treatment outcomes: a systematic review. *J Exp Orthop.* 2021;8(1):73.
19. Jarvik JG, Comstock BA, Kliot M, Turner JA, Chan L, Heagerty PJ, et al. Surgery versus non-surgical therapy for carpal tunnel syndrome: a randomised parallel-group trial. *Lancet.* 2009;374(9695):1074-81.
20. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1201-18.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
22. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
23. Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, Houston DK, Lohman K, Liu Y, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *Jama.* 2012;308(18):1898-905.

24. Agliardi C, Guerini FR, Zanzottera M, Bolognesi E, Meloni M, Riboldazzi G, et al. The VDR FokI (rs2228570) polymorphism is involved in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2021;428:117606.
25. Yucel FE, Kamışlı O, Acar C, Sozen M, Tecellioğlu M, Ozcan C. Analysis of Vitamin D Receptor Polymorphisms in Patients with Familial Multiple Sclerosis. *Med Arch.* 2018;72(1):58-61.
26. Liu N, Zhang T, Ma L, Wei W, Li Z, Jiang X, et al. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Risk of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2021;12(6):2255-64.
27. Yazıcı J, Orhan EK. Fokal Periferik Nöropatiler. In: Öge AE, Baykan B, Bilgiç B, editors. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri NÖROLOJİ. 4. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitap Evleri; 2022. p. 929-31.
28. Bland JD, Rudolfer SM. Clinical surveillance of carpal tunnel syndrome in two areas of the United Kingdom, 1991-2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(12):1674-9.
29. Yağız A. Kesikli Kısa Dalga ve Kesikli Ultrason Tedavisinin İdiopatik Karpal Tünel Sendromu'nun Klinik ve Elektrofizyolojik Parametrelerine Etkileri. Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı.[Tıpta Uzmanlık]. İzmir: Ege Üniversitesi; 1994.
30. İnceboy DY. Karpal Tünel Sendromunun Konservatif Tedavisinde Kinezyolojik Bantlama ve Statik El Bileği Splinti Uygulamasının Ağrı ve Fonksiyon Üzerine Olan Etkinliklerinin Karşılaştırılması. İstanbul Eğt. ve Arş. Hast., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı.[Tıpta Uzmanlık]. İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi; 2019.
31. Murphy KA, Morrison D. Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Median Nerve. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

32. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 578 p.
33. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 324-6 p.

34. Osiak K, Elnazir P, Walocha JA, Pasternak A. Carpal tunnel syndrome: state-of-the-art review. *Folia Morphol (Warsz)*. 2022;81(4):851-62.
35. Di Stefano V, Gagliardo A, Barbone F, Vitale M, Ferri L, Lupica A, et al. Median-to-Ulnar Nerve Communication in Carpal Tunnel Syndrome: An Electrophysiological Study. *Neurol Int*. 2021;13(3):304-14.
36. Smith JL, Siddiqui SA, Ebraheim NA. Comprehensive Summary of Anastomoses between the Median and Ulnar Nerves in the Forearm and Hand. *J Hand Microsurg*. 2019;11(1):1-5.
37. Caetano EB, Vieira LA, Sabongi Neto JJ, Caetano MF, Sabongi RG. Riché-Cannieu Anastomosis: Structure, Function, and Clinical Significance. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2019;54(5):564-71.
38. Genova A, Dix O, Saefan A, Thakur M, Hassan A. Carpal Tunnel Syndrome: A Review of Literature. *Cureus*. 2020;12(3):e7333.
39. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2005;18(5):581-5.
40. Joshi A, Patel K, Mohamed A, Oak S, Zhang MH, Hsiung H, et al. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Comprehensive Guidelines for Clinical Evaluation and Treatment. *Cureus*. 2022;14(7):e27053.
41. Davis L, Vedanarayanan VV. Carpal tunnel syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):57-9.
42. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1994;17(6):632-6.
43. Shiri R, Pourmemari MH, Falah-Hassani K, Viikari-Juntura E. The effect of excess body mass on the risk of carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of 58 studies. *Obes Rev*. 2015;16(12):1094-104.
44. Keir PJ, Rempel DM. Pathomechanics of peripheral nerve loading. Evidence in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther*. 2005;18(2):259-69.
45. Alford JW, Weiss AP, Akelman E. The familial incidence of carpal tunnel syndrome in patients with unilateral and bilateral disease. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004;33(8):397-400.
46. Zimmerman M, Gottsäter A, Dahlin LB. Carpal Tunnel Syndrome and Diabetes-A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11(6).

47. Karadag O, Kalyoncu U, Akdogan A, Karadag YS, Bilgen SA, Ozbakır S, et al. Sonographic assessment of carpal tunnel syndrome in rheumatoid arthritis: prevalence and correlation with disease activity. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2313-9.
48. Shiri R. Hypothyroidism and carpal tunnel syndrome: a meta-analysis. *Muscle Nerve.* 2014;50(6):879-83.
49. Padua L, Aprile I, Caliendo P, Carboni T, Meloni A, Massi S, et al. Symptoms and neurophysiological picture of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(10):1946-51.
50. Wand JS. Carpal tunnel syndrome in pregnancy and lactation. *J Hand Surg Br.* 1990;15(1):93-5.
51. Pope D, Tang P. Carpal Tunnel Syndrome and Distal Radius Fractures. *Hand Clin.* 2018;34(1):27-32.
52. Sestak I, Sapunar F, Cuzick J. Aromatase inhibitor-induced carpal tunnel syndrome: results from the ATAC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):4961-5.
53. Dizdar O, Ozçakar L, Malas FU, Harputluoglu H, Bulut N, Aksoy S, et al. Sonographic and electrodiagnostic evaluations in patients with aromatase inhibitor-related arthralgia. *J Clin Oncol.* 2009;27(30):4955-60.
54. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(5):233-40.
55. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH, Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am.* 2019;44(10):868-76.
56. Balci K, Utku U. Carpal tunnel syndrome and metabolic syndrome. *Acta Neurol Scand.* 2007;116(2):113-7.
57. Kozak A, Schedlbauer G, Wirth T, Euler U, Westermann C, Nienhaus A. Association between work-related biomechanical risk factors and the occurrence of carpal tunnel syndrome: an overview of systematic reviews and a meta-analysis of current research. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:231.
58. Katirji B. Disorders of Peripheral Nerves. In: Darroff RB, Jancovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. *Bradley's Neurology In Clinical Practice.* 2. Seventh ed. Amsterdam: Elsevier; 2016. p. 1802-4.
59. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Bmj.* 2007;335(7615):343-6.

60. Rempel D, Evanoff B, Amadio PC, de Krom M, Franklin G, Franzblau A, et al. Consensus criteria for the classification of carpal tunnel syndrome in epidemiologic studies. *Am J Public Health*. 1998;88(10):1447-51.
61. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004;17(2):309-19.
62. Zhang D, Chruscielski CM, Blazar P, Earp BE. Accuracy of Provocative Tests for Carpal Tunnel Syndrome. *J Hand Surg Glob Online*. 2020;2(3):121-5.
63. Ahn DS. Hand elevation: a new test for carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg*. 2001;46(2):120-4.
64. Talebi GA, Oskouei AE, Shakori SK. Reliability of upper limb tension test 1 in normal subjects and patients with carpal tunnel syndrome. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2012;25(3):209-14.
65. Núñez de Arenas-Arroyo S, Cavero-Redondo I, Torres-Costoso A, Reina-Gutiérrez S, Guzmán-Pavón MJ, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of the Most Common Provocation Tests for Diagnosing Carpal Tunnel Syndrome: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022;52(8):522-31.
66. Raizman NM, Blazar PE. AAOS Appropriate Use Criteria: Management of Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2018;26(6):e131-e3.
67. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations. Fourth ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. 67-77 p.
68. Kleopa KA. In the Clinic. Carpal Tunnel Syndrome. *Ann Intern Med*. 2015;163(5):Itc1.
69. Chompoopong P, Preston DC. Neuromuscular ultrasound findings in carpal tunnel syndrome with symptoms mainly in the nondominant hand. *Muscle Nerve*. 2021;63(5):661-7.
70. Lin TY, Chang KV, Wu WT, Özçakar L. Ultrasonography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome: an umbrella review. *J Neurol*. 2022;269(9):4663-75.
71. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2002;58(11):1597-602.
72. Uchiyama S, Itsubo T, Yasutomi T, Nakagawa H, Kamimura M, Kato H. Quantitative MRI of the wrist and nerve conduction studies in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(8):1103-8.

73. Padua L, Padua R, Lo Monaco M, Aprile I, Tonali P. Multiperspective assessment of carpal tunnel syndrome: a multicenter study. Italian CTS Study Group. *Neurology*. 1999;53(8):1654-9.
74. Scott A, Sibley K. Carpal Tunnel Syndrome: A Summary of Clinical Practice Guideline Recommendations—Using the Evidence to Guide Physical Therapist Practice. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019;49(5):359-60.
75. Erickson M, Lawrence M, Jansen CWS, Coker D, Amadio P, Cleary C. Hand Pain and Sensory Deficits: Carpal Tunnel Syndrome. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2019;49(5):CPG1-CPG85.
76. Werner RA, Andary M. Electrodiagnostic evaluation of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2011;44(4):597-607.
77. Huisstede BM, Fridén J, Coert JH, Hoogvliet P. Carpal tunnel syndrome: hand surgeons, hand therapists, and physical medicine and rehabilitation physicians agree on a multidisciplinary treatment guideline—results from the European HANDGUIDE Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(12):2253-63.
78. Witt JC, Stevens JC. Neurologic disorders masquerading as carpal tunnel syndrome: 12 cases of failed carpal tunnel release. *Mayo Clin Proc*. 2000;75(4):409-13.
79. Petiot P, Bernard E. [Diagnostic pitfalls in carpal tunnel syndrome]. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167(1):64-71.
80. Núñez-Cortés R, Cruz-Montecinos C, Tapia C, Pommer PP, Pérez-Alenda S. Chapter 25 - Carpal tunnel syndrome and pain. In: Rajendram R, Patel VB, Preedy VR, Martin CR, editors. *Features and Assessments of Pain, Anaesthesia, and Analgesia*: Academic Press; 2022. p. 275-83.
81. Kaplan SJ, Glickel SZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br*. 1990;15(1):106-8.
82. Asgari Savadjani S, Mt Sherwin C, Heidari-Soureshjani S, Darvishi M, Mohammadian Amiri M. The role of Vitamin D in carpal tunnel syndrome risk and supplementation outcomes: A systematic review. *Curr Rheumatol Rev*. 2023.
83. Muller M, Tsui D, Schnurr R, Biddulph-Deisroth L, Hard J, MacDermid JC. Effectiveness of hand therapy interventions in primary management of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *J Hand Ther*. 2004;17(2):210-28.
84. Manente G, Torrieri F, Di Blasio F, Staniscia T, Romano F, Uncini A. An innovative hand brace for carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Muscle Nerve*. 2001;24(8):1020-5.

85. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Kaleagasi H, Aral M, Arslan E, et al. Long-term effectiveness of steroid injections and splinting in mild and moderate carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci.* 2004;25(2):48-52.
86. Padua L, Cuccagna C, Giovannini S, Coraci D, Pelosi L, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: updated evidence and new questions. *Lancet Neurol.* 2023;22(3):255-67.
87. Atroshi I, Flondell M, Hofer M, Ranstam J. Methylprednisolone injections for the carpal tunnel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):309-17.
88. Ashworth NL, Bland JDP, Chapman KM, Tardif G, Albarqouni L, Nagendran A. Local corticosteroid injection versus placebo for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):Cd015148.
89. Smith J, Wisniewski SJ, Finnoff JT, Payne JM. Sonographically guided carpal tunnel injections: the ulnar approach. *J Ultrasound Med.* 2008;27(10):1485-90.
90. Tallia AF, Cardone DA. Diagnostic and therapeutic injection of the wrist and hand region. *Am Fam Physician.* 2003;67(4):745-50.
91. Nair PP, Wadwekar V, Chakkalakkoombil SV, Narayan SK, Marusani R, Murgai A, et al. Comparison of proximal and distal corticosteroid injections for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve.* 2020;62(1):89-94.
92. Kaile E, Bland JDP. Safety of corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol.* 2018;43(3):296-302.
93. Wang J-C, Liao K-K, Lin K-P, Chou C-L, Yang T-F, Huang Y-F, et al. Efficacy of combined ultrasound-guided steroid injection and splinting in patients with carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2017;98(5):947-56.
94. Chesterton LS, Blagojevic-Bucknall M, Burton C, Dziedzic KS, Davenport G, Jowett SM, et al. The clinical and cost-effectiveness of corticosteroid injection versus night splints for carpal tunnel syndrome (INSTINCTS trial): an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10156):1423-33.
95. O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(1):Cd003219.
96. Herskovitz S, Berger AR, Lipton RB. Low-dose, short-term oral prednisone in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology.* 1995;45(10):1923-5.

97. Wong SM, Hui AC, Tang A, Ho PC, Hung LK, Wong KS, et al. Local vs systemic corticosteroids in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2001;56(11):1565-7.
98. Wipperman J, Goerl K. Carpal Tunnel Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;94(12):993-9.
99. Tal-Akabi A, Rushton A. An investigation to compare the effectiveness of carpal bone mobilisation and neurodynamic mobilisation as methods of treatment for carpal tunnel syndrome. *Man Ther*. 2000;5(4):214-22.
100. Michlovitz SL. Is there a role for ultrasound and electrical stimulation following injury to tendon and nerve? *J Hand Ther*. 2005;18(2):292-6.
101. Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(4):Cd001552.
102. Assmus H. [Correction and reintervention in carpal tunnel syndrome. Report of 185 reoperations]. *Nervenarzt*. 1996;67(12):998-1002.
103. Meems M, Truijens S, Spek V, Visser LH, Pop VJ. Prevalence, course and determinants of carpal tunnel syndrome symptoms during pregnancy: a prospective study. *Bjog*. 2015;122(8):1112-8.
104. Padua L, Padua R, Aprile I, Pasqualetti P, Tonali P. Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology*. 2001;56(11):1459-66.
105. Giustina A, Bouillon R, Binkley N, Sempos C, Adler RA, Bollerslev J, et al. Controversies in Vitamin D: A Statement From the Third International Conference. *JBMR Plus*. 2020;4(12):e10417.
106. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med*. 1992;326(18):1213-5.
107. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1357-64.
108. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1993;13(5):360-4.
109. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell*. 1999;96(4):507-15.

110. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981;78(2):1199-203.
111. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):316-21.
112. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8.
113. Lamberg-Allardt CJ, Outila TA, Kärkkäinen MU, Rita HJ, Valsta LM. Vitamin D deficiency and bone health in healthy adults in Finland: could this be a concern in other parts of Europe? *J Bone Miner Res*. 2001;16(11):2066-73.
114. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-51.
115. Nagata N. [Clinical features of hypercalcemia]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 1998;87(9):1921-7.
116. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
117. Gürsoy AE, Bilgen HR, Dürüyen H, Altıntaş Ö, Kolukisa M, Asil T. The evaluation of vitamin D levels in patients with carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci*. 2016;37(7):1055-61.
118. Lee SH, Gong HS, Kim DH, Shin HS, Kim KM, Kim J, et al. Evaluation of vitamin D levels in women with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2016;41(6):643-7.
119. Noorizadeh K, Mohammadi SM, Seifi M, Moradi MS, Sadoni H. The effect of different doses of vitamin D on the prognosis of patients undergoing carpal tunnel syndrome surgery. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(11):6837-42.
120. Haussler M, Jurutka P, Hsieh J-C, Thompson P, Selznick S, Haussler C, et al. New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*. 1995;17(2):S33-S8.
121. Yasmin R, Williams RM, Xu M, Noy N. Nuclear import of the retinoid X receptor, the vitamin D receptor, and their mutual heterodimer. *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(48):40152-60.

122. Towers TL, Staeva TP, Freedman LP. A two-hit mechanism for vitamin D3-mediated transcriptional repression of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene: vitamin D receptor competes for DNA binding with NFAT1 and stabilizes c-Jun. *Molecular and cellular biology*. 1999;19(6):4191-9.
123. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Menheere P, Cohen Tervaert JW, Hupperts R, et al. The relevance of vitamin D receptor gene polymorphisms for vitamin D research in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. 2009;8(7):621-6.
124. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338(2):143-56.
125. Malloy PJ, Feldman D. Genetic disorders and defects in vitamin d action. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):333-46, table of contents.
126. Kato S. Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol Cell Endocrinol*. 1999;156(1-2):7-12.
127. Bozkaya OG. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*. 2009;18(2):147-53.
128. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins Basic Pathology*. Tenth ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. 1-3 p.
129. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica Chimica Acta*. 2006;371(1):1-12.
130. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*. 2010;376(9736):180-8.
131. Barry EL, Rees JR, Peacock JL, Mott LA, Amos CI, Bostick RM, et al. Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):E2133-7.
132. Gross C, Krishnan AV, Malloy PJ, Eccleshall TR, Zhao XY, Feldman D. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: A functional analysis of FokI variants. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(11):1691-9.
133. Wall JD, Pritchard JK. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nature Reviews Genetics*. 2003;4(8):587-97.

134. Bulan B, Hoscan AY, Keskin SN, Cavus A, Culcu EA, Isik N, et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms Among the Turkish Population are Associated with Multiple Sclerosis. *Balkan J Med Genet.* 2022;25(1):41-50.
135. Shree T, Banerjee P, Senapati S. A meta-analysis suggests the association of reduced serum level of vitamin D and T-allele of Fok1 (rs2228570) polymorphism in the vitamin D receptor gene with celiac disease. *Front Nutr.* 2022;9:996450.
136. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical Power Analyses Using G*Power 3.1: Tests for Correlation and Regression Analyses. *Behavior research methods.* 2009;41:1149-60.
137. Leis AA, Schenk MP. *Atlas of Nerve Conduction Studies and Electromyography.* New York: Oxford University Press; 2013. 56 p.
138. Ömer A, Dölek B, Dalyan L, Topal-SARIKAYA A. Vitamin D receptor gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Archives of Rheumatology.* 2011;26(2):145-9.
139. Chen C, Liu Q, Zhu L, Yang H, Lu W. Vitamin D receptor gene polymorphisms on the risk of tuberculosis, a meta-analysis of 29 case-control studies. *PLoS One.* 2013;8(12):e83843.
140. Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, Su N. Association of vitamin D receptor Fok1 (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015;35(1):58-62.
141. Song GG, Bae SC, Lee YH. Vitamin D receptor FokI, BsmI, and TaqI polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis : A meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2016;75(3):322-9.
142. AKIN FE, CEYLAN GG, BOLAT AD, YÜREKLİ ÖT, TAHTACI M, SELVİ E, et al. Vitamin D reseptör gen polimorfizmi ile primer biliyer siroz ilişkisi. *akademik gastroenteroloji dergisi.* 2017;16(3):106-9.
143. Ezhilarasi K, Dhamodharan U, Vijay V. BSMI single nucleotide polymorphism in vitamin D receptor gene is associated with decreased circulatory levels of serum 25-hydroxyvitamin D among micro and macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Int J Biol Macromol.* 2018;116:346-53.
144. Zhu YB, Li ZQ, Ding N, Yi HL. The association between vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to hypertension: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(20):9066-74.

145. Makoui MH, Imani D, Motalebnezhad M, Azimi M, Razi B. Vitamin D receptor gene polymorphism and susceptibility to asthma: Meta-analysis based on 17 case-control studies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):57-69.
146. Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(2).

