



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜBİTAL TÜNEL SENDROMU TANILI HASTALARDA VİTAMİN  
D DÜZEYİ VE RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Fatma Beyza ÜNVER**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU**

**MALATYA - 2024**



**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**KÜBİTAL TÜNEL SENDROMU TANILI HASTALARDA VİTAMİN  
D DÜZEYİ VE RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Fatma Beyza ÜNVER  
ORCID ID: 0009-0002-1748-9554**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU**

**Bu tez çalışması, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon  
Birimince desteklenmiştir.  
(Proje Kodu:TTU-2023-3368)**

**MALATYA – 2024**

## İÇİNDEKİLER

|                                                             |      |
|-------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                               | iii  |
| ÖZET .....                                                  | iv   |
| ABSTRACT.....                                               | vi   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                        | viii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                       | x    |
| TABLolar DİZİNİ.....                                        | xii  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                        | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                      | 4    |
| 2.1. Kübital Tünel Sendromu .....                           | 4    |
| 2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi .....                            | 4    |
| 2.1.2. Ulnar Sinir ve Kübital Tünel Anatomisi .....         | 5    |
| 2.1.3. Kübital Tünel Sendromunun Patofizyolojisi .....      | 9    |
| 2.1.4. Epidemiyoloji .....                                  | 10   |
| 2.1.5. Etyoloji ve Risk Faktörleri .....                    | 11   |
| 2.1.6. Klinik Özellikler .....                              | 13   |
| 2.1.7. Tanı.....                                            | 14   |
| 2.1.8. Ayırıcı Tanı .....                                   | 23   |
| 2.1.9. Radyolojik Görüntüleme .....                         | 26   |
| 2.1.10. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....         | 27   |
| 2.1.11. Tedavi .....                                        | 29   |
| 2.1.12. Prognoz.....                                        | 32   |
| 2.2. D Vitamini.....                                        | 33   |
| 2.2.1. D Vitaminine Genel Bakış.....                        | 33   |
| 2.2.2. D Vitamini Reseptörü ve Genetik Polimorfizmleri..... | 39   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                     | 47   |
| 3.1. Gereç .....                                            | 47   |
| 3.1.1. Araştırmanın Türü ve Çalışma Popülasyonu.....        | 47   |
| 3.1.2. Verilerin Toplanması.....                            | 48   |
| 3.1.3. Güç Analizi.....                                     | 48   |
| 3.1.4. Kullanılan Cihazlar ve Sarf Malzemeleri .....        | 49   |

|                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.2. Yöntem.....                                                                                      | 50 |
| 3.2.1. Çalışma Tasarımı.....                                                                          | 50 |
| 3.2.2. KTS Şiddetinin Belirlenmesi.....                                                               | 50 |
| 3.2.3. Serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin belirlenmesi .....                                     | 51 |
| 3.2.4. Polimorfizmlerin Belirlenmesi .....                                                            | 51 |
| 3.3. İstatiksel Analiz.....                                                                           | 55 |
| 3.4. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği.....                                                           | 55 |
| 4. BULGULAR.....                                                                                      | 56 |
| 4.1. Tanımlayıcı Bulgular .....                                                                       | 56 |
| 4.2. BSM I Polimorfizmi ile İlgili Bulgular .....                                                     | 58 |
| 4.2.1. BSM I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.....                       | 58 |
| 4.2.2. BSM I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması.....                       | 59 |
| 4.2.3. BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.....  | 60 |
| 4.2.4. BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması ..... | 61 |
| 4.3. APA I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular .....                                                     | 62 |
| 4.3.1. APA I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.....                       | 62 |
| 4.3.2. APA I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması .....                      | 63 |
| 4.3.3. APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması.....  | 64 |
| 4.3.4. APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması.....  | 65 |
| 5. TARTIŞMA .....                                                                                     | 67 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....                                                                          | 75 |
| KAYNAKLAR .....                                                                                       | 76 |
| EKLER.....                                                                                            | 95 |
| EK-1. Etik Kurul Onayı .....                                                                          | 95 |
| EK-2. Çalışma İzni.....                                                                               | 98 |

## TEŞEKKÜR

Öncelikle tez danışmanım olan kıymetli hocam Sn. Doç. Öğr. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU'na, 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. Ahmet ADIGÜZEL'e, Sn. Dr. Öğr. Gör. Fatma Ebru ALGÜL'e, Sn. Prof. Dr. Abdulcemal ÖZCAN'a, Sn. Prof. Dr. Özden KAMIŞLI'ya, Sn. Prof. Dr. Suat KAMIŞLI'ya,

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 anneme, babama ve kardeşlerim Ali'ye, Zeynep'e ve İrem'e; Malatya'da ailem gibi olan ve tez sürecimde desteğini hep hissettiğim sevgili arkadaşlarım Nesihe BASA'ya, Emel UYAR'a, Helin Özüm TOMUL'a, Yasemin DEMİRTAŞ ÖCAL'a, Fikri ÖCAL'a, Gülsüme ERMAN'a, Burak SAYTEKİN'e, Murat IŞIK'a, Sümeyye DEMİRBAY SÖYLEMEZ'e; varlıkları ile bana güç veren sevgili dostlarım Büşra GÜL'e ve Pınar İŞBAŞARAN BAŞER'e,

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

Dr. Fatma Beyza ÜNVER

## ÖZET

### **Kübital Tünel Sendromu Tanılı Hastalarda Vitamin D Düzeyi ve Reseptör Gen Polimorfizmi**

**Amaç:** Vitamin D eksikliği birçok hastalıkla ilişkilendirildiği üzere karpal tünel sendromu ve diyabetik periferik nöropati oluşum riski ve semptomlarıyla da ilişkilendirilmiştir. Vitamin D hücresel düzeyde etkilerini VDR'ye bağlanarak göstermektedir. VDR lokasyonundaki genlerde, Vitamin D metabolizmasını modifiye edebilecek ve bazı hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilen yaygın polimorfizmler tanımlanmıştır. Bu çalışmanın amacı kübital tünel sendromlu (KTS) hastalarda vitamin D düzeyi VDR gen polimorfizmlerinden Bsm I ve Apa I arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma, 42 KTS hastası ve 42 sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirildi. KTS'nin şiddeti EMG ile belirlendi ve hastalar hafif, hafif-orta, orta ve şiddetli KTS şeklinde 4 gruba ayrıldı. Tüm katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinden öncelikle vitamin D ölçüm parametresi olan serum kalsidiol düzeyleri ölçüldü ve DNA izolasyonu yapıldı, ardından polimeraz zincir reaksiyonu ile Bsm I ve Apa I genotipleri belirlendi. Katılımcıların serum kalsidiol düzeyleri, Bsm I ve Apa I genotipleri ile alel frekansları, ilk olarak KTS ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı. Ardından da vitamin D düzeyi ve polimorfizmlerin KTS grubunda hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendi.

**Bulgular:** KTS grubunun 25'i kadın (%59,5) 17'si ise erkekti (%40,5); kontrol grubu ise 29 kadın (%69,0) ve 13 erkekten (%31,0) oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,495$ ). KTS grubunun yaş ortalaması  $47 \pm 13,7$  şeklindeydi. Sağlıklı kontrol grubunda ise yaş ortalaması  $45 \pm 19,3$  olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p=0,383$ ). KTS grubunun ortalama vitamin D düzeyi 12,3 ng/ml idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise ortalama vitamin D düzeyi 28,5 ng/ml bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlendi ( $p<0,001$ ). Gruplar arasında, VDR Bsm I ve Apa I genotip dağılımı ile alel frekansları açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuçlar:** Türk popülasyonunda, KTS ile düşük serum kalsidiol seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunmaktadırdır. Fakat VDR geni Bsm I ve Apa I polimorfizmleri arasında herhangi biri ilişki bulunmamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kübital tnel sendromu, polimorfizm, serum kalsidiol düzeyi, vitamin d reseptörü



## ABSTRACT

### **Kübital Tünel Sendromu Tanılı Hastalarda Vitamin D Düzeyi ve Reseptör Gen Polimorfizmi**

**Objective :** Vitamin D deficiency has been associated with the risk and symptoms of cubital tunnel syndrome (CTS) and diabetic peripheral neuropathy, as it is associated with many diseases. Vitamin D effects at the cellular level by binding to the VDR. Common polymorphisms have been identified in genes at the VDR locus that can alter vitamin D metabolism and have been shown to be associated with certain diseases. The aim of this study is to investigate the relationship between vitamin D levels and VDR gene polymorphisms Bsm I and Apa I in patients with CTS.

**Materials and Method :** The study was conducted on 42 patients with cubital tunnel syndrome (CTS) and 42 healthy controls. The severity of CTS was determined by electromyography (EMG), then patients were divided into four groups: mild, mild-moderate, moderate, and severe CTS. Initially, Serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels were measured from venous blood samples taken from all participants. Then DNA isolation was performed and BsmI and ApaI genotypes were determined by polymerase chain reaction (PCR). Firstly, Serum 25OHD levels, BsmI and ApaI genotypes, and allele frequencies of the participants were compared between the CTS and control groups and then the relationship between vitamin D levels and polymorphisms and disease severity was investigated in the CTS group.

**Results:** The CTS group consisted of 25 females (59.5%) and 17 males (40.5%), while the control group comprised 29 females (69.0%) and 13 males (31.0%). There was no statistically significant difference in gender distribution between the groups ( $p=0.495$ ). The mean age of the CTS group was  $47 \pm 13.7$  years. In the healthy control group, the mean age was determined to be  $45 \pm 19.3$  years. There was no statistically significant difference in age distribution between the groups ( $p=0.383$ ). The mean vitamin D level in the CTS group was 12.3 ng/ml. In the healthy control group, the mean vitamin D level was 28.5 ng/ml, and a statistically significant difference was observed between the groups ( $p<0.001$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of VDR Bsm I and Apa I genotype distribution and allele frequencies ( $p>0.05$ ).

**Results:** In the Turkish population, there is a significant association between CTS and low serum calcidiol levels. However, there is no association found between VDR gene Bsm I and Apa I polymorphisms.

**Keywords:** Cubital tunnel syndrome, polymorphism, serum calcidiol level, vitamin D receptor



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                     |                                            |
|---------------------|--------------------------------------------|
| <b>1,25(OH)2-D3</b> | : Kalsitriol                               |
| <b>25(OH)D</b>      | : Kalsidiol                                |
| <b>A</b>            | : Adenin                                   |
| <b>ADM</b>          | : Abductor Digiti Minimi                   |
| <b>ALS</b>          | : Amyotrofik Lateral Skleroz               |
| <b>APB</b>          | : Abductor Pollicis Brevis                 |
| <b>APM</b>          | : Abductor Pollicis Muscle                 |
| <b>BDI</b>          | : Birinci Dorsal Interosseöz               |
| <b>BKAP</b>         | : Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli          |
| <b>BT</b>           | : Bilgisayarlı Tomografi                   |
| <b>C</b>            | : Sitozin                                  |
| <b>CYP</b>          | : Sitokrom P450                            |
| <b>DM</b>           | : Diabetes Mellitus                        |
| <b>DNA</b>          | : Deoksiribonükleik Asit                   |
| <b>DSAP</b>         | : Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli        |
| <b>DUK</b>          | : Dorsal Ulnar Kutanöz                     |
| <b>DVBR</b>         | : D Vitaminine Bağımlı Raşitizm            |
| <b>EMG</b>          | : Elektromiyografi                         |
| <b>FDI</b>          | : Fleksör Dorsalis Interosseöz             |
| <b>FDP</b>          | : Fleksör Digitorum Profundus              |
| <b>FGF-23</b>       | : Fibroblast Growth Faktör                 |
| <b>FKU</b>          | : Fleksör Karpi Ulnaris                    |
| <b>G</b>            | : Guanin                                   |
| <b>HAT</b>          | : Histon Asetil Transferaz                 |
| <b>HDVDR</b>        | : Herediter D Vitaminine Dirençli Raşitizm |
| <b>HT</b>           | : Hipertansiyon                            |
| <b>IP</b>           | : Interphalangeal                          |
| <b>IU</b>           | : Uluslar Arası Ünite                      |
| <b>KTS</b>          | : Kübital Tünel Sendromu                   |
| <b>LC</b>           | : Liquid Chromatography                    |
| <b>MGA</b>          | : Martin-Gruber Anastomozu                 |

|              |                                       |
|--------------|---------------------------------------|
| <b>MR</b>    | : Manyetik Rezonans                   |
| <b>MS</b>    | : Multipl Skleroz                     |
| <b>MS/MS</b> | : Mass Spektrometrisi                 |
| <b>MUP</b>   | : Motor Ünite Potansiyeli             |
| <b>NGF</b>   | : Nörojenik Growth Faktör             |
| <b>NSAİİ</b> | : Non-steroid Anti-inflamatuar İlaç   |
| <b>PTH</b>   | : Parathormon                         |
| <b>PUK</b>   | : Palmar Ulnar Kutanöz                |
| <b>PZR</b>   | : Polimeraz Zincir Reaksiyonu         |
| <b>RA</b>    | : Romatoid Artrit                     |
| <b>RCA</b>   | : Riches-Cannieu Anostomozu           |
| <b>RS</b>    | : Referans Tek Nükleotid Polimorfizmi |
| <b>RXR</b>   | : Retinoid X Reseptörü                |
| <b>SNP</b>   | : Tek Nükleotid Polimorfizmi          |
| <b>T</b>     | : Timin                               |
| <b>TM</b>    | : Erime Sıcaklığı                     |
| <b>TOS</b>   | : Torasik Outlet Sendromu             |
| <b>USG</b>   | : Ultrasonografi                      |
| <b>UV</b>    | : Ultraviyole                         |
| <b>VDBP</b>  | : Vitamin D Bağlayıcı Protein         |
| <b>VDR</b>   | : Vitamin D Reseptörü                 |
| <b>VDRE</b>  | : Vitamin D Response Element          |
| <b>VEGF</b>  | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü  |
| <b>VKİ</b>   | : Vücut Kitle İndeksi                 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

| Şekil No                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Sayfa No |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 2.1. Brakial pleksus şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                                                                            | 5        |
| Şekil 2.2. Ulnar sinirin humerus medial ve distalindeki seyri ve kübital tünelden geçişini gösteren şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                  | 6        |
| Şekil 2.3. Ulnar sinirden ayrılan dorsal kutanöz dalın el üstündeki seyrinin şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                          | 6        |
| Şekil 2.4. Ulnar sinirin eldeki 3 duyuşal dalının dağılımı .....                                                                                                                                                                                                                             | 7        |
| Şekil 2.5. Ulnar sinirin guyon kanalından geçişinin şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                                                                  | 7        |
| Şekil 2.6. Ulnar sinirin medulla spinalis köklerinden çıktıktan sonra palmar bölgeye kadar uzanan anatomik seyri ve innerve ettiği kasların şematik gösterimi.....                                                                                                                           | 9        |
| Şekil 2.7. Semmes-Weinstein monofilament testi şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                                                                       | 15       |
| Şekil 2.8. İlk şekilde 5. Parmak abduksiyona getirildikten sonra dirence karşı koyması istenerek abduktör digiti minimi kasının zayıflığı kontrol edildiğini görmekteyiz.2. şekilde ise Froment belirtisi şematize edilmiştir. 3. şekilde ise FDP kasının muayenesi şematize edilmiştir..... | 16       |
| Şekil 2.9. Wartenberg belirtisi şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                                                                                      | 17       |
| Şekil 2.10. KTS şiddeti ilerledikçe özellikle 1.dorsal interosseöz ve etkilenen elin diğer dorsal interosseöz kaslarında atrofi gelişebilmektedir .....                                                                                                                                      | 17       |
| Şekil 2.11. KTS şiddetinde ilerleme ile görülen hipotenar kaslarda atrofi ve 4-5. Parmaklarda nötral pozisyonda fleksiyonu ile karakterize pençe el deformitesinin şematik gösterimi .....                                                                                                   | 17       |
| Şekil 2.12. Çapraz parmak testi şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                                                                                      | 19       |
| Şekil 2.13. D vitaminin dermal sentezinin şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                                                                            | 35       |
| Şekil 2.14. Kalsitriol-VDR-RXR kompleksinin transkripsiyon ve translasyon işlemlerini başlatmasının şematik gösterimi .....                                                                                                                                                                  | 40       |
| Şekil 2.15. VDR ‘nin ayrıntılı şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                                                                        | 41       |
| Şekil 2.16. VDR gen polimorfizmlerinin şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                                                                | 44       |
| Şekil 3.1. VDR Bsm I (rs15444410) (A/G) erime eğrisi analizinin şematik gösterimi.....                                                                                                                                                                                                       | 54       |
| Şekil 3.2. VDR Apa I (rs7975232) (C/A) erime eğrisi analizinin şematik gösterimi. ...                                                                                                                                                                                                        | 54       |

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 4.1.</b> BSM I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı.....                                       | 58 |
| <b>Şekil 4.2.</b> BSM I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı .....                                                    | 59 |
| <b>Şekil 4.3.</b> BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı<br>kontrollere göre dağılımı ..... | 60 |
| <b>Şekil 4.4.</b> BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine<br>göre dağılımı .....               | 61 |
| <b>Şekil 4.5.</b> APA I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı .....                                      | 62 |
| <b>Şekil 4.6.</b> APA I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı.....                                                     | 63 |
| <b>Şekil 4.7.</b> APA I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı<br>kontrollere göre dağılımı ..... | 64 |
| <b>Şekil 4.8.</b> APA I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine<br>göre dağılımı .....               | 65 |

## TABLolar DİZİNİ

| <b>Tablo No</b>                                                                                                      | <b>Sayfa No</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Tablo 4.1.</b> Cinsiyete Göre Grupların Karşılaştırılması .....                                                   | 56              |
| <b>Tablo 4.2.</b> Yaşa Göre Grupların Karşılaştırılması .....                                                        | 56              |
| <b>Tablo 4.3.</b> Vitamin D Düzeylerine Göre Grupların Karşılaştırılması .....                                       | 57              |
| <b>Tablo 4.4.</b> KTS Tanılı Hastaların Vitamin D Düzeylerine Göre Hastalık<br>Şiddetlerinin Karşılaştırılması ..... | 57              |
| <b>Tablo 4.5.</b> Grup İçinde Vitamin D Düzeylerine Göre Cinsiyetlerin Karşılaştırılması...                          | 58              |
| <b>Tablo 4.6.</b> BSM I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması .....                          | 59              |
| <b>Tablo 4.7.</b> BSM I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması .....                          | 60              |
| <b>Tablo 4.8.</b> BSM I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle<br>karşılaştırılması .....  | 61              |
| <b>Tablo 4.9.</b> BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre<br>Gruplarla Karşılaştırılması.....   | 62              |
| <b>Tablo 4.10.</b> APA I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması .....                         | 63              |
| <b>Tablo 4.11.</b> APA I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması.....                          | 64              |
| <b>Tablo 4.12.</b> APA I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle<br>karşılaştırılması ..... | 65              |
| <b>Tablo 4.13.</b> APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre<br>Gruplarla Karşılaştırılması.....  | 66              |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kübital tünel sendromu (KTS); ulnar sinirin kompresyon, traksiyon ve sürtünme kombinasyonundan kaynaklanan dirsek seviyesinde tuzaklanması sonucunda ortaya çıkan semptomlarla karakterize nöropatisidir. Karpal tünel sendromundan sonra en sık görülen ikinci periferik sinir tuzak nöropatisidir (1-3).

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %5,9 kadarının, karpal tünel sendromu olan bireylerin ise %6,8'inin kübital tünel sendromu semptomlarına sahip olduğu tahmin etmektedir. KTS'li hastaların ortalama yaşı 46 olarak değerlendirilmektedir. Siyah ve beyaz bireyler karşılaştırıldığında beyaz bireylerin KTS geliştirme olasılığı %74 daha yüksektir (4).

Kübital tünel sendromu için literatürde yayınlanan çalışmalarda; sigara, obstruktif uyku apne sendromu, diyabet, fiziksel zorlu hareketler, tiroid hastalığı, soğuğa maruz kalma, yaş, erkek cinsiyet gibi bir çok risk faktörü tanımlanmaktadır (5-8).

Kübital tünel sendromunun tanısı klinik olarak konulmaktadır ve tanıyı doğrulamak için sinir iletim çalışmalarından sıklıkla yararlanılmaktadır. Ancak bazı hastalarda semptomların erken evrelerinde sinir iletim çalışmaları normal olabilir; bu nedenle sinir iletim çalışmalarının yorumlanması her zaman klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (9).

Kübital tünel sendromunda ulnar sinirin dirsek seviyesinde tuzaklanması sonucunda, öncelikle dirseğin distalinde parestezi ve uyuşukluklar oluşur ve semptomlar dirseğin tekrarlayan fleksiyonu veya sinire bası ile daha da kötüleşebilir. Ayrıca el ve ön kolda ulnar sinir tarafından innerve edilen kaslarda güçsüzlük ve sıklıkla dirsek üzerinde medialde ağrı eşlik edebilir. Ulnar sinir tuzaklanmasının şiddet skalası Mc Gowan (1950) tarafından üç kategoriye ayrılmış ve Dellon (1989) tarafından değiştirilmiştir; hafif: aralıklı parestezi ve subjektif kas zayıflığı ifade eder, orta: aralıklı parestezi ve belirgin kas güçsüzlüğünü, şiddetli ise: kalıcı parestezi ve belirgin kas güçsüzlüğünü ifade eder. Hafif ve orta şiddette KTS'de dirsek fleksiyonundan kaçınma, splintleme, sinir kaydırma egzersizleri gibi konservatif tedaviler denenebilir. Ağır şiddette tuzaklanma ve konservatif tedavilerden fayda görmeyen orta şiddette tuzaklanmalarda cerrahi tedavi bir seçenek olabilir. Ulnar nöropatili hastaların çoğunda oral ilaçlar veya lokal enjeksiyonlar

dahil olmak üzere farmakolojik tedavilere dair yapılan çalışmalar yetersizdir. Cerrahi olarak sıklıkla tercih edilen yöntem ise ulnar sinir dekompresyonudur (10, 11).

D vitamini, güneş ışığına maruz kaldıktan sonra cilt tarafından üretilen, yağda çözünebilen steroid yapıda bir hormondur. Ultraviyole B ışınlarına maruziyet sonrası bir dizi reaksiyon sonucunda ciltteki 7-dehidrokolesterol (pro-vitamin D) D3 vitaminine (kolekalsiferol) dönüşür. Kolekalsiferol ise karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon işlemleri sonucunda D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> - kalsitriol) dönüşür. Diyetle alınan D vitamini beden ihtiyacının %20'sinden fazlasını karşılayamaz. D vitamini ilk olarak inaktif formda kolekalsiferol (D<sub>3</sub>) veya ergokalsiferol (D<sub>2</sub>) formlarında ince bağırsakta emilir, lenfatik drenajla dolaşıma girer. Ardından karaciğer ve böbreklerde hidroksile edilerek aktif formuna kavuşur (12).

D vitamini; endokrin sistemi, kemik metabolizması, immün regülasyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesi dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır (13). D vitaminin aktif formu olan kalsitriol, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlerine bağlanarak bir dizi transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesine neden olur. Yapılan çalışmalar neticesinde insan vücudundaki tüm hücreler Vitamin D Reseptörünü (VDR) eksprese ettiği görülmüştür (14). Aynı zamanda D vitamininin oksidatif stresi azalttığını, sinirsel hasarı önleyebildiğini, sinir büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığını, sinir demiyelinizasyonunu azaltabildiği ve aksonal rejenerasyonu iyileştirebilen güçlü bir nörotransmitter indükleyicisi olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (15-18).

D vitamini reseptörü (VDR) geninde birçok polimorfizmin mevcut olduğunu bilinmekte ancak VDR gen polimorfizmlerinin VDR protein fonksiyonu ve sinyalleme üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir (13).

Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini takviyesinin bir diğer tuzak nöropati olan Karpal Tünel Sendromlu hastalarında semptomları düzeltebileceği ve düşük serum kalsidiol seviyelerinin, hastalığın semptomlarını şiddetlendirebileceği ve hastalığın oluşumu için tetikleyici bir faktör olabileceği aynı zamanda D vitamini eksikliğinin bir diğer periferik sinir hastalığı olan diyabetik periferik nöropati ile ilişkili olduğuna dair bulgular saptanmıştır (19-21). Multipl skleroz (MS), idiopatik parkinson hastalığı ve alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ile VDR geninde bulunan bazı polimorfizmler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olmuştur (22-24). Fakat kübital

tünel sendromu olan hastalarda D vitamini düzeyi ve reseptör gen polimorfizmlerine dair literatürde yapılan bir çalışma mevcut değildir.

Biz de yaptığımız bu çalışma ile KTS ile D vitamini düzeyi ve VDR gen polimorfizmlerinden Bsm I (rs 1544410) ve Apa I (rs 7975232) arasında herhangi bir ilişkinin olup olmadığını incelemeyi amaçladık. Çalışmamız sonucunda kübital tünel sendromu olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında D vitamini düzeyi ile ilişkisi olup olmadığını ve VDR genetik polimorfizmlerinden Bsm I ve Apa I varlığını karşılaştırma şansı elde edeceğiz.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kübital Tünel Sendromu

#### 2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

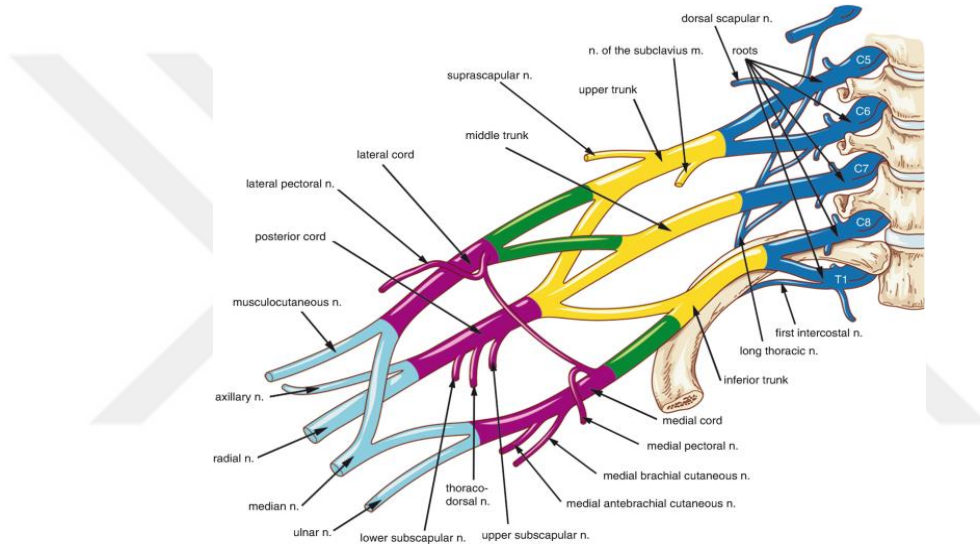
Kübital tünel sendromu; kompresyon, traksiyon ve sürtünme kombinasyonundan kaynaklanan, dirsek seviyesinde kübital tünel içerisindeki ulnar sinirin semptomatik fonksiyon bozukluğudur. Kübital tünel sendromu üst ekstremitelerde karpal tünel sendromundan sonra ikinci sıklıkta görülen kompresif nöropatidir. Hastalar 4. Ve 5. Parmaklarda karakteristik olarak uzun süre maruz kalınan dirsek fleksiyonuyla daha da kötüleşen duyu değişikliği yaşarlar. Ayrıca 4. ve 5. Parmaklarda güç kaybı, ince beceriler sırasında koordinasyon kaybı, ulnar sinirin posteromedial dirsekte ön kola veya ele doğru seyri boyunca ağrı eşlik edebilir (25).

İlk olarak Robert Buzzard 1922'de dirseğin kronik nöritini tanımlamış ve bunun nedenlerini elin ve kolun bükülmüş pozisyonlarda aşırı kullanılmasına, ulnar sinir subluksasyonuna ve bir tür toksik ajana bağlı olabileceğini ifade etmiştir. Kübital tünel terimi ise ilk olarak 1958'de William Howard Feindel ve Joseph Stratford tarafından önerilmiştir. Ulnar siniri kompresyona yatkın hale getiren anatomik özelliklerin dirseğin bu bölgesinde mevcut olduğunu vurgulamışlar ve dirsekteki ulnar sinir basısı ile bilekteki median sinir basısı arasında bir benzerlik olduğundan bahsetmişlerdir. 1816'da Thomas Earle ulnar sinir sıkışmasının ilk cerrahi tedavisini bildirdi; bu tedavi ulnar sinirin kısmi rezeksiyonunu içermektedir. İlk cerrahi müdahale ön kolunun ulnar kısmında küçük parmağa kadar uzanan ciddi ağrıyla başvuran 14 yaşındaki bir kız çocuğunun sergilediği semptomlar sonucunda dirseğin hemen proksimalindeki ulnar sinirin kesilmesini içeriyordu, ardından ağrısı iyileşti ancak küçük parmağı hareket yeteneğini kaybetti. Bu erken müdahale ağrıda terapötik bir azalma sağladı ancak istenmeyen hasarlarla sonuçlandı. 1878'de Panas, tedavi için epikondiler oluğu derinleştirmeye çalıştığı 3 hastada dirsekte ulnar sinir basısı varlığı ile ulnar sinirin klinik felci arasındaki ilişkiyi tanımladı. Marchand ise 1878 yılında sinirin uzatılmasını bir tedavi yöntemi olarak tanımlayan ilk kişiydi. Sinir sürekliliğini korurken sinirin doğal pozisyonundan kaldırıldığı bir tekniği tanımladı. Bu teknik hızla gözden düştü. 1889'da Andrae ve 1903'te Sherren ilk raporunda Earle ile aynı rezeksiyon tedavisini kullandılar ancak sinir

bölünmenin ardından onarıldı.19. yüzyılın sonlarında ve 20. yüzyılın başlarında ulnar sinir sıkışmasının tedavisi için yeni teknikler tanımlandı. Bunlar yerinde dekompresyon, deri altı transpozisyon ve kas altı transpozisyon için başlangıç tekniklerini içeriyordu. Geçmişten günümüze konservatif tedavileri ve cerrahi yöntemleri geliştirme çabaları devam etmektedir (26).

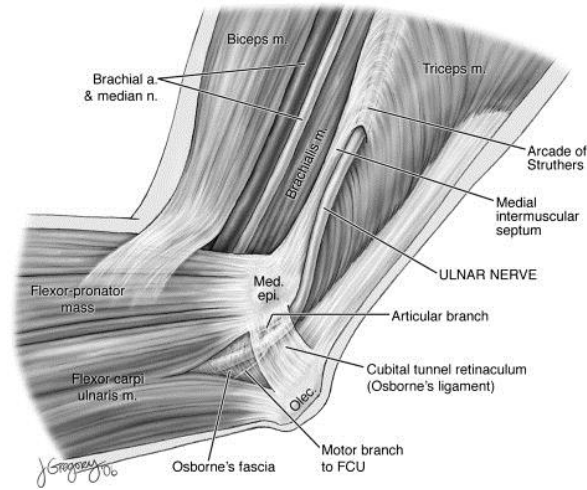
### 2.1.2. Ulnar Sinir ve Kübital Tünel Anatomisi

C8 ve T1 sinir kökleri medulla spinalisten ayrıldıktan hemen sonra birleşerek brakiyal pleksusun alt trunkusu meydana gelir ve alt trunkus ise medial kord olarak devam eder, ardından 2 ye ayrılarak ulnar siniri oluşturur ve median sinire dal verir (27).



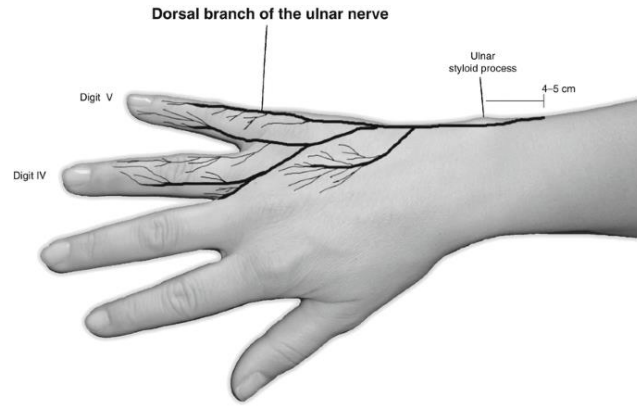
Şekil 2.1. Brakial pleksus şematik gösterimi (28).

C8-T1 köklerinden çıkan ulnar sinir humerusun medialinde brakiyal arterin posteromedialinde ilerlemeye devam eder. Ardından humerusun medial epikondilinin yaklaşık 8 cm proksimalinde bulunan medial intermüsküler septumu deler. Superior ulnar kollateral arter ile medial epikondilin arkasından ilerleyen ulnar sinir, medial kollateral ligaman (derin) ve Obsbourn ligamanının (yüzeysel) posterior ve transvers bantları arasındaki boşluk olarak tanımlanan kübital tünelden geçer sonrasında humerusun olecranon kısmında retrokondiller oluktan geçtikten sonra ön kola doğru uzanır (29).

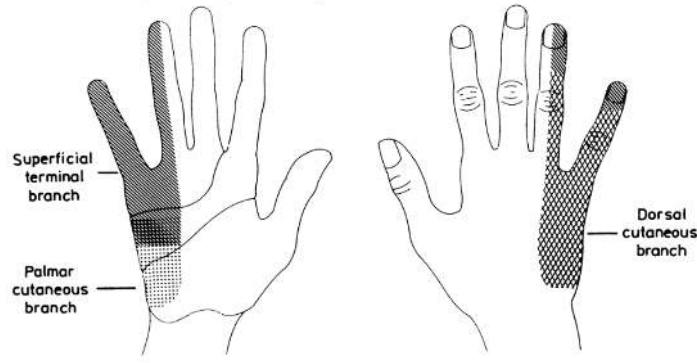


**Şekil 2.2.** Ulnar sinirin humerus medial ve distalindeki seyri ve kübital tünelden geçişini gösteren şematik gösterimi (30).

Ön kolun ortasından distaline doğru, ulnar sinirden palmar ulnar kutanöz dalı (PUK) ayrılır ve Guyon kanalının ventralinden elin ventraline girer ve hipotenar bölgedeki cilde duyusal innervasyon sağlar. PUK bifürkasyonunun distalinde, dorsal ulnar kutanöz (DUK) dalı ana gövdeden ayrılır, ulna etrafında kıvrılır ve elin medial derisinin sırtına uzanır, dördüncü parmağın medial yarısına duyusal innervasyon sağlar (27).

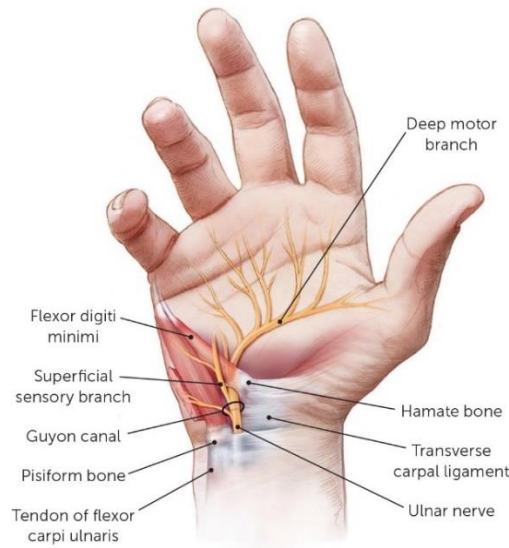


**Şekil 2.3.** Ulnar sinirden ayrılan dorsal kutanöz dalın el üstündeki seyrinin şematik gösterimi (31).



**Şekil 2.4.** Ulnar sinirin eldeki 3 duyusal dalının dağılımı (32).

Ulnar sinir ön kol boyunca ulnar arterle birlikte ilerledikten sonra distalde el bileği seviyesinde yine ulnar arterle birlikte Guyon kanalından içeri girer. Guyon kanalının proksimal duvarı pisiform kemikten, distal duvarı hamatumun kenarından oluşur. Çatısını palmaris brevis kası oluşturur, tabanı ise transvers karpal ligaman, hamatum ve triquetrum kemiğinin birleşiminden oluşur. Kanalda sinir, yüzeysel duyusal dalına ve derin palmar motor dalına ayrılır. Yüzeysel duyusal dal, dördüncü ve beşinci parmağın medial yarısının palmar yüzlerinin duyusal innervasyonunu sağlar. Bazı motor lifleri hipotenar kasları (abduktör digiti minimi, fleksör digiti minimi, opponens digiti minimi ve palmaris brevis) innerve etmek için derin palmar motor dalından ayrılır. Derin palmar motor dalı devam ederek, adductor pollicis'e, fleksör pollicis brevis'in derin yerleşimli kısmına, üçüncü ve dördüncü lumbricallere ve üç palmar ve dört dorsal interossei kaslara motor innervasyonunu sağlar (33).

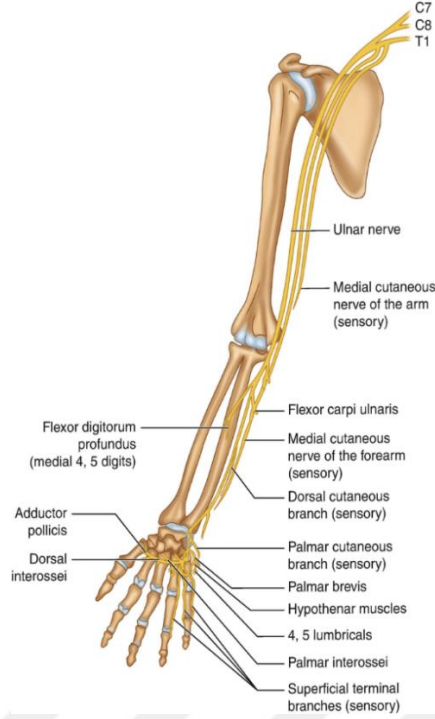


**Şekil 2.5.** Ulnar sinirin guyon kanalından geçişinin şematik gösterimi (34).

Ulnar sinirin toplumda değişik varyasyonel anastomozları tanımlanmıştır.Ulnar sinir idiyopatik olarak dirsek seviyesinde kübital tünelde, yine dirsek seviyesinde retrokondiller olukta ve el bileği seviyesinde guyon kanalında tuzaklanma gösterebilir veya sinirin herhangi bir hastalığa veya radikülopatiye sekonder nöropatik tutulumu, travma veya basıya maruziyeti sonucu tutulumu klinik olarak karşımıza çıkabilir.Bu tür tutulumların klinik ve elektrofizyolojik tanılarını desteklenmesi için bu varyasyonları göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Tanımlanan anostomozlardan bir tanesi Martin-Gruber anostomozu (MGA) olarak adlandırılan ön kol ortasında median sinirden ulnar sinire doğru motor lifleri ilgilendiren bir lif aktarımıdır. MGA sıklığı %6 ile %44 arasında değişmektedir. Bilateral olma eğilimindedir. MGA lifleri tipik olarak normalde ulnar sinirin innerve ettiği intrinsek el kaslarına (birinci dorsal interosseöz, adductor pollicis, fleksör pollicis brevis, abduktor digiti mini) ulaşır. MGA varlığında ciddi proksimal ulnar sinir hasarlanmalarında ya da karpal tünel sendromunda kasların innervasyonunun korunmasına yol açar. Bunun nedeni MGA yı oluşturan liflerin antekübital fossayı median sinirle el bileğini ise ulnar sinirle geçerek en yaygın 2 tuzak nöropatiden kurtulmuş olmasıdır (35, 36).

Karşımıza çıkan bir diğer anostomoz ters MGA olarak adlandırılan Riches-Cannieu anostomozu (RCA) ise MGA ya görece çok daha nadirdir. Bu anomalide ulnar sinir, median sinirin innerve ettiği kasları besler. Kol ve ön koldaki ağır median sinir hasarlarında tenar kasların korunması buna karşılık ulnar sinirde meydana gelen ağır hasarlarda tenar kaslar dahil tüm intrinsek el kaslarında belirgin kuvvet kaybı ile karşımıza gelebilir (36).



**Şekil 2.6.** Ulnar sinirin medulla spinalis köklerinden çıktıktan sonra palmar bölgeye kadar uzanan anatomik seyri ve innerve ettiği kasların şematik gösterimi (37).

➤ **Ulnar sinirin innerve ettiği kaslar ve görevleri (33):**

Adductor pollicis kası; baş parmağa adduksiyon hareketini yaptırır. Flexor karpi ulnaris (FKU) bileğin radial tarafa doğru fleksiyeon yapmasını sağlar.

Hipotenar kaslar (Palmaris Brevis, Abductor Digiti Minimi, Flexor Digiti Minimi Brevis, Opponens Digiti Minimi); küçük parmağa fleksiyeon ve abduksiyeon hareketleini yaptırırlar.

4. ve 5. Lumbrikal kaslar metakarpofalangial eklemlere fleksiyeon, interfalankslara ekstansiyon hareketini yaptırırlar.

Dorsal interosseöz kaslar parmaklara abduksiyeon; palmar interossesöz kaslar parmaklara adduksiyon hareketini yaptırır.

### **2.1.3. Kübital Tünel Sendromunun Patofizyolojisi**

Kübital tünel sedromunun patofizyolojisinda ana tema her ne kadar kübital tünel içerisindeki basıncın artmasını takiben ulnar sinirin perfüzyonunun bozulması olsa da günümüzde hala patofizyolojisi tam olarak bilinmemekte ve patofizyolojisinde birçok faktör rol oynayabilmektedir. Kübital tünel içerisinde gelişen ulnar sinir perfüzyonunun

bozulmasını takiben gelişen demiyelinizasyon ve hasarın kronikleşmesi ile gelişen aksonal dejenerasyon sonucunda bir dizi semptomlar verir.

Ulnar sinirin sıkışması veya hasarı omurilikten çıkan sinir köklerinden (C8-T1) bileğe kadar olan herhangi bir kısmında meydana gelebilir. Bununla birlikte, ulnar sinirin en yaygın kompresyon alanı dirsekteki kübital tünel içerisindeydir. Dirsek ekleminin tekrarlayan basıncı, gerilmesi, fleksiyonuna sekonder arkuat ligaman uzar ve kübital tünel kanal hacminde %55'lik bir azalma meydana gelir. İntranöral ve ektranöral basınçların arttığı, dirsek fleksiyonu sonucunda fleksör karpi ulnaris kasılmasıyla tünel içindeki basıncın 200 mm Hg'yi aştığı gösterilmiştir. İdiyopatik kompresyon gelişen hastalarda ise kübital tünelin retinakulumu gevşek olabilir, bu da ulnar sinirin dislokasyonuna veya subluksasyonuna veya dirseğin fleksiyonu sırasında sinirin sıkışmasına yol açabilir. Aynı zamanda romatoid artritte tünel tabanındaki sinovyumun şişmesi veya dejeneratif osteoartritte oluşan osteofitler basıya neden olabilir. Cubitus valgus veya lateral epikondilin psödoartrozuna veya bağ yaralanmasına bağlı instabiliteye sekonder ulnar sinir gerilebilir. Tüm bunların sonucunda Kübital tünel içerisindeki artan basınç ve ulnar sinirin gerilmesiyle perinöral vasküler yapıların basısını da takiben intranöral inflamasyon ile sinirin perfüzyonu bozulur önce demiyelinizasyon gelişir. Bası devam eder ve sinir hasarı ilerlerse ardından aksonal dejenerasyon gelişir (38-41).

Bahsedildiği gibi ulnar sinirin dirsek bölümünde tekrarlayan fleksiyon sonucunda sıkışması, anatomik dismorfolojisi, direkt basısı, travmaya maruz kalması veya herhangi bir sebepten dolayı perfüzyonunu bozulmasını takiben hasarlanması sonucunda kübital tünel sendromu semptomları meydana gelir. Günümüzde halen mekanizmasına dair çalışmalar sürmektedir.

#### **2.1.4. Epidemiyoloji**

KTS üst ekstremitenin ikinci en sık görülen periferik mononöropatisi ve ulnar sinirin en sık görülen nöropatisidir (42). Bu kadar sık görülmesine rağmen yüksek kaliteli epidemiyolojik çalışmaları yeterli değildir. Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %5,9 kadarının, karpal tünel sendromu olan bireylerin ise %6,8'inin kübital tünel sendromu semptomlarına sahip olduğu tahmin etmektedir (43). Bu değerlerin bir takım nedenlerden dolayı normalden daha düşük saptandığı düşünülmektedir. İlk olarak, bazı kişiler semptomları göstermesine rağmen hastaneye başvurmaz ve non steroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) kendi kendine tedavi etmeye karar verebilir. İkincisi,

bireyler doktorlarına başvurdıklarında bile kesin bir tanı testinin olmayışı KTS tanısını oldukça zorlaştırmıştır. Tanı koymak için fizik muayeneyle birlikte sinir iletim çalışmaları kullanılır. Ancak birçok hastada sinir ileti çalışmaları normal bulunabilir. Bu yüzden tanı koymak için sinir ileti çalışmalarının normal olması hekimi yanıltmamalıdır (40).

KTS'li hastaların ortalama yaşı 46 olarak değerlendirilmektedir. Siyah ve beyaz bireyler karşılaştırıldığında beyaz bireylerin KTS geliştirme olasılığı %74 daha yüksektir (43).

Aynı zamanda eğitim düzeyi daha düşük olan bireylerde KTS görülme sıklığı daha yüksektir. Bunun nedeni daha düşük eğitim seviyesine sahip bireylerin fiziksel olarak yoğun işlerde çalışma olasılığının daha yüksek olmasından kaynaklandığı ve bunun da KTS'ye yol açan yaralanma ve sık dirsek fleksiyonuna maruziyet riskinin artmasına yol açması olabilir (44).

#### **2.1.5. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Kübital tünel sendromu her ne kadar karpal tünel sendromundan sonra en sık görülen periferik tuzak nöropatisi olsa da risk faktörlerine dair yapılan epidemiyolojik çalışmalar günümüzde hala yetersizliğini korumaktadır.

Bazı biyomekanik sebepler KTS'ye yatkınlık yapabilir ve etiyolojisinde yer alabilir. Elde titreşimli aletlerin sık kullanıldığı, dirsek ekleminin aşırı fleksiyonuna maruz kalındığı, el sıkma hareketinin sıklıkla tekrarlandığı durumlarda ulnar sinirdeki gerilimin artmasına sekonder perfüzyonunun bozulması sonucunda bazı meslek gruplarında KTS sıklığının artış gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (45, 46). Akut travmayı takiben KTS gelişebilir (47).

Yapılan bazı çalışmalarda sigara içmenin KTS'ye yatkınlık yapabileceğine dair sonuçlar vermiştir. Patogenezinde çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Sigara içmek; kan akışını azaltabilir, miyelin kılıfında demiyelinizasyona yol açabilecek değişiklikleri tetikleyebileceği gibi perfüzyonu bozacağından remiyelinizasyon ve sinir iyileşmesine olumsuz etkisi olacağı düşünülebilir. Endotel disfonksiyonuna sebep olarak serbest radikallerin üretimini artırır ve iskeminin periferik sinirlere verdiği hasarı daha da kötüleştirebilir. Başka bir açıdan bakılacak olursa sigara içmek için tekrarlanan dirsek fleksiyonu, gerginliği artırabilir ve ulnar sinirde mekanik hasara neden olabilir (48-51).

Toplumda görülen KTS sıklığında cinsiyet önemli bir rol oynamaktadır. Erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Erkeklerdeki kas kütlesinin fazla olduğunu düşünecek olursak ulnar sinirin dirsek üzerindeki baskıya maruziyeti ve el kavrama hareketlerinin gücü predispozan bir faktör olarak kabul edilebilir. KTS görülme sıklığı yaşla birlikte artması, yaş ilerledikçe periferik sinirlerdeki fonksiyonlarda azalma göz önünde bulundurulduğunda şaşırtıcı bir risk faktörü değildir (49, 52).

Tiroid bozuklukları KTS için predispozan bir faktör olarak düşünülebilir. Tiroid hormonunun merkezi ve periferik sinirler üzerindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda özellikle hipotiroidili hastalarda periferik sinir tutulumları ve izole lokalizasyonlarda tuzaklanmaya eğilimlerinin artışı söz konusu olabilir. Hipotiroidili hastaların interstisyel boşluklarda mukopolisakkaritler, kondroitin sülfat ve hyaluronik asit birikimine bağlı ödem oluşur. Bu maddelerin birikimi ile oluşan ödemin sinirleri çevreleyen dokularda birikmesi, periferik sinirler üzerinde tuzaklanmaya sebebiyet vererek periferik sinirler üzerinde baskıya neden olabilir. Hipotiroidili olgularda sinir iletilerinde yavaşlama da karşılaşılan bir durumdur. Yapılan bazı çalışmalarda hem karpal tünel sendromu hem de kübital tünel sendromu olan hastalarda karşılaşılan tiroid bozuklukları risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (7, 53-56).

Obstruktif apne sendromu olan bireylerde KTS görülme sıklığı artmaktadır. Periferik sinirlerin tekrarlayan hipoksemiye duyarlılığı bir neden olabileceği gibi obstruktif apne sendromu olan bireylerin yatma pozisyonu ile de ilişkili olabilir (6).

Diabetes mellitus (DM) KTS için bir risk faktörüdür. DM'li hastalarda periferik sinir tutulumları sıklıkla karşımıza çıkan distal simetrik periferik nöropatiler olabileceği gibi fokal ve multifokal nöropatiler, tek veya birden fazla periferik sinirin tutulumuyla da karakterize olabilmektedir. DM'li bireylerin periferik sinirlerde izole tuzaklanmaya yatkınlık yapmasının patofizyolojisine dair bazı görüşler mevcut olsa da henüz tam olarak açıklanamamıştır. Diabetin periferik sinir sistemini önemli ölçüde etkilediği bilinmektedir. Periferik sinir sistemini etkileyen her durumda nöral yapılar basıya daha duyarlı hale gelmektedir. DM' de artmış damar geçirgenliği ve angiogenesize bağlı diyabette vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artması ve perinöral ödeme yatkınlık oluşturmaları ve kompresyona duyarlılığın artmasına katkıda bulunabilir. Aynı zamanda ekstra ve intranöral kan damarlarında ve bağ dokusu bileşenlerinde sinir gövdesinde veya sadece kübital tüneldeki ligamentlerde değil karpal tünelde de kollajenin

glikozilasyonundaki artış sonucunda kollajen lifleri çapraz bağ sayısı artar. Buna bağlı ligamentlerin sertliğinin artması bir sebep olabilir (57, 58).

Obezite karpal tünel sendromu için risk faktörü kabul edilirken, düşük vücut kitle indeksi kübital tünel sendromu için risk faktörü kabul edilmektedir. Düşük vücut kitle indeksine sahip bireylerin dirsek seviyesindeki kas kütlesindeki ve yağ doku miktarındaki azlık sebebiyle basıya ve fleksiyona daha duyarlı hale geldiği düşünülmektedir (59) .

Soğuğa maruz kalma KTS ye yatkınlık yapabileceğine dair literatürde sadece bir çalışma mevcuttur. Bilindiği üzere soğuğa maruz kalan nöronlarda ileti hızında yavaşlama, sıcağa maruziyette ise ileti hızlarında artma söz konusudur. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda ani sıcaklık değişimlerine uzun süre maruziyet vücutta kan akışını etkileyebilir, buna sekonder tuzak nöropatilerde sinirlerin perinöral perfüzyonunu etkileyebileceğinden siniri daha hassas hale getirebileceği düşünülebilir (7, 60).

KTS nedenleri arasında osteofitler, artrit, sinovit, kas hipertrofiler, fibröz bantlar, ganglionlar ve diğer kitle lezyonları gibi dirsek eklemi patolojileri bulunur. Ulnar sinirin medial epikondil üzerinden lateral olarak subluksasyonu, dirsekte ulnar nöropatinin bir nedeni olabilir, bazı bireylerde ulnar sinir hipermobilitesine yatkınlık söz konusu olabilir (61, 62).Tüm bunlardan bağımsız herhangi bir risk faktörü veya etyoloji olmaksızın idiyopatik olarak KTS karşımıza çıkabilmektedir.

#### **2.1.6. Klinik Özellikler**

KTS'li hastalarda hastaneye başvurdıklarında semptomlar ulnar sinirin etkilenmesinin şiddetine ve hastaların eşlik eden hastalıklarına göre farklılık gösterebilmektedir. Semptomlar ulnar sinirin kübital tünelde sıkışması sonucunda fonksiyonda aralıklıdan sürekli azalmaya kadar değişen hem duysal hem de motor bozuklukları içerebilir. Hastalar erken dönemde genellikle etkilenen elin 4. ve 5. parmaklarda his kaybı, parestezi, dirsek iç kısmında hassasiyet, ön kol ve el ağrısı şikayetiyle başvururlar. Duyusal yakınmalar dirsek fleksiyonuyla oluşan hafif aralıklı uyuşukluktan süreklilik arzeden anesteziye kadar ilerler. Uykudan uyandıracak kadar şiddetli gece semptomları, birçok kişi dirsekleri bükülmüş pozisyonda uyuduğu için yaygın bir şikayettir (32, 33).

Sinir basısı ve perfüzyonda bozulma ilerledikçe gelişen demiyelinizasyon ve sonrasında akson hasarı kaybı ile motor kuvvette azalma görülebilir. Kronikleşen süreçte ulnar sinirin innerve ettiği kaslarda atrofi gelişebilir. İlerleyen dönemlerde el parmak

fleksörleri işlevini tam olarak göremeyeceğinden beceriksiz bir el, yüzük veya küçük parmağı etkileyen güçsüzlük veya kas kaybı gelişir. Hastalar kavanoz açmak veya kalem tutmak gibi günlük aktivitelerde zorluk yaşayabilirler. Son aşamalarda etkilenen el pençe deformitesi almaya başlayabilir (63).

DM'li hastalar daha az duyuşal semptomlarla ve daha fazla güçsüzlük ve halsizlik gibi motor semptomlarla başvurma eğilimindedir. Güçsüzlük KTS'de görülen kas atrofisine bağlıdır. Genç KTS'li hastalar tedavi edilmezse yaşlılara nazaran daha hızlı bir şekilde kasları atrofiye gidebilmektedir. Fakat atrofi olan genç hastalar, atrofi olan yaşlı hastalara göre tedaviden daha hızlı ve iyi yanıt almaktadır. Yaşlı hastalarla genç hastalar arasında KTS'nin ortaya çıkışını karşılaştıran bir çalışmada Naran ve arkadaşları, yaşlı hastaların kronik başlangıçlı motor semptomlarla başvurma eğiliminde olduklarını tanımladılar. Yavaş başlangıç, öncelikle duyuşal semptomlarla akut olarak başvuran genç hastalara kıyasla yaşlı hastalarda erken tanıyı engelleyebileceğini öngördü (32, 64, 65).

#### **2.1.7. Tanı**

Tanı geleneksel olarak klinik öykü, semptomlar, fizik muayene ve elektrodiagnostik çalışmaların kombinasyonundan oluşur. Başlangıçta ortaya çıkan 4. Parmağın orta yarısı ve 5.parmağı kapsayan duyuşal semptomlar olması halinde KTS'den şüphenilmelidir. Duyuşal semptomlar dirsek fleksiyonuyla artabilir ve dirsekten parmak ucuna kadar uzanan pareteziler eşlik edebilir. KTS şiddeti ilerledikçe tabloya motor zaaf eklenir (27).Fizik muayenede yararlanılan bazı provakatif manevralarla klinik şüphe güçlendirilir. Elektromiyografi(EMG) ve sinir ileti çalışmalarıyla desteklenir. Hastalığın erken evrelerinde sinir ileti çalışmaları normal bulunabilir. Bu durumda klinik şüphe ve fizik muayene bileşimi ile ek ayırıcı tanıları yaptıktan sonra tanıya gidilmelidir (25).

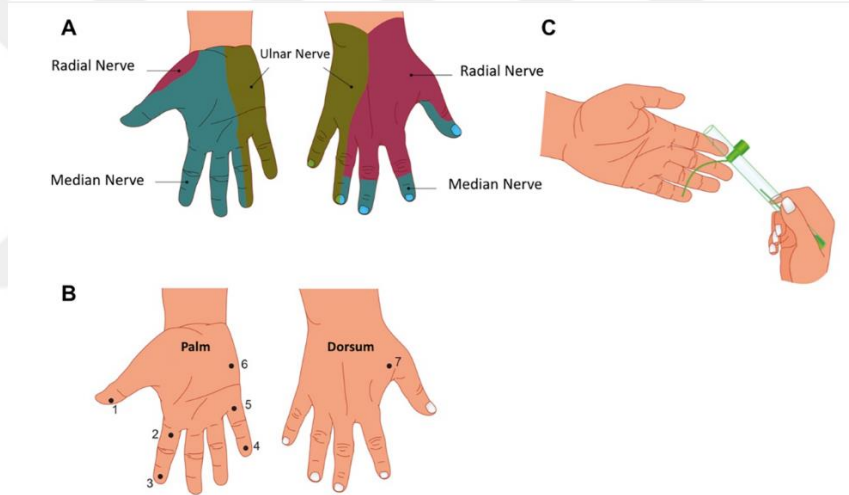
Ek olarak manyetik rezonans (MR) veya ultrasonografiden (USG) yararlanılarak ulnar sinir ve dirsek seviyesindeki morfolojik değişiklikler saptanabilir. Radyolojik görüntülemeler KTS ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (66).

#### **Semptomlar**

KTS erken döneminde 4. Ve 5. Parmaklardaki paretezik yakınmalar ve dirsek fleksiyonuyla dirsekten parmak ucuna kadar uzanan duyuşal şikayetler ön plandadır. Sinir hasarı ilerlediğinde semptomlar süreklilik arzeden uyuşukluk, parestezi ve ulnar innervasyonlu kaslarda güçsüzlüğe kadar ilerleyebilir. Bu durum daha sonra ellerde kavrama ve çimdikleme kuvvetinin azalmasına kadar ilerleyebilir (Froment belirtisi) (67).

## Muayene

KTS semptomları arasında ilk olarak 4. ve 5. Parmaklarda dirsek fleksiyonu ile de tetiklenebilen parestetik şikayetler ortaya çıkar. Erken evrelerde muayene bulguları olmayabilir. KTS ilerledikçe duyusal kayıp başlar. Muayenede ise bunun karşılığı olarak 4. ve 5. Parmaklarda duyu bozukluğu görülmektedir (Şekil 2.4). Bu parmaklarda iki nokta ayrımı, titreşim uyarısı veya Semmes-Weinstein monofilament testi ile ölçülen dokunma duyusu etkilenmiş parmaklarda bozuktur. Semmes-Weinstein monofilament testi küçük misinalar yardımıyla yüzeysel dokunma duyusunun kontrolünü sağlar (25, 68). Semmes Weinstein testinde renkli monofilamentler kullanılır. Her renk bir duyu eşiğine karşılık gelir: en inceden en kalına doğru yeşil, mavi, mor, kırmızı, turuncu, pembe monofilamentler ile vücudun çeşitli yerlerinde dokunma duyuları test edilir. El için hissedilen eşik değer ise en ince olan yeşil monofilamenttir (69).

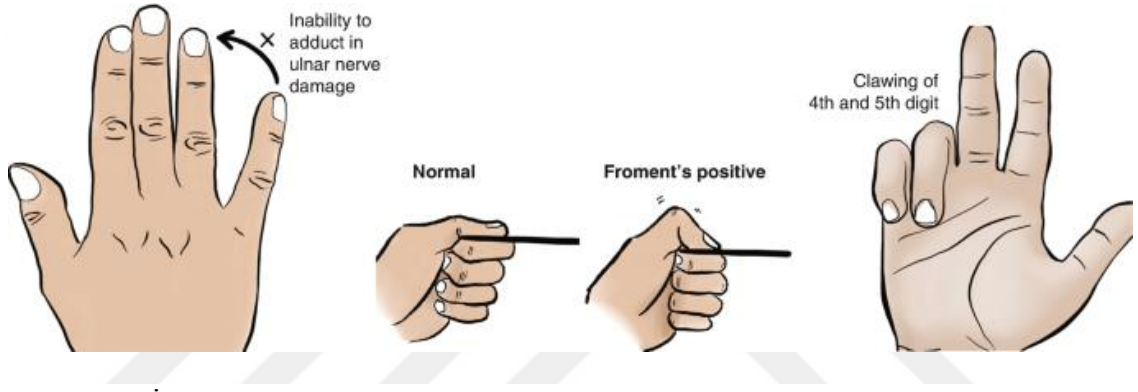


**Şekil 2.7.** Semmes-Weinstein monofilament testi şematik gösterimi (69).

KTS şiddeti ilerledikçe duyusal semptomlara kas zaafiyetleri eşlik eder. Ulnar sinirin motor fonksiyonunu ve bütünlüğünü test etmek için yaygın olarak kullanılan çeşitli klinik muayeneler vardır. Bu testler sırasında kontralateral tarafa göre gösterilen zayıflık, ulnar sinir sıkışmasına işaret edebilir. Sinir tarafından innerve edilen ilk kas '**flexör carpi ulnaris (FKU)**' dir. Bu kasın fonksiyonunu test etmek için hastadan bileğini fleksiyona getirip karşı ulnar yönde bükmesi istenir. Daha sonra ulnar sinir '**fleksör digitorum profundus (FDP)**'ye dallar verir. FDP kasının muayenesinde hastanın 5. parmağının distal interfalangeal (DIP) eklemine fleksiyona getirip dirence karşı esnetmesini sağlayarak zayıflığı test edilir. **Abduktör digiti minimi** kasının

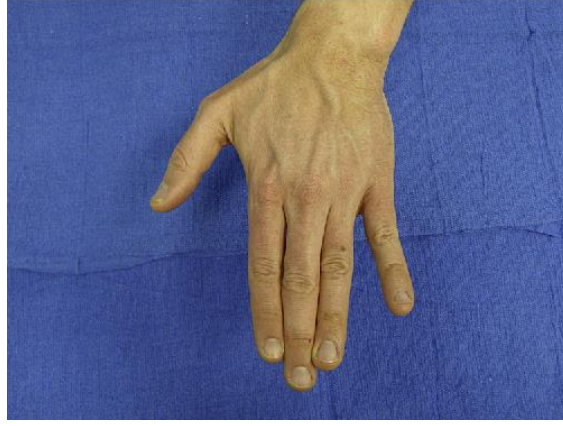
fonksiyonunu test etmek için hastanın 5. Parmak abduksiyona getirilerek dirence karşı koyması istenir ve zayıflığı kontrol edilir.2.Parmağa uygulanan aynı manevra ile **birinci dorsal interosseöz (FDI)** kas fonksiyonunu test edilir (70).

KTS **Adduktor pollicis kası (APM)** zayıflığına neden olduğunda baş parmak adduksiyonu düzgün şekilde gerçekleşmeyecektir. Bunu test etmek için hastanın baş parmağı ve işaret parmağı arasına bir kağıt parçasını sıkıştırmasını sağlanır. APM zayıflığında baş parmak addüksiyonu zayıf olacağından kağıdı sabit tutabilmek için hastanın 1. interfalangeal (IP) eklemi fleksiyona gelecektir. Buna 'Froment Belirtisi' adı verilir. Median sinir tarafından innerve edilen fleksör pollicis longus kasının telafi edici etkisinden kaynaklanmaktadır (63).

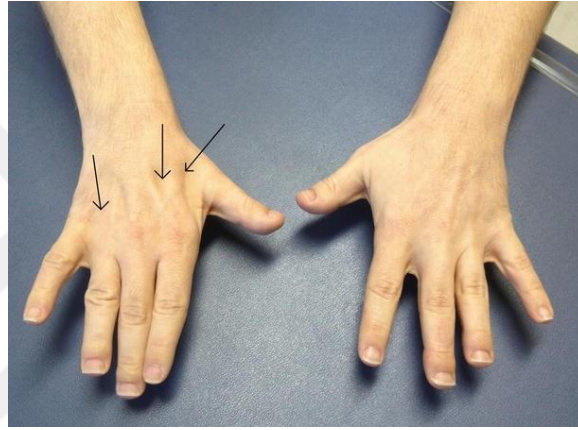


**Şekil 2.8.** İlk şekilde 5. Parmak abduksiyona getirildikten sonra dirence karşı koyması istenerek abduktör digiti minimi kasının zayıflığı kontrol edildiğini görmekteyiz.2. şekilde ise Froment belirtisi şematize edilmiştir.3. şekilde ise FDP kasının muayenesi şematize edilmiştir (71).

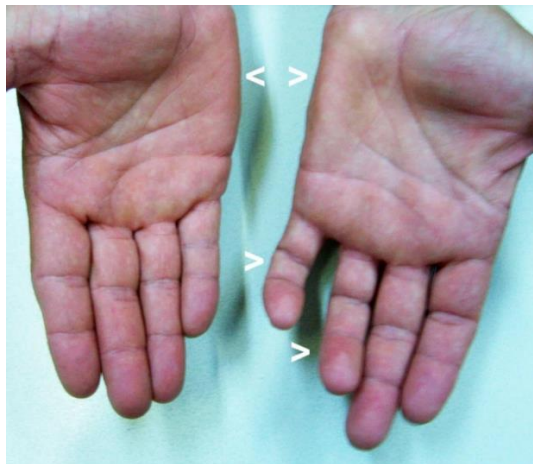
Wartenberg belirtisi ise 3. palmar interosseöz ve 5. parmak lumbrikal kaslarının zayıflığından kaynaklanır ve geç evre ulnar hasarın bir işaretidir. Hastadan tüm parmaklarını adduksiyonda tutması istendiğinde ve 5. parmak diğer parmaklara göre abduksiyona geldiğinde pozitif olarak değerlendirilir (72).



**Şekil 2.9.** Wartenberg belirtisi şematik gösterimi (73).



**Şekil 2.10.** KTS şiddeti ilerledikçe özellikle 1.dorsal interosseöz ve etkilenen elin diğer dorsal interosseöz kaslarında atrofi gelişebilmektedir (74).



**Şekil 2.11.** KTS şiddetinde ilerleme ile görülen hipotenar kaslarda atrofi ve 4-5. Parmaklarda nötral pozisyonda fleksiyonu ile karakterize pençe el deformitesinin şematik gösterimi (75).

Jeanne belirtisi, hastaya baş parmak oppozisyon hareketi yaptırıldığı sırada baş parmağını adduksiyona getirmeye çalışırken ekstansör pollicis longus'un metakarpofalangeal ekleme aşırı ekstansiyon yapmasıyla ortaya çıkar (25).

### **Provakatif Manevralar**

KTS tanısı için klinik şüphe ve muayene aşamalarından sonra tanıya yardımcı bir dizi provakatif manevra mevcuttur. Ne yazık ki, ulnar nöropati için bu provakatif testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü optimalin altında görünmektedir. Bununla birlikte, bu testler uygun klinik bağlamda yorumlandığında yararlı olabilir. 2013 yılında yayınlanan KTS tanısı için yapılan 31 çalışmayı ele alan bir metaanalizde **dirsek tinel testi** ve **dirsek fleksiyon testi** şiddetli öneriler arasında yer alırken: **Çapraz parmak testi**, **omuz iç rotasyonu testi**, **çizik kollaps testi** ve **ulnar sinir kalınlaşma-hassasiyet belirtisi** sadece öneri düzeyinde kalmıştır (76).

KTS tanısı için yapılan dirsek tinel testi için muayeneyi yapan kişi medial katılımcının epikondiler oluğun etrafındaki ulnar sinirine hafifçe vurur. Katılımcı dördüncü ve beşinci parmaklara yayılan karıncalanma veya elektrik hissi bildiriyorsa test pozitifdir. KTS için dirsek tinel testi %62 duyarlılık, %53 özgüllük içermektedir (77).

Dirsek fleksiyon testi için katılımcı otururken; glenohumeral eklem nötr pozisyonda, dirsek maksimum fleksiyonda, ön kol supinasyonda ve bilek nötr konumda iken 60 saniye ile 3 dakika arasında beklenir. Ortaya çıkan pareteziler veya ulnar sinir dağılımında önceden var olan paretezilerin kötüleşmesiyle test pozitif olarak değerlendirilir. Dirsek fleksiyon testi ile eş zamanlı kübital tünelin hemen proksimalindeki ulnar sinire basınç uygulanırsa bunun adı kombine kompresyon ve fleksiyon testi olarak adlandırılır. Kombine kompresyon ve fleksiyon testi KTS tanısı için en duyarlı provakatif manevra olarak değerlendirilir fakat özgüllük oranı düşüktür. Yapılan çalışmalarda %72 duyarlı ve %29 özgül olarak değerlendirilmiştir (77, 78).

Çizik çökme testi olarak adlandırılan provakasyon testinde ise katılımcının yüzü muayene eden kişiye dönük, kolları adduksiyonda, dirsekler bükülü ve her iki el bilekleri nötr pozisyonda olacak şekilde uzatılmış durumda iken katılımcıdan kollarını abdüksiyonda tutarak eş zamanlı dirençli iki taraflı omuz dış rotasyonu yapması istenir. Muayeneyi yapan kişi hastanın her iki ön kolunu iterek ondan sabit bir direnç göstermesini ister. Muayeneyi yapan kişi daha sonra parmak uçlarıyla potansiyel olarak sıkışan sinirin üzerindeki deriyi çizer, kübital tünel üzerinde çizilme sonrasında etkilenen

tarafda dış direnç tonusunda anlık bir kayıp gösterirse, ulnar sinir için pozitif çizik çökme testi olarak kaydedilir. Yapılan bir çalışmada %69 duyarlılık değerine sahip olduğuna dair veriler mevcuttur (79).

KTS tanısı için yapılan bir diğer provakatif manevra ise çapraz parmak testidir. Katılımcı ön kolları pronasyonda olacak şekilde oturur. Muayeneyi yapan kişi katılımcıya orta parmağını her iki elinin işaret parmağının üzerinde çapraz yapmasını istediğinde ilgili taraftaki parmaklarını tam olarak geçemezse KTS için olumlu olarak değerlendirilir (80).



**Şekil 2.12.** Çapraz parmak testi şematik gösterimi (72).

Omuz iç rotasyonu testinde ise hastanın üst ekstremitesi 90° abduksiyon, maksimum iç rotasyon ve omuzda 10° fleksiyonda, dirsek 90° fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötr pozisyonda, parmak ekstansiyonunda tutulur. 10 saniye içinde KTS'ye yönelik herhangi bir semptom gelişirse test pozitif kabul edilir (78).

Ulnar sinir kalınlaşma-hassasiyet belirtisi için muayene eden kişi dirsek çevresindeki ulnar siniri palpe eder. ulnar sinirin kalınlaşıp kalınlaşmadığına karar verir ve bölgede hassasiyet olup olmadığını hastaya sorar. Kalınlaşmayı saptamak sübjektif bir sonuç verse de yapılan bir çalışmada %28 duyarlılık, %87 özgüllük prediktif değeri olduğuna kanaat getirilmiştir. Palpasyonla hassasiyet ise %32 oranında duyarlılık, %80 oranında özgüllük değerindedir (77).

### **Elektrodiagnostik Testler**

Sinir iletim çalışmalarını ve iğne elektromiyografisini (EMG) içeren elektrodiagnostik testler, şüphenin yüksek olduğu görünüşte basit vakalarda bile KTS

değerlendirmesinin standart bir parçasıdır. Bu testler tanıyı doğrulamak, tuzaklanmanın ciddiyetini belirlemek ve diğer potansiyel nedenleri dışlamak için faydalıdır (81).

Sinir ileti çalışmaları dinamik iskemi evresinden demiyelinizasyona doğru ilerledikçe KTS tanısına yardım olabilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde, aralıklı sinir sıkışmasından kaynaklanan dinamik iskemi, en hızlı ileten sinir liflerinde sinir iletimini azaltacak kadar perfüzyonu henüz azaltmadığı için sinir ileti çalışmaları normal bulunabilir (40, 82). KTS başlangıçta görülen dinamik iskemi dönemi ulnar sinirin sıkışması, ulnar sinirin perfüzyonundaki geçici azalmaların sonucudur. Semptomlar büyük ölçüde pozisyona bağlıdır ve sinire kan akışı yeniden sağlandığında düzelir. KTS şiddeti arttıkça azalan perfüzyona bağlı ulnar sinirde önce demiyelinizasyon gelişir, bası devam etmesi halinde ise aksonal dejenerasyon eklenerek sinir ileti çalışmalarına yansır (82).

İğne EMG çalışmaları ise ulnar sinirin sıkışmasının ciddiyetini ve lokalizasyonunu belirlemek ve diğer ulnar nöropati yapan sebeplerin ayırıcı tanısını yapmak için sinir iletim çalışmaları ile birlikte kullanılabilir.

#### ➤ **Sinir İleti Çalışmaları:**

Ulnar sinirin sinir ileti çalışması duysal ve motor liflerinin ileti hızları, latansları, amplitüdleri diğer sinirlerle ve karşı ekstremitayla kıyaslanarak değerlendirilir. Ulnar duysal iletim, ulnar nöropatide lokalizasyonda önemli bir değer taşımazken, hastaların %80'inde amplitüdde düşme saptanır. Ulnar duysal amplitüdün normal olduğu durumlarda karşı ekstremitayla kıyaslamak önemlidir (83).

KTS'nin erken evrelerinde sinir ileti çalışmaları normal bulunabilmektedir. Tuzaklanma maruziyeti ilerledikçe demiyelinizasyondan kaynaklı ilk olarak dirsek üstü ve altı hızlarda fark ortaya çıkar. Ardından duysal sinir iletim çalışmasında duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) yanıtlarında azalma ve en sonunda da motor iletim çalışmasında bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) yanıtlarında azalma meydana gelir.

#### • **Ulnar duysal sinir ileti çalışmaları:**

Ulnar sinirin bilek, dirsek altı ve dirsek üstü uyarılıp klinik semptomlara bağlı olarak dördüncü veya beşinci parmağın duysal yanıtının kaydedilmesini içerir. Sonuçlar, median sinir (ikinci veya üçüncü parmağın uyarı ve bilek düzeyinden kayıt) ve radial (lateral radiustan uyarı ve enfiye çukurundan kayıt) dahil olmak üzere diğer sinirlerin duysal yanıtlarıyla karşılaştırılır.

Ulnar sinirin guyon kanalı ve distalindeki etkilenmelerinde dorsal kutanöz sinir (DUK) korunur, KTS’de ise etkilenebilir. Bu yüzden ulnar sinirin duyusal ileti çalışması yaparken ayırıcı tanısında DUK dirsek düzeyinde olan etkilenmelerinde proksimal ulnar sinir etkilenmelerini düşünmek daha doğru olacaktır. DUK uyarımı el bileği sırtından sağlanarak 4. ve 5. metakarpal kemikler arasından DSAP yanıtına bakılır. MGA gibi el sırtının ulnar tarafının anormal radial innervasyonu gibi bazı varyasyonel durumlarda DUK yanıtı alınamayabilir. Alınamadığı durumlarda el sırtı uyarımı radial sinirden kayıtlanarak kontrolü sağlanmalıdır.

Duyusal sinir ileti çalışmalarında etkilenen ekstremitayı karşı ekstremitayla karşılaştırmak önemlidir (36).

- **Ulnar motor sinir ileti çalışmaları:**

Ulnar sinir bilek, dirsek altı ve dirsek üstü uyarılıp klinik semptomlara bağlı olarak abduktör digiti minimi (ADM) kasından BKAP yanıtının kaydedilmesini içerir. Bir diğer seçenek ise ulnar sinir bilek, dirsek altı ve dirsek üstü uyarılıp birinci dorsal interosseöz (BDİ) kasından BKAP yanıtın kaydedilmesidir.

KTS olgularında dirsek boyunca 1 ya da 2 santimetre (cm) aralıklarla uyarım yapılmak suretiyle (santimleme yöntemi) BKAP yanıtları kaydedilerek fokal demiyelinizasyona bağlı kısmi iletim bloğu tespit edilebilir. Santimleme yöntemi duyusal sinir ileti çalışmalarında da denenebilir fakat normal olgularda dahi DSAP yanıtında belirgin düşme olması bu tekniği zorlaştırır ve güvenilir değildir.

Ulnar sinir ileti çalışmalarında MGA, dirsek altı uyarımı ile el bileği uyarımına oranla daha düşük amplitüdlü BKAP yanıtının kaydedilmesi ile tanınabilir. Kayıtlama BDİ kasından yapıldığında bu genellikle daha belirgin ortaya çıkar çünkü MGA lifleri BDİ kasını hipotenar ve tenar kaslara oranla daha sık innerve eder. Bu gibi durumlarda median sinirin antekübital fossadan uyarımı ile BDİ veya abduktör pollicis kasından kaydedilen BKAP yanıtı el bileğinden uyarımı ile kaydedilene göre daha büyük olacaktır. Bu sonuç BDİ ve ADM kaslarından kaydedilen BKAP’ın el bileğinde ulnar sinir, dirsekte median sinir içinden uyarılan liflerden geldiğini gösterir.

Ters MGA olarak adlandırılan Riches-Cannieu anostomozu(RCA) avuç içinde ulnar derin dal ve median musküler dal arasındaki anostomoz olarak tanımlanır. Abduktör pollicis brevis (APB) kasından yapılan bilek ve dirsek düzeyinde median sinir uyarımı ile BKAP yanıtlarının alınmaması veya kısmen alınması; yine APB kasından yapılan bilek

ve dirsek düzeyinde ulnar sinir uyarımı ile anormal BKAP yanıtının alınması ile tanı koyulabilir (36, 84).

- **Ulnar Sinir İğne Elektromiyografisi:**

Ulnar sinirin iğne EMG çalışması, distalde aksonal dejenerasyon gelişip gelişmediğini, lezyonun lokalizasyonunu ve rejenerasyon varlığını ortaya koymada; polinöropati, radikülopati ve pleksopati gibi diğer durumları ekarte etmek ve cerrahi dekompresyon düşünülüyorsa KTS'nin şiddetini değerlendirmek için sinir ileti çalışmaları ile birlikte önem teşkil etmektedir. En çok kullanılan kaslar BDI, FDP ve FKU kaslarıdır. Median tenar kaslara da mutlaka bakılmalıdır. Ilımlı ulnar tutulumlarında iğne EMG' de normal bulgular saptanabilir.

EMG, ulnar sinir tarafından innerve edilen kaslardaki patolojik değişikliklerin kanıtını değerlendirir. Sekonder aksonal dejenerasyon mevcut olduğunda, EMG aktif denervasyonu (örn. pozitif keskin dalgalar, fibrilasyon potansiyelleri ve fasikülasyon potansiyelleri gibi spontan aktiviteler) veya reinnervasyon ile denervasyonu gösteren kronik değişiklikleri (örn. motor ünite aksiyon potansiyeli amplitüdünde, süresinde ve rekrütman miktarında değişiklikler) ortaya çıkarabilir.

KTS'yi değerlendirmek için EMG'nin başlıca aşamaları şunları içerir:

- Elde BDI, ön kolda FKU ve FDP kaslarının incelenmesi.
- Ulnar innervasyonlu kaslarda herhangi bir anormallik bulunması durumunda mutlaka alt brakial pleksopati, polinöropati ve C8-T1 radikülopatisini dışlamak ulnar innervasyonlu olmayan ve alt trunkus/C8-T1 innervasyonlu en az 2 kas (APB, fleksör pollicis longus, ekstansör indicis proprius gibi) incelenmesi.
- Ulnar innervasyonlu kaslarda herhangi bir anormallik bulunması durumunda C8-T1 paraspinal kasların incelenmesi

KTS' de FKU'nın iğne EMG'si sıklıkla normal ya da az etkilenmiş şekilde bulunmaktadır. Tutulumu ulnar nöropatinin şiddeti ile uyumludur ve genelde kübital tünelin dışındaki dirsek tutulumlarında etkilenmektedir. KTS' de sıklıkla FKU korunmuş olarak karşımıza çıkmaktadır. Aynı zamanda dirsek üstü ulnar sinir innervasyonlu iğne EMG 'si çalışılabilen kasın olmayışı ve sıklıkla FKU normal bulunması KTS ayırıcı tanısını zorlaştırabilir. FKU dahil tüm ulnar innervasyonlu kaslar anormalse ve sinir ileti

alışmalarında dirsek segmentinde yavaşlama veya anormal bulgular kaydedilemezse bu bizi FKU kası seviyesinde veya daha proksimalinde bir anormalliğe yönlendirmelidir. Bu durum alt brakial pleksopatiyi dışlatamaz. Bu durumda brakial pleksusun medial kordundan çıkan medial antebrakial kutanöz duyuusal sinirin değerlendirilmesi alt brakial pleksus lezyonlarının ayırıcı tanısında yardımcı olabilmektedir (84, 85).

#### **2.1.8. Ayırıcı Tanı**

KTS' nin ayırıcı tanısındaki hastalıklar şu şekilde sıralanmaktadır:

- Ulnar tünel (Guyon Kanalı) sendromu
- Servikal radikülopati
- Brakiyal pleksopati
- Torasik outlet sendromu
- Siringomiyeli
- Pancoast sendromu
- Motor nöron hastalığı (Amyotrofik Lateral Skleroz-ALS)
- Epikondilit
- Artrit
- Tendinit
- Polinöropatiler

Ulnar sinirin guyon kanalında sıkışması ile ortaya çıkan tuzak nöropatiye 'ulnar tünel sendromu' adı verilir ve KTS ayırıcı tanısında yer almaktadır. Klinik ve muayene ön planda yol göstericidir. Elektrodiagnostik testler ve radyolojik görüntüleme tetkiklerden de yararlanılarak ulnar tünel sendromu tanısı kolaylıkla koyulabilir. Ulnar tünel sendromunda dorsal kutanöz sinir guyon kanalından hemen önce ayrıldığı için korunmuştur ve hastalarda el sırtında uyuşma ve karıncalanma şikayeti oluşmaz. Guyon kanalı üzerinde pozitif Tinel işareti anlamlıdır. Travmatik ortamda hamat kırıkı kancasını dışlamak için el ve el bileğinin karpal tünelini de içeren grafisini çekmekte fayda vardır (86).

Servikal radikülopati izole median, ulnar veya daha az yaygın olarak diğer üst ekstremitte sinirlerinin tuzak nropatilerini içeren hastalıkların ayırıcı tanısında göz

önünde bulundurulması gereken önemli bir ayırıcı tanıdır. Özellikle C8-T1 radikülopatileri KTS ile karışabilmektedir. Servikal radikülopati bir veya birden fazla siniri etkileyebilir. Tek taraflı veya bilateral semptomlar ortaya çıkabilir. Boyunda ağrı veya boyun hareketi ile kötüleşen semptomlar, dermatomal paresteziler ve duyu kayıpları, proksimal kaslarda güçsüzlük, etkilenen taraflarda derin tendon reflekslerinde azalma servikal radikülopatinin önemli göstergeleridir. Muayenede spurling manevrasının pozitif olması servikal radikülopatiyi destekleyicidir fakat negatif olması tanıyı dışlatmaz. Spurling manevrası (boyun kompresyon testi), boynun ağrının olduğu tarafa doğru uzatılıp döndürülmesi ve ardından başa aşağı doğru basınç uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Bu manevra foramenlerde varolan daralmayı artıracığından etkilenen ekstremitelerde manevra ile eş zamanlı semptomların görülmesi ile test pozitif olarak değerlendirilir. Elektrodiagnostik testler ile KTS de etkilenen kasların dışındaki kaslardaki etkilenmeyi göstermek ve radyolojik tetkiklerden faydalanmak yol göstericidir (87).

Brakiyal pleksus omuriliğin dorsal boynuzu (duyusal) ve ventral boynuzundan (motor) C5-T1 seviyelerinden kaynaklanır. Medula spinalisten çıkan 5 kök (C5-T1) sırasıyla 3 truncus, 3 kord olarak devam eder. Ardından ise aksillar, muskulokutanöz, ulnar, median ve radial sinirleri verir. Brakial pleksopatiler travmaya sekonder kökten periferik sinire kadar herhangi bir seviyede yaralanabilir. Metabolik, enflamatuar, neoplastik, iskemik süreçlere sekonder veya idiyopatik olarak izole seviyelerde brakial pleksus tutulumları ile karşımıza çıkabilir. Tutulumları nadiren kompresif radikülopati ile karıştırılır ancak özellikle pleksusun bir gövdesi etkilenmişse görünüşte "radiküler" bir şekilde ortaya çıkabilir. Örnek olarak, brakiyal pleksusun alt gövdesi yalnızca C8 ve T1 sinir köklerinden gelen katkılara sahiptir, dolayısıyla alt gövde yaralanması C8-T1 radikülopatisini ve ulnar sinir nöropatilerini taklit edebilir. KTS ile ayırıcı tanısını yapmak için ulnar sinir haricindeki C8-T1 den köken alan sinirlerle innerve edilen kasların elektrodiagnostik testlerle etkilendiğinin gösterilmesi ve klinik, muayene, radyolojik tetkiklerle desteklenmesi tanı için önem arz etmektedir (88, 89).

Duyusal semptomların yokluğunda ulnar dağılımdaki kaslarda zayıflık motor nöron hastalığı (amyotrofik lateral sklerozu) veya motor nöron hastalığının daha iyi huylu monomelik amyotrofik formunu (Hirayama hastalığını) düşündürür (90, 91).

Pancoast sendromu, sıklıkla akciğer apeks bölgesindeki tümörlerin basısına bağlı brakial pleksus tutulumu ile karakterize semptomlarla giden horner sendromunun eşlik

ettiği kolektif semptom grubunu ifade eder. C8'den T1'e kadar radikülopatiyeye bağlı olarak dördüncü, beşinci parmakların orta yarısı ve elin, kolun ve ön kolun orta tarafı boyunca eşlik eden parestezilerle birlikte omuz veya kol ağrısı ile karakterizedir. Muayene bulguları arasında sempatik gövde ve servikal ganglion tutulumuna bağlı olarak aynı tarafta yüz kızarması ve terleme yer alır. Tümörün ilerlemesi ile pitozis, miyoz ve anhidrozun eşlik ettiği Horner sendromu da gelişebilir. Klinik şüphe halinde elektrodiagnostik testlerle brakial pleksusa ait yapıların tutulumunun gösterilmesi ve radyolojik olarak tümörün saptanması ile ayırıcı tanıya gidilir (92-94).

Siringomiyeli, omurilikte sıvı dolu ve gliozisle kaplı bir boşluk olarak tanımlanır. Lezyonların çoğu C2 ile T9 arasındadır; ancak daha aşağıya inebilirler veya beyin sapına doğru yukarı doğru uzanabilirler. Etkilenen seviyelere göre klinik değişmekle birlikte servikal siringomiyeli, intrinsik el kaslarının fokal kaybıyla ortaya çıkan ‘‘Pençe eli deformitesi’’ne kadar ilerleyebilir; ancak motor tutulum nadiren ulnar dağılımla sınırlıdır ve duyuşal semptomlar daha baskındır. En sık görülen duyuşal semptom parestezi/hiperestezidir ve bunu radiküler olmayan segmental ağrı takip eder. Dokunma ve titreşim duyusunun korunmasıyla birlikte ağrı ve sıcaklık duyusunun kaybı görülür. Ve bu üst beden yarımında "pelerin benzeri" duyu kaybı şeklinde kliniğe neden olur (95, 96).

Toraksik outlet sendromu (TOS), toraksik çıkışın sınırlı alanı içinde, birinci kaburganın hemen üzerindeki ve klavikulanın arkasındaki alanda nörovasküler demetin çeşitli yapılar tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanan bir dizi belirti ve semptomu ifade eder. Brakiyal pleksus basısından kaynaklanan nörojenik, subklavyen ven basısından kaynaklanan venöz ve subklavyen arter basısından kaynaklanan arteriyel dahil olmak üzere 3 şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Sıklıkla nörojenik TOS şeklinde semptom ve bulgu vermektedir. Tekrarlayan boyun veya üst vücut zorlanması tetiklenebilen tek veya iki taraflı ağrı ve parestezik yakınmalar görülebilir. Nadir olarak karşılaşılmakla birlikte, bası ve sinir hasarı ilerledikçe abduktör pollicis brevis ve hipotenar kaslarının sinir sıkışmasına bağlı olarak atrofisi görülebilmektedir. Bazı provakasyon manevraları tanıya yardımcı olabilir. Roos stres testi de nörojenik TOS için tanıya yardımcı provakatör manevralardan biridir. Bu testte hasta, dirseği 90 derece iken omuzları abduksiyon ve dış rotasyon yaptırılır. Daha sonra hastadan elini açıp kapaması istenir. Bu manevra ile yorgunluk veya semptomların çoğalması test için anlamlıdır (97, 98).

‘‘Tenisçi dirseği’’ olarak da bilinen medial epikondilitte ise klinik KTS den bir miktar farklı olabilir. Dirsek ağrısına şişlik veya kızarıklık eşlik edebilir. Palpasyonla

hassasiyet genellikle medial epikondilin yaklaşık 5 ila 10 mm distalinde en belirgindir. Ağrı genellikle dirençli el bileği fleksiyonu ve pronasyonu ile şiddetlenir (99, 100).

Dirsek artritinde hareket açıklığının azalmasıyla birlikte istirahat de devamlılık arz eden ağrı ve grafide eklem aralığı daralması ile ayırıcı tanıya gidilebilir. Fleksör carpi ulnaris(FKU) tendinitinde ise dirsek ve ön kol boyunca FKU üzerindeki ağrının tekrarlayan dirençli el bileği fleksiyonu ve ulnar deviasyon ile artması klinik açıdan anlamlıdır (101).

### **2.1.9. Radyolojik Görüntüleme**

KTS tanısı esas olarak klinik, fizik muayene ve elektrodiagnostik testlerin kombinasyonuna dayanır. Fakat hem ayırıcı tanısında hem de KTS tanısında ultrasonografi (USG), manyetik rezonans (MR), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi radyolojik görüntülemelerden de yararlanılabilmektedir.

- **Ultrasonografi:**

Dirsekte normal ulnar sinir çapı 9 ila 10 mm olmakla birlikte KTS tanısında yapılan ultrasonografide (USG) dirsek çevresindeki farklı noktalarda ulnar sinirin kesit alanının artması anlamlı kabul edilmektedir (102). Birçok çalışma, KTS teşhisinde USG'nin yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmiştir (103-105). Ayrıca hastalığın şiddeti ile KTS'de ulnar sinir boyutu arasında da pozitif bir ilişki gözlenmektedir. Çalışmalarda KTS'li hastalarda aksonal kayıp aşamasında dirsekteki ulnar sinir kalınlığının demiyelinizasyon aşamasında olan hastalara göre daha fazla olduğu görülmüştür (4, 106). USG ayrıca dirsek bölgesinde ulnar sinire bası yapabilecek herhangi bir lezyonu göstermede yardımcı olabilmektedir (27).

- **Manyetik rezonans:**

Kübital tünel sendromunun değerlendirilmesi için üzerinde çalışılan ek bir görüntüleme tekniği dirseğin manyetik rezonans (MR) görüntülemesidir. MR, yumuşak dokuların ayrıntılı değerlendirilmesinde; lezyonun boyutunun ve lokalizasyonun belirlenmesinde yardımcı ve KTS tanısı için daha az duyarlı olmakla birlikte kullanılabilen ek radyolojik tetkiktir. KTS' de MR ile ulnar sinir üzerinde görülen yüksek sinyal yoğunluğu, sinir genişlemesi ve sıkışması gösterilebilmektedir. T2 sinyal yoğunluğundaki artışın ve sinir kalibresindeki genişlemenin, hastalığın şiddeti ve zaman

içindeki ilerlemesi ile pozitif yönde ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (106-108).

- **Bilgisayarlı Tomografi:**

KTS tanısında USG ve MR yanı sıra bilgisayarlı tomografiden de yararlanılabilmektedir. Kübital tünelin BT taramaları, normal kontrollerle karşılaştırıldığında KTS kübital tünel kesit alanının azaldığını ve ayrıca KTS gelişme olasılığını artırabilecek kemik morfolojisindeki farklılıkları gösterebilmektedir (109).

#### **2.1.10. Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi**

Klinik, muayene, elektrodiaagnostik testler ve radyolojik tetkiklerden yararlanılarak ulaşılan KTS tanısından sonra hastalık şiddetinin belirlenmesi tedavi seçimi ve prognoz açısından önemlidir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesinde literatürdeki ilk çalışma Mc Gowan tarafından 1950 yılında yapılmıştır. Bu sınıflama ile klinikten ve fizik muayeneden yararlanılarak preoperatif ve postoperatif dönemde KTS prognozunun değerlendirilmesinde uzun yıllar yarar sağlanmıştır (110). Goldberg ve arkadaşları ise 1989 yılında Mc Gowan sınıflamasını modifiye ederek klinik ve fizik muayene ile bir üst seviyeye taşımıştır (111). Yine 1989 yılında birden fazla çalışmadaki hastaları bir araya toplamak amacıyla yapılan Dellon sınıflandırması, Curtis ve Eversmann tarafından karpal tünel sendromu için geliştirilen bir evreleme sisteminden uyarlanarak KTS evrelemesine yeni bir boyut kazandırmıştır (112, 113).

2011 yılında ise Çin’de Gu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada KTS sınıflandırması zenginleştirilerek klinik ve muayenenin yanı sıra elektrodiagnostik testlerin de eklendiği bir sınıflama yayınlanmıştır (114). 2001 yılında ise Padua ve arkadaşları KTS ‘nin elektrofizyolojik sınıflamasını tanımlamışlardır (115).

- **Mc Gowan Sınıflaması:**

**Grade 0:** Semptom yok

**Grade 1:** Hafif derecede tuzaklanma, parestezik semptomlar eşlik eder, motor zayıflık eşlik etmez

**Grade 2:** Orta derecede tuzaklanma parestezik semptomlara hafif derecede interosseöz kaslarda zayıflık eşlik eder

**Grade 3:** Şiddetli derecede tuzaklanma, paretezik semptomlara interosseoz kaslarda paralizi ve el kaslarında zayıflık eşlik eder.

➤ **Modifiye Edilmiş Mc Gowan sınıflaması:**

**Grade 0:** Semptom yok

**Grade 1:** Hafif derecede tuzaklanma, paretezik semptomlar eşlik eder, motor zayıflık eşlik etmez

**Grade 2a:** Orta derecede tuzaklanma, paretezik semptomlara hafif derecede interosseoz kaslarda zayıflık eşlik eder fakat intrinsik kaslarda atrofi izlenmez.

**Grade 2b:** Orta derecede tuzaklanma, paretezik semptomlara hafif derecede interosseoz kaslarda zayıflık eşlik eder aynı zamanda intrinsik kaslarda atrofi izlenir.

**Grade 3:** Şiddetli derecede tuzaklanma, paretezik semptomlara interosseoz kaslarda paralizi, atrofi ve el kaslarında zayıflık eşlik eder.

➤ **Dellon sınıflaması:**

**Grade 0 :**Semptom yok

**Grade 1:** Kaslarda zayıflık ve atrofi olmaksızın sadece aralıklı duyuşal yakınmalar

**Grade 2:** Aralıklı duyuşal yakınmalara intrinsik kaslarda zayıflık eşlik eder fakat atrofi izlenmez

**Grade 3:** Persistan duyuşal yakınmalara intrinsik kaslarda paralizi ve atrofi izlenir.

➤ **Gu sınıflaması:**

| Duyu                             | Motor                                                                              | Elektrofizyolojik testler                |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Hafif:</b> Aralıklı Parestezi | Parmak fleksörlerinde hafif zayıflık                                               | Ulnar sinir hızı >40 metre/saniye (m/sn) |
| <b>Orta:</b> Aralıklı parestezi  | El kavramada ve parmakların adduksiyonunda kısıtlılık                              | Ulnar sinir hızı 30-40 m/sn              |
| <b>Ağır:</b> Kalıcı parestezi    | Kaslarda atrofi ve parmakların abduksiyon ve adduksiyonunda kısıtlılık ve pençe el | Ulnar sinir hızı <30 m/sn                |

➤ **Elektrofizyolojik sınıflama:**

**Evre 1:** Normal bulgular

**Evre 2 (Hafif) :** Dirsek proksimalinde ulnar hız yavaşlamış fakat normal sınırlarda DSAP yanıtı

**Evre 3 (Orta):** Dirsek proksimalinde ulnar hız yavaşlamış ve azalmış DSAP yanıtı

**Evre 4 (Orta-Ağır):** 5. Parmakta DSAP yokluğu ve dirsek boyunca motor hızlarda düşüklük

**Evre 5 (Ağır):** Hipotenar kaslarda DSAP ve BKAP yanıtı yokluğu

**2.1.11. Tedavi**

KTS'nin klinik ve elektrofizyolojik sınıflamalarından yararlanılarak gecikmeden tedavi seçimine karar vermek kalıcı sinir hasarını önlemesi açısından önem arz etmektedir. KTS tedavisi temel olarak konservatif tedavilerden ve cerrahiden oluşur. Oral tedaviler ve enjeksiyonların faydası belirsiz olmakla birlikte kısa dönemde faydasını belirten sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Hafif ve orta şiddetli KTS' de konservatif tedaviler önerilmektedir. Delon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hafif semptomları olan hastalarda konservatif tedavilerin hastaların yaklaşık %90'ında faydalı olduğu kanıtlanmıştır; ancak orta şiddette semptomları olan hastaların yalnızca %38'i konservatif tedaviye yanıt verir (113). Şiddetli KTS ve semptomları süreklilik arzeden ve konservatif tedaviden fayda görmeyen olgularda; aynı zamanda yapısal anomali ve lezyona bağlı oluşan KTS olgularında cerrahi önerilmektedir (27).

**Cerrahi Dışı Tedaviler**

Ameliyat dışı yaklaşımlar arasında dirsek fleksiyonunu önlemek için ortezler, dirsek pedleri, triseps egzersizlerinden kaçınma, postüral/davranış modifikasyonu, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), splintler, fizik tedavi ve rehabilitasyon, sinir kaydırma egzersizleri, USG, lokal enjeksiyonlar yer alır (116-118).

➤ **Splintler ve rehabilitasyon:**

Fizik tedavi ve rehabilitasyon prosedürleri kullanılmadan önce ağrı ve inflamasyonun azaltılması gerekmektedir. Günlük aktivitelerde dirsek fleksiyonundan kaçınma ve istirahat önemlidir. Geceleri ise splintler önerilmektedir. Splintin amacı ulnar

siniri en az baskı uygulayacak konuma getirerek iyileşmeyi hızlandırmaktır. Geceleri dirsek fleksiyonundan kaçınmanın ek yöntemleri arasında hastanın gövdesi ile etkilenen dirsekte antekübital fossaya yerleştirilen bir yastık koyulması veya dirseğin çevresine sarılmış bir havlu kullanmak yer alır (67).

Yalnızca ciddi semptomu olan kübital tünel sendromu vakalarında gündüz splintleme tavsiye edilir. Hastaya genellikle gün içerisinde dirseğin hareketsiz kalmasını sağlayacak ısıya duyarlı kalıplanmış plastik atel takılır. Gündüz splintlemenin sorunu, hastanın günlük aktivitelerini serbestçe yapmasını engellemesidir. Sonuç olarak, çok zahmetli olduğundan, bu tür tedavinin ilk 3 ila 4 haftasında herhangi bir iyileşme görülmezse, diğer seçenekler değerlendirilmelidir (67, 119).

Ulnar siniri gün içinde dış baskılardan ve dirseği sık fleksiyon pozisyonundan korumak için dirseğin arka medial kısmına takılabilecek bir dirseklik verilebilir veya masa başında dirsek altına yastık koyulabilir. Otururken kollar çaprazlanmamalı, bunun yerine semptomatik kolun ön kolu uyluğun üzerinde supinasyon halinde dinlenmelidir. Telefon kullanılırken etkilenmemiş ekstremiteden tutulması önerilebilir veya alternatif olarak kulaklık kullanılabilir (119, 120).

Ağrı ve enflamasyon konservatif tedavi yaklaşımları ile azaltıldıktan sonra rehabilitasyon programları ile desteklenmektedir. Semptomlar azaldıktan sonra bile konservatif tedavi 90 günden 1 yıla kadar değişen sürelerde devam edilebilir. Bununla birlikte, kapsamlı bir ameliyat dışı rehabilitasyon programına rağmen sürekli ulnar sinir instabilitesi, duyuşal semptomların varlığı ve/veya performansı sınırlayan ağrı varsa, hasta büyük olasılıkla cerrahi müdahaleye adaydır (67, 121).

#### ➤ **Non-steroid antiinflatuar ilaçlar ve lokal enjeksiyonlar:**

NSAİİ kullanımı ve faydası belirsiz olmakla birlikte ağrı ve enflamasyonu azaltmak için denenebilir fakat sinir sıkışmasının nedenini çözmeyen semptomatik iyileşme, altta yatan sinir fonksiyon bozukluğunun kapsamını ve ilerleyişini maskeleyebilir (63, 120, 122).

Ulnar nöropatide lokal enjeksiyonların kullanımına ilişkin çok sınırlı veri mevcuttur ve kısa dönemde fayda sağlayabilse de uzun dönemde faydası belirsizdir. Dirsekte ulnar nöropatisi olan 10 hastayı içeren küçük bir gözlemsel çalışma, lidokain ile birlikte tek bir triamsinolon enjeksiyonu ile tedavi edilen hastaların bir ve dört haftalık takiplerde semptomlarında ve ultrasonda kesit alanında iyileşme olduğunu buldu (123).

Bununla birlikte, dirsekte ulnar nöropatisi olan ve glukokortikoid veya dekstroz enjeksiyonlarıyla tedavi edilen 36 hastayla yapılan küçük bir çalışmada, bir aylık takipte semptomatik iyileşme benzerdi ancak glukokortikoidle tedavi edilen gruplarda 3, 4 ve 6 aylık tedavilerde iyileşme oranı düşüktü (124). 55 hastayı içeren başka bir çalışmada, tek bir kortikosteroid enjeksiyonu uygulanan hastaların üç aylık takiplerinde ulnar kesit alanlarında iyileşme gösterdi ancak semptomatik iyileşme gruplar arasında benzerdi (125). Aynı zamanda lokal enjeksiyonların kullanımı sinirin yanlışıyla delinmesi veya kortikosteroide bağlı gelişen yağ dokusu nekrozu ile birlikte deri altı atrofisi oluşma riskini beraberinde getirmektedir (126, 127).

#### ➤ **Sinir kaydırma egzersizleri:**

Sinir kayma egzersizleri, sinir sıkışması nedeniyle immobil ulnar sinirin normal hareketini teorik olarak geri kazandıran, basit el ve parmak hareketlerini içeren bir fizik tedavi tekniğidir. Bu tekniklerin kanıtları sınırlı olmakla birlikte 2004 yılında yapılan bir çalışmada kısa ve uzun dönemde iyileşme kaydedildiği saptanmıştır. Uygulama kolaylığı da göz önünde bulundurulduğunda uygun hastalar için değerlendirilebilir (117).

#### ➤ **Ultrasonografi:**

Terapotik amaçlı kullanılan USG yöntemi, 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. Sürekli uyarım modu ile tedavinin düşük yoğunlukta ve uygun frekansta gerçekleştirilmesi koşuluyla sinirin duysal ve motor iletim hızını artırabilir. Darbeli mod ile doku sıcaklığını yükseltip ağrıyı azaltır, doku elastikiyetini artırır ve doku viskozitesini azaltır USG'nin bu özelliklerinden yararlanılarak karpal tünel sendromu ve lateral epikondilit gibi kronik aşırı kullanım sendromlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak USG, kübital tünel sendromu gibi diğer çeşitli kronik aşırı kullanım sendromlarının tedavisinde faydalı olabileceği düşünülebilir, alternatif tedavi yöntemleri arasında kullanılabilir (128).

#### **Cerrahi Tedavi**

Şiddetli KTS olgularında ve 6 ay boyunca konservatif tedavinin başarısız olduğu hastaların semptomlarını iyileştirmek için cerrahi müdahale gerekmektedir (9). Kübital tünel sendromunun cerrahi tedavisi için dekompresyon (yerinde veya endoskopik olarak), anterior transpozisyon (deri altı, kas altı) ve medial epikondilektomi dahil olmak üzere birçok cerrahi prosedür savunulmaktadır (82).

En sık kullanılan yöntem dekompresyon tekniği olup endoskopik veya açık şekilde yerinde yapılabilir. Dekompresyon genellikle ulnar sinirin basıncını azaltmak için fleksör karpi ulnaris aponevrozunun kesilmesiyle gerçekleştirilir. Açık dekompresyon aynı zamanda humeroulnar arkta bir insizyon yapıldıktan sonra humerus medial epikondilinin parsiyel çıkarılmasıyla gerçekleştirilen medial epikondilektomiye de içerebilir. Bu yöntem iskelet deformitesi veya travma durumunda genel olarak kabul edilen kombine bir yaklaşımdır. Açık yerinde dekompresyon ile birlikte epikondilektominin dahil edilmesi, tek başına dekompresyona kıyasla etkinlik açısından orta düzeyde faydalar sağlamaktadır. Dekompresyon tekniğinin ayrıca transpozisyona kıyasla daha faydalı olduğuna dair bir çok çalışma mevcut olup transpozisyon tekniği daha fazla komplikasyon riski içermekte olup postoperatif dönemde revizyon cerrahisi gerektirebilmektedir (11, 32, 129-131).

Ulnar sinirin transpozisyonu, sinirin dirsekte transpozisyonu, önce humeroulnar arkın kesilmesi, ulnar sinirin retrokondiler oluktan mobilize edilmesi ve ardından sinirin anteriora doğru hareket ettirilmesiyle yer değişikliği sağlanması esasına dayanır. Bu teknik, kas altı veya deri altı sinir transpozisyonuyla açık veya endoskopik olarak gerçekleştirilebilir. Yukarıda tartışıldığı gibi, bu tekniğin dekompresyon tekniklerine göre daha az faydalı ve komplikasyonlarının daha fazla olduğu görülmektedir (11).

Medial epikondilektomi tekniği ulnar sinir instabilitesine yol açmadan sinirin üzerindeki hem kompresyon hem de gerilimi azaltmak için humerus medial epikondilinin rezeksiyonunu içermektedir. Bu prosedür ulnar sinir semptomlarını iyileştirmede etkili olmasına rağmen, postoperatif dönemde dirsek ağrısı ve iyatrojenik dirsek instabilitesine bağlı medial epikondilit riski teşkil etmesinden dolayı kullanımı sınırlandırılmıştır. Fakat son yıllarda bu teknik modifiye edilerek medial epikondilin %20 lik kısmının rezeksiyonu ile bu tür komplikasyonlar minimize edilmiştir. Ayrıca, prospektif randomize bir çalışmada medial epikondilektomi sonrası transpozisyona kıyasla daha üstün sonuçlar ve hasta memnuniyeti bildirilmiştir (132-134).

#### **2.1.12. Prognoz**

KTS'nin klinik olarak doğal seyri büyük ölçüde bilinmemektedir ve mevcut veriler azdır. 2002 yılında İtalya'da yayınlanan retrospektif bir çalışmada, etkilenmiş 24 kolu içeren cerrahi tedavi uygulanmayan 22 KTS'li hastanın ortalama 13 aylık takibinde, sırasıyla 12 kolda spontan iyileşme, 7 kolda semptomların seyrinin sabit devam ettiğini

ve 5 etkilenen kolun klinik gidişatında kötüleşme olduğu saptandı (135). Aynı araştırmacılar daha önce subjektif semptomlar ile başvuran KTS'li olguların elektrodiagnostik sonuçları arasında zayıf bir korelasyon olduğunu göstermiştir (115).

Bununla birlikte, çeşitli konservatif tedaviler ve cerrahinin göreceli yararları göz önüne alındığında, ulnar nöropatinin doğal seyrinin bilinmesi çok önemlidir. Konservatif tedavilerin hafif şiddetteki KTS hastalarının yaklaşık %90'ında faydalı olduğu kanıtlanmıştır; orta şiddette semptomları olan hastaların yalnızca %38'i konservatif tedaviye yanıt verdiği saptanmıştır. Çalışmalar konservatif tedaviye cevap veren olguların yıllar boyunca stabil kaldığını göstermektedir (113).

Ağır şiddetli KTS'li hastalarda cerrahi endikedir. Ayrıca 6 ay boyunca konservatif tedavinin başarısız olduğu hastaların semptomlarını iyileştirmek için cerrahi müdahale gereklidir. 2020 yılında yapılan geniş kapsamlı bir sistematik incelemede, 2800'den fazla KTS'li olguya 8 farklı cerrahi tekniğin uygulandığı 30 çalışmanın sonuçları değerlendirildi. Çalışmada ameliyatla %87 oranında başarı elde edildi ve %3 oranında komplikasyon riski saptandı. Cerrahi sonrası dönemde ise %2 nöks ile karşılaşıldı (9, 11).

KTS'nin erken döneminde, öykü ve fizik muayene şüpheli olabilir. KTS teşhisine yönelik zorluklar göz önünde bulundurulduğunda klinik ve muayene ile tanıya gidişatın elektrodiagnostik testler ve radyolojik tetkiklerle desteklenmesi önemlidir. KTS elektrofizyolojik evrelemesinde dinamik iskemiye takiben sırasıyla dirsek seviyesinde duyuusal hızlarda düşme, demiyelinizasyon, akson kaybı ve en sonunda geri dönüşü olmayan değişiklikler meydana gelmeden önce KTS'nin erken dönemde teşhisi son derece önemlidir. Erken teşhis, konservatif tedavinin başarısız olduğu hastalarda ameliyata kadar geçen süreyi kısaltacak ve direkt cerrahi endikasyonu olan hastalarda akson kaybı daha fazla artmadan cerrahi müdahale ile fayda görmesini kolaylaştıracaktır (101, 115).

## **2.2. D Vitamini**

### **2.2.1. D Vitaminine Genel Bakış**

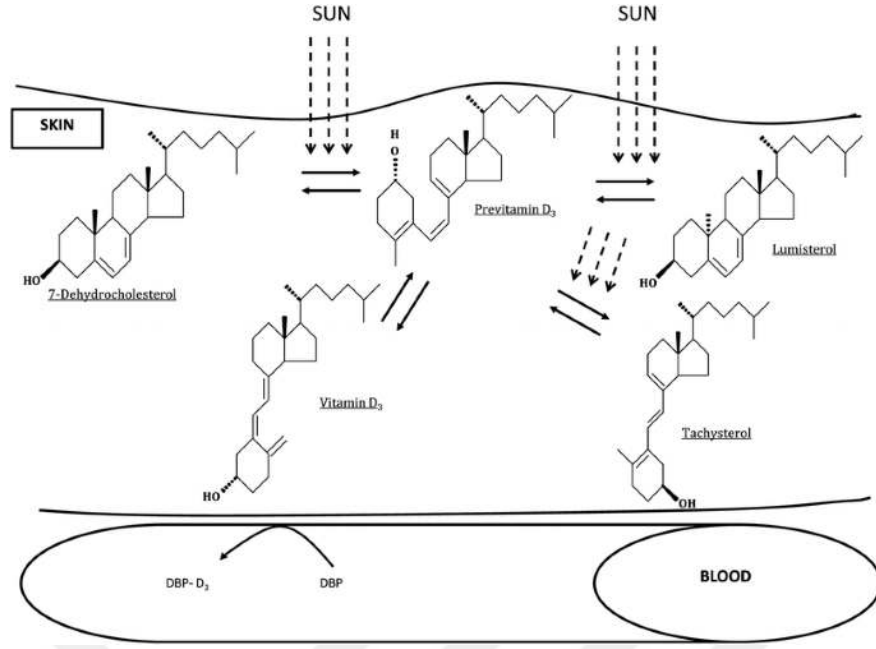
D vitamini, % 80 dermal sentez ve % 20 diyetle elde edilen yağda çözünebilen steroid yapıda bir vitamindir. Diyetle ve dermal sentezle elde edilen D vitamini inaktif formdadır. Başlıca karaciğer ve böbrekte bir dizi enzimatik reaksiyona tabii tutularak aktif formuna dönüşür. Aktive olan D vitamini formu ise; endokrin sistem, kemik

metabolizması, immun regülasyon, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesi dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Sonrasında ise sitokrom P450 (CYP) enzimlerince katabolize edilerek safra, dışkı ve idrarla atılır (12, 13)

D vitaminin başlıca diyet kaynakları süt ve tahıl ürünleri, mantarlar, yumurta sarısı ve balık yağlarıdır. Bitkiler ise D vitaminin biyolojik formu olan D2 vitamini (ergokalsiferol) formundaki D vitamini kaynağıdır. Diyetle alınan D vitamini ilk olarak ince bağırsaklarda emilir, şilomikronlara bağlanarak lenfatik damarlara taşınır ve daha sonra D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP Vitamin D Binding Protein) dolaşıma girer. Dolaşıma giren D vitamini başlıca karaciğer ve böbrekte ardışık hidroksilasyon aşamaları ile aktif metaboliti olan aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub> - kalsitriol) elde edilir (136, 137).

Güneş ışığı vasıtasıyla cilde temas eden ultraviyole (UV) B ışınları epidermiste D vitamininin öncüsü olan 7-dehidrokolesterolü (Pro-vitamin D) non-enzimatik bir reaksiyonla pre-vitamin D<sub>3</sub> formuna dönüştürür. Pre-vitamin D<sub>3</sub> ise vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) formunu oluşturmak için termal kaynaklı bir yeniden düzenlemeye tabi tutulur. Pre-vitamin D<sub>3</sub>'ün aynı zamanda geri dönüşümlü lumisterol ve taşisterol oluşumuna yol açtığı bilinmekle birlikte bu yolağın devamı ve işlevselliği günümüzde henüz netliğe kavuşmamıştır. Hem epidermal pigmentasyon derecesi hem de maruz kalma yoğunluğu, bu maksimum pre-D<sub>3</sub> konsantrasyonuna ulaşmak için gereken süre ile ilişkilidir, ancak ulaşılan maksimum seviyeyi değiştirmez. Vitamin D<sub>3</sub> seviyesi maksimum seviyeye ulaşsa da biyolojik olarak aktif olmayan lumisterol ve taşisterol UV'ye maruz kalmanın devam etmesiyle birikmeye devam eder. Bu sayede güneş ışınlarına fazla maruziyette bile dermal sentezle elde edilen D vitaminin aktif formu toksik seviyelere ulaşmaz. Üretilen vitamin D<sub>3</sub>, VDBP' ye bağlanarak dolaşıma katılır ardından karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon işlemleri sonucunda D vitaminin aktif formu olan kalsitriol ortaya çıkar (138).

Güneş ışığına maruz kalma melanin üretimini artırır. Epidermisteki melanin, UV ışınını emerek güneş ışığının ciltte D<sub>3</sub> üretimini azaltır. Böylece aşırı D<sub>3</sub> üretiminin önlenebileceği bir mekanizma oluşturulmuş olur. Güneş ışığının maruziyet süresi ve yoğunluğuna bağlı olarak D<sub>3</sub> üretimi etkilenir. Aynı şekilde siyahilerde melanin miktarı fazla olduğu için normal popülasyona göre düşük D vitamini düzeyleriyle karşılaşmaktadır (139, 140).



**Şekil 2.13.** D vitaminin dermal sentezinin şematik gösterimi (141).

Vitamin D3 ve diyetle alınan vitamin D2 VDBP aracılığı ile başlıca karaciğerde bulunan sitokrom enzimlerinden 25 hidroksilaz enzimi (CYP2R1) ile 25(OH)D3 ve 25(OH)D2 formu (kalsidiol) meydana gelir. 25(OH)D, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formudur ve D vitamini durumu için klinik olarak yararlı bir belirteç sağlar (142). 25-(OH) D2'nin VDBP'e afinitesi 25-(OH) D3'ten daha düşüktür. Bu nedenle, 25-(OH) D2, 25-(OH) D3'ten daha kısa bir yarı ömre sahiptir ve D2 vitamini ile tedavi, serum toplam 25(OH)D düzeylerini D3 vitamininden biraz daha az etkili bir şekilde artırabilir (143).

25(OH)D (kalsidiol), başlıca böbrek tübüllerinde bulunan 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25 (OH) D3 (kalsitriol) olan D vitaminin en güçlü metabolitine dönüşür. 1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, deri, damar sistemi, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar dahil olmak üzere böbrek dışı bölgelerde de eksprese edilir fakat başlıca böbrek tübüllerinde fazladır (144, 145). Renal tübülde, kalsidiol-bağlayıcı protein kompleksinin hücrelere girişi, reseptör aracılı endositoz ile kolaylaştırılır. Bu süreçte birlikte çalışan cubilin ve megalin adı verilen başlıca 2 protein yer alır. Renal proksimal tübülde eksprese edilen cubilin ve megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran çoklu ligand reseptörleridir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği idrarla d vitamini metabolitlerinin atılımının artmasına, 1,25-dihidroksivitamin D vitamini eksikliğine ve kemik hastalığına neden olur. Kalsitriolün yarı ömrü yaklaşık 6-8 saattir. Böbrek aynı zamanda 25(OH)D-24 hidroksilaz enzimi

(CYP24A1) ile kalsidiolü D vitaminin ikinci önemli metaboliti olan 24,25(OH)2D'ye dönüştürür (146-148).

D vitamini metabolitleri kanda öncelikle D vitamini bağlayıcı proteine (VDBP) (%85-88) ve albümine (%12-15) bağlı olarak taşınır. VDBP'nin D vitamini metabolitleri (kalsidiol, kalsitriol ve 24,25(OH)2D için yüksek afinitesi vardır. VDBP konsantrasyonu, D vitamini metabolitlerinin konsantrasyonlarının oldukça üzerindedir, öyle ki VDBP yalnızca %2 doymuştur. D vitaminin çok az bir kısmı ise kanda serbest olarak dolaşmaktadır. Dolaşımdaki proteinlere bağlanmamış serbest D vitamini hücre alım için kritik olan konsantrasyondur. VDBP, D vitamini ile tüm metabolitlerini bağlayabilen tek bağlanma bölgesine sahiptir. Taşıma işlemi sırasında bağlanma bölgelerinin sadece % 3 ila 5 i D vitamini metabolitleri tarafından bağlanır. Bu nedenle VDBP, nefrotik sendrom veya ileri dönem karaciğer hastalıkları gibi durumlarda büyük miktarlarda kaybedilmedikçe, D vitamini metabolizması için hız sınırlayıcı bir basamak değildir (149-152).

Yaklaşık yirmi yıldır, birden fazla hormonun D vitaminden üretildiği bilinmekte ve günümüzde D vitamininin 33 metaboliti tanımlandı. Yapılan çalışmalarda tüm metabolitlerin ya daha az aktif olduğu ya da hızla temizlendiği ve dolayısıyla bu önemli molekülün bozunmasında ara maddeler olduğu anlaşıldı. Bu metabolitlerin en önem ikisi, D vitamini hormonunun kendisi tarafından indüklenen, CYP24 enzimi tarafından üretilen ve inaktif metabolitler olan 24,25-dihidroksivitamin D ve 1,24,25-trihidroksivitaminidir. CYP enzimlerince katabolize edilen D vitaminini formları daha sonrasında vücuttan safra, dışkı ve idrarla atılır (153, 154).

D vitamininin en aktif metaboliti olan kalsitriol, bir transkripsiyon faktörü olan D vitamini reseptörünün (VDR) ligandıdır. Kalsitriolün etkilerinin çoğuna, deoksiribonukleik asit (DNA) içindeki promoterleri olan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek etki eden VDR aracılık eder. Kalsitriol sentezi aynı zamanda hücre yüzeyindeki VDR'ler tarafından da modüle edilebilir; bu reseptörlerin aşağı regülasyonu, D vitamini aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (155).

Plazma 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonu, hem 25(OH)D'nin varlığının hem de büyük oranda böbrekte bulunan 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilazın aktivitelerinin fonksiyonu sonucunda elde edilir. Renal 1 alfa hidroksilaz enzimi temel olarak 3 faktör tarafından düzenlenir (146).

- Parathormon (PTH)
- Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)

Artan PTH sekresyonu ile hipofosfatemiye ve plazma kalsiyum konsantrasyonundaki düşüşe bağlı olarak 1 alfa hidroksilaz enzimini uyarır ve kalsitriol üretimini artırır. Kalsitriol ise PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek kalsitriol üretiminin negatif geri bildirim ile düzenlemesini sağlar (156).

FGF23, endokrin metabolizmada etkili olan bir büyüme faktörüdür. Otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm, X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm ve tümör kaynaklı osteomalazide etyolojik bir faktör olarak tanımlanmasından beri, FGF23'ün fosfat homeostazisi ve D vitamini biyosentezinin önemli bir düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. FGF23, renal proksimal tübüldeki 1 alfa hidroksilaz aktivitesini sınırlandırarak ve aynı anda 24 alfa hidroksilaz ekspresyonunu ve üretimini artırarak renal kalsitriol üretimini inhibe eder. Kalsitriol, bir fosfatürik hormon olan FGF23'ü uyararak bir geri bildirim döngüsü oluşturur. FGF23, fosfatın renal yeniden emilimini azaltır ve böylece kalsitriol tarafından indüklenen artan gastrointestinal fosfat yeniden emilimini etkisiz hale getirerek fosfat homeostazisini korur (146).

D vitamini alımı diyetle veya D vitamini takviyesi olarak sağlanabilir, güneşe maruziyet ile sentezi artırılabilir. 2010 yılında D vitamini ve kalsiyum için diyet referans alımlarını inceleme tıp enstitüsü komitesi tarafından yayınlanan verilere göre 1-18 yaş arası çocuklar ve 18-70 yaş arası yetişkinler için D vitamininin önerilen günlük 600 uluslararası birimdir (15 mikrogram-mcg). 71 yaşından sonra günlük diyetle alım önerisi ise 800 uluslararası birimdir (20 mcg); hamile ve emziren anneler için önerilen alım miktarı günde 600 uluslararası birim (15 mcg); 12 aya kadar olan bebekler için tahmini yeterli alım miktarı günlük 400 uluslararası birimdir (10 mcg) olarak bildirilmiştir. Anne sütünün D vitamini içeriği düşük olduğundan, yalnızca anne sütüyle beslenen bebeklere D vitamini takviyesi verilmelidir (157, 158).

D vitamini eksikliğinin nedenleri 5 ana başlıkta toplanabilir (159) :

**1. Azalmış diyetle alım ve/veya emilim**

**2. Güneş maruziyetinde azalma**

**3. Endojen sentezde azalma** (karaciğerin ve böbreğin normal fonksiyonda çalışmadığı durumlarda)

**4. Artmış karaciğer metabolizmasının olduğu durumlar**

**5. D vitaminine karşı son organ duyarsızlığı** (VDR geninde meydana gelen, reseptörün fonksiyonunu bozacak mutasyonların varlığı)

D vitamini eksikliği durumlarının tanısı genellikle serum kalsidiol düzeylerinin ölçülmesiyle konur. D vitamini durumunun bir belirteci olarak kalsidiol ölçümleri, kalsidiolün kalsitriole nispeten daha uzun yarılanma ömrüne ve kandaki D vitaminini düzeyine göre ek olarak D vitamininin kalsidiale dönüşümünden kaynaklanmaktadır. D vitamini normal aralığı Tıp Enstitüsü sistematik incelemesine dayanarak, serum kalsidiol konsantrasyonunun 20-40 ng/ml (50-100 nmol/L) aralığındadır. Uzmanlar, 20 ng/mL'nin altındaki seviyelerin iskelet sağlığı için optimalin altında olduğu konusunda hem fikirdir. İskelet dışı sağlık için optimal serum kalsidiol konsantrasyonları belirlenmemiştir. D vitamini üst sınırı için net bir değer olmamakla birlikte, D vitamini toksisitesi önemli miktarda kalsiyum tüketen yetişkinlerde kalsidiol düzeyinin >100 ng/ml (>250 nmol/L) olması olarak tanımlanır (157, 160).

Serum kalsidiol seviyeleri 12,5 nmol/litreden (5 ng/ml) daha düşük olduğunda ciddi D vitamini eksikliği meydana gelir. Uzun süreli ve şiddetli D vitamini eksikliğinde kalsiyum ve fosforun bağırsak emilimi azalır ve hipokalsemi meydana gelir, bu da sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Bu durum sonucunda ortaya çıkan artmış fosfatüri ve kemiklerin demineralizasyonuna maruziyet çocuklarda raşitizm ve osteomalaziye, yetişkinlerde osteomalaziye yol açar. İlişkili semptomlar daha sonra kemik ağrısı ve hassasiyeti, kas zayıflığı, kırık ve yürüme güçlüğüne içerebilir (161).

D vitamini intoksikasyonu genellikle D vitamini preparatlarının uygunsuz kullanımından sonra ortaya çıkar. Bu durum, fazla dozda takviyeleri tüketen geçici diyet yapanlarda veya malabsorbsiyon, renal osteodistrofi, osteoporoz veya sedef hastalığı için D vitamini replasman tedavisi alan hastalarda ortaya çıkabilir. Vaka raporlarında, yanlışlıkla D vitamini ile aşırı derecede zenginleştirilmiş süt de dahil olmak üzere imalat, formülasyon veya reçetede hatalara bağlı olarak hipervitaminoz D tanımlanmıştır. Ayrıca granümatöz bozukluklar ve lenfomalar gibi tıbbi rahatsızlıklarda aşırı kalsitriol üretiminden de kaynaklanabilir. D vitamini alımı ile bağırsaklardan artmış kalsiyum ve fosfor emilimi sonucunda hiperkalsemi belirtileri ortaya çıkar. Akut zehirlenmelerde

hastalar konfüzyon, poliüri, polidipsi, anoreksi, kusma ve kas güçsüzlüğünü ile gelebilir. Kronik zehirlenme nefrokalsinoz, kemik demineralizasyonu ve ağrıya neden olabilir (162).

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve osfor emilimini artırarak kemik hemostazında önemli bir rol oynamasının yanı sıra birçok hücresel fonksiyonun düzenlenmesine de katkıda bulunur. İnsan genomunda tüm çekirdekli hücrelerde D vitamini reseptörü (VDR) eksprese edilebilmektedir. D vitamini-VDR sistemi, tiroid hormonu gibi nükleer reseptörlerin diğer ligandlarına benzemektedir. Aynı zamanda böbrek dışında da birçok dokudan eksprese edilebilen 1-alfa-hidroksilaz enzimi (CYP27B1) sayesinde D vitaminin endokrin sisteminin aktivite spektrumu, kalsiyum-kemik homeostazisinden çok daha geniştir. D vitamininin özellikle kas fonksiyonu, kanser, bağışıklık, kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerindeki etkisi bilinmekte; birçok hastalık ile ilişkilendirilmeye ve araştırılmaya devam edilmektedir. Aynı zamanda D vitamininin oksidatif stresi azalttığını, sinirsel hasarı önleyebildiğini, sinir büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığını, sinir demiyelinizasyonunu azaltabildiği ve aksonal rejenerasyonu iyileştirebilen güçlü bir nörotransmitter indükleyicisi olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (14-18, 163-165).

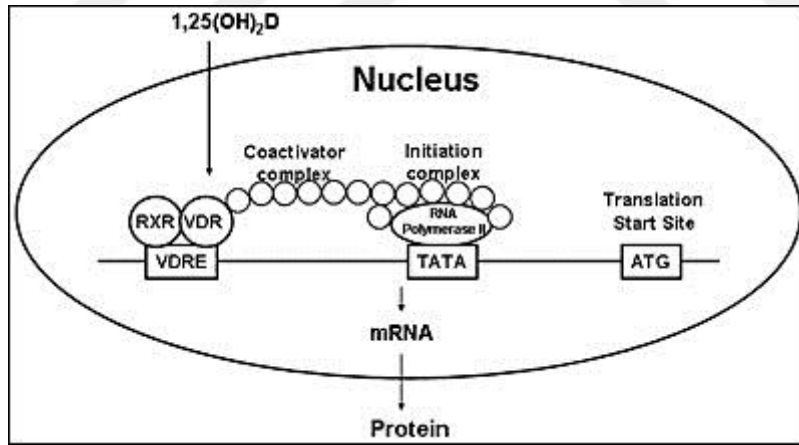
### **2.2.2. D Vitamini Reseptörü ve Genetik Polimorfizmleri**

Kalsiyum ve kemik homeostazisindeki rolünün yanı sıra D vitamini birçok hücresel fonksiyonun düzenlenmesine de katkıda bulunur. D vitamininin aktif formu olan kalsitriol, bir transkripsiyon faktörü olan D vitamini reseptörünün (VDR) ligandıdır. Kalsitriol bazı etkilerini membrana bağlı bir D vitamini reseptörü veya çekirdeğin dışında etki eden VDR aracılığı ile gösterse de büyük çoğunlukla çekirdek içindeki VDR'ye bağlanarak etkisini göstermektedir. Öte yandan VDR'nin bazı eylemleri kalsitriol ligandına ihtiyaç duymaz. Kalsitriol etkilerine esas olarak çekirdek içindeki D vitamini yanıt elemanları (Vitamin D Response Elements VDRE) olarak bilinen spesifik DNA sekanslarını içeren promoterleri olan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek etki eden VDR aracılık eder. VDR neredeyse tüm çekirdekli hücrelerde eksprese edilir. İnsan/fare genomunun yaklaşık yüzde 3'ü, kalsitriolün kontrolü altındadır (14, 166).

VDR; steroid hormonları, tiroid hormonu, A vitamini ailesi metabolitleri (retinoidler) ve çeşitli kolesterol metabolitleri, safra asitleri, izoprenoidler, yağ asitleri için reseptörleri içeren geniş bir protein ailesinin (150'den fazla üye) bir üyesidir. VDR'yi

kodlayan gen, 12q13.1 kromozomu üzerinde bulunur. 8 intron ve 9 ekzon içerir. İlk ekson, birden fazla dokuya özgü transkript oluşturabilen genin promotör bölgesini barındırır. Ekson 2-3, DNA bağlanma bölgesini, ekson 6-9 ise ligand bağlanma bölgesini kodlar (13, 166, 167).

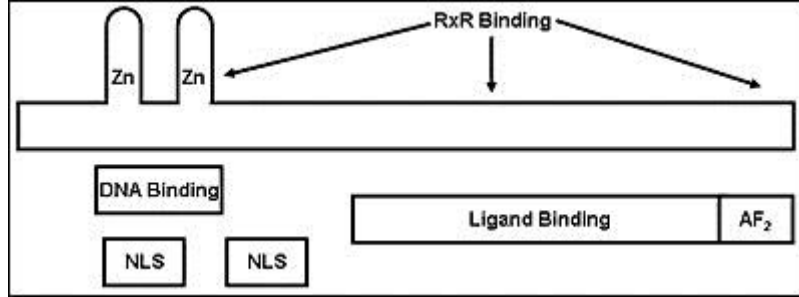
Kalsitriol VDR ile bağlanınca VDR fosforile edilir ve yüzey konformasyonunda bir değişiklik meydana gelir. Aktive olan VDR daha sonra retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimerize olur. Heterodimerizasyon işlemi, VDR-RXR kompleksinin D vitamini yanıt veren genin promoter bölgesindeki spesifik bir nükleotid dizisi olan D vitamini yanıt elemanına (VDRE) yönelik afinitesini artırır. VDR-RXR kompleksinin VDRE'ye bağlanması, koaktivatörler olarak adlandırılan bir protein kompleksini VDR-RXR kompleksine çeker. Ko-aktivatörler sayesinde ribonükleik asit (RNA) polimeraz II ile TATA kutusu aktifleşir, transkripsiyon mekanizmasının çalışmasını sağlamak için genin yapısına histon asetil transferazları (HAT) katar. Genin transkripsiyonu ile karşılık gelen mRNA'nın üretilmesi için başlatılır ve bu durum ardından ilgili protein üretimini yani translasyonu sağlar. Kalsitriol yokluğunda VDR, çekirdek ve sitoplazma üzerinde dağıtılır. RXR'nin ligand yokluğunda VDR'nin çekirdekte tutulmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (168, 169).



**Şekil 2.14.** Kalsitriol-VDR-RXR kompleksinin transkripsiyon ve translasyon işlemlerini başlatmasının şematik gösterimi (170).

VDR'ler ve diğer nükleer hormon reseptörleri arasında en çok korunan alan, DNA bağlanma alanıdır. Bu alan iki çinko parmağtan oluşur. Proksimal (N-terminal) çinko parmak, VDRE'lere DNA bağlanması için spesifiklik kazandırırken, ikinci çinko parmak ve onu takip eden bölge, VDR'nin retinoid X reseptörüne (RXR) heterodimerizasyonu için bölgelerden en az birini sağlar. Molekülün ikinci yarısı ise kalsitriolün

bağlanmasından sorumlu olan ancak aynı zamanda RXR'ye heterodimerizasyon için gerekli bölgeleri de içeren ligand bağlanma alanıdır. C-terminal ucunda ise ko-aktivatör protein komplekslerinin (Şekil 2.16. AF2 olarak gösterilen alan) bağlanma alanları bulunur (171).



Şekil 2.15. VDR'nin ayrıntılı şematik gösterimi (172).

D vitamininin üretim, taşıma, enzimatik aktivasyon, reseptörlerine bağlanma veya reseptöre karşı direnç, genomik transkripsiyon ve translasyon aşamalarının herhangi birinde disfonksiyona neden olacak metabolik veya genetik bir bozukluk D vitaminin fizyolojik etkilerinin meydana gelmesini engelleyebilir. D vitamini fonksiyonu doğru bir şekilde göstermesini engelleyecek genetik değişiklikler mutasyonlar ve polimorfizmler olarak 2'ye ayrılabilir.

Mutasyon, genomdaki protein fonksiyonunda ve fenotipik özelliklerde değişikliğe yol açabilen kalıcı ve kalıtsal bir değişiklikler olarak adlandırılmaktadır. D vitaminine ait hücresel düzeydeki mutasyonlar 3 tipte karşımıza çıkabilmektedir.

**D vitaminine bağımlı raşitizm tip IA (DVBR-1A)**, kalsitriol üretimini sağlayan 1 alfa hidroksilaz enzimini kodlayan gendeki (CYP27B1) etkisizleştirici bir mutasyona bağlı otozomal resesif bir hastalıktır. Serum kalsidiol seviyesi yüksek olmasına rağmen kalsitriol seviyesi düşüktür ve ömür boyu kalsitriol tedavisi gerektirir. Raşitizmin bir diğer formu olan D vitamininin 25-hidroksilasyonundan sorumlu olan enzimi kodlayan genin (CYP2R1) homozigot fonksiyon kaybı mutasyonları, **D vitaminine bağımlı tip 1B raşitizm (DVBR-1B)** olarak adlandırılır. Bu çok nadir görülen hastalık, kalsidiol üretimini önemli ölçüde azaltır ve klasik D vitamini eksikliğiyle karıştırılabilir. Bununla birlikte, klasik D vitamini eksikliğinin aksine, kalsitriol replasmanı tedavide etkisizdir. 25 (OH)D (kalsidiol) tedavisinin uygulanması klinik semptomlarda ve biyokimyasal anormalliklerde dramatik iyileşmelere neden olur (173).

**D vitaminine bağımlı raşitizm tip 2 (DVBR-2)** olarak adlandırılan durum ise D vitamini direncinin bir şeklidir. Otozomal resesif bir hastalık olan DVBR-2, VDR geninde N-terminalindeki veya DNA'daki amino asitleri değiştiren etkisizleştirici homozigot veya heterojen mutasyonu (**DVBR-2A**) olarak veya D vitamini reseptör proteininin C-terminal ligand bağlama alanında (**DVBR-2B**) mutasyonu olarak karşımıza çıkar. Bunun sonucunda D vitaminine karşı uç organ direncine neden olur. Serum kalsitriol düzeyi belirgin şekilde yükselmiştir (173).

Son yıllarda yeni tanımlanan **D vitaminine bağımlı raşitizm tip 3 (DVBR-3)**'te D vitamini inaktif metabolitlerine parçalayan bir P450 enzimini kodlayan CYP3A4 genindeki fonksiyon kazanma mutasyonunun, hızlandırılmış D vitamini metabolit inaktivasyonu yoluyla D vitamini eksikliğine yol açtığı düşünülmektedir (174).

Genellikle belirli bir popülasyonda  $\geq 1\%$  den fazla sıklıkla görülen genetik farklılıklar polimorfizm olarak isimlendirilir. Polimorfizmlerin büyük çoğunluğu genin intron bölgelerine denk gelmektedir ve gen aktivitesini doğrudan etkilememektedir. Ancak genomdaki egzon olarak adlandırılan düzenleyici bir bölgeye düşen polimorfizm işlevsel sonuçlara sahip olabilir. Bazı polimorfizmler ise translasyon üzerinde etkisizdir ancak yine de komşu lokalizasyondaki gende değişiklikler yoluyla gen fonksiyonu üzerinde etkili olabilir. Polimorfizmler tek nükleotid polimorfizmi, dizi tekrarları, eklemeler, silmeler ve rekombinasyonlar şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan ise tek nükleotid polimorfizmi olduğu görülmektedir. Spontan olarak gelişebilirler veya virüs, radyasyon gibi dış etkenler tarafından tetiklenmiş olabilirler (175-177).

Genetik polimorfizmlerin %90'ı tek nükleotid polimorfizmleri şeklinde ortaya çıkmaktadır. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP Single Nucleotide Polymorphism), iki farklı bireyin genomik sekanslarında tek bir nükleotidin farklı olması durumudur. Aynı lokustaki aleller arasında bir baz çifti farklılığı olarak da tanımlanabilir. SNP'lerin %1'i DNA'nın kodlama yapan bölgelerinde, geri kalanı ise protein kodlamayan bölgelerinde meydana gelir. Genomun sadece %1,5'inin protein kodladığı bilinmektedir. Kalan %85'lik kısım protein kodlamasa da transkripte edilir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile ilgili rol oynar. SNP'ler, bireyler arasındaki genetik çeşitliliğin temelini oluşturur. Hastalık yatkınlığı, ilaçlara yanıt ve diğer fenotipik özelliklerle ilişkilendirilebilir. Tıbbi araştırmalarda ve kişiselleştirilmiş tıpta önemli bir rol oynarlar. Bir SNP'nin tek başına bir hastalığa neden olması nadirdir. Birçok SNP, bir hastalığa

katkıda bulunan karmaşık bir etki ağı oluşturur. SNP'lerin etkisi, diğer genler ve çevresel faktörlerle etkileşime girer (13, 178-180).

SNP'ler kodlama veya regülatör bölgelerde değişikliğe yol açabilen veya nötral olarak adlandırılan polimorfizmler olarak görülmektedir. Kodlama Bölgelerinde değişikliğe neden olan SNP'ler proteinin amino asit dizisinde değişikliğe yol açar, proteinin fonksiyonunu etkileyebilir ve hastalığa neden olabilir. Kodlama bölgelerinde ortaya çıkan nötral SNP'ler ise proteinin amino asit dizisinde değişikliğe yol açmaz ve proteinin fonksiyonunu etkilemez. Regülatör bölgelerinde ortaya çıkan ve değişikliğe neden olan SNP'ler gen ekspresyonunun regülasyonunu etkiler. Eksprese edilen proteinin miktarında veya türünde değişikliğe yol açar. Hastalığa neden olabilir. Regülatör bölgelerde ortaya çıkan Nötral SNP'ler ise gen ekspresyonunun regülasyonunu etkilemez (13, 179).

DNA'daki SNP'lerin etkileri, SNP'nin konumuna ve türüne bağlı olarak değişir. Kodlama bölgelerindeki SNP'ler, proteinin fonksiyonunu ve hastalığa yatkınlığı etkileyebilir. Regülatör bölgelerdeki SNP'ler ise gen ekspresyonunun regülasyonunu ve hastalığa yatkınlığı etkileyebilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda herhangi bir kodlama veya regülatör bölgede yer almayan intronlarda da meydana gelen bazı VDR polimorfizmlerinin vitamin D düzeyi ve fonksiyonlarında değişikliğe yol açabileceği düşünülmektedir. Bu varyasyonların, VDR geninin 3' ucunda bulunan ve diğer çalışmalarda klinik sonuçlarla ilişkili olan yaygın SNP kümesi (Bsm I, Taq I ve Apa I) ile ilişki kurarak etki ettiğine inanılmaktadır (181).

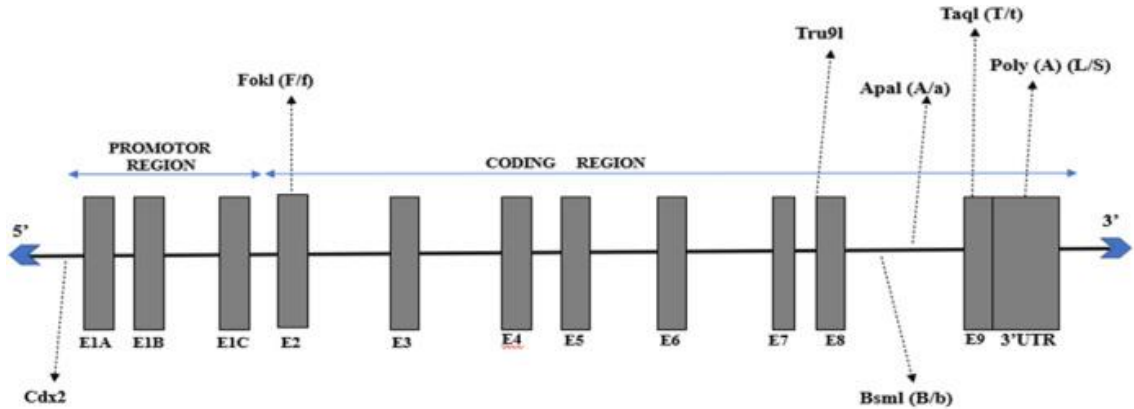
SNP'ler, D vitamini metabolizmasını genomda ortaya çıktığı yere göre farklı şekillerde etkileyebilir ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olabilir. SNP'ler, D vitamini metabolizmasındaki diğer lokuslarda meydana gelebileceği gibi VDR geninde de meydana gelebilir. VDR geni ile ilgili yaklaşık 30 polimorfizm belirlenmiştir. Son yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi ile çeşitli polimorfizmler arasında korelasyon saptanmıştır (169, 182).

Literatürde birçok VDR gen polimorfizmi tanımlanmış olmakla birlikte dört yaygın polimorfizmden bahsedilmektedir. Bunlar: Fok I (rs2228570), Taq I (rs731236), Apa I (rs7975232) ve Bsm I (rs1544410) dir. Bu polimorfizmler, DNA'nın belirli bölgelerindeki nükleotid dizilerindeki değişikliklerden kaynaklanır. VDR geninde, Fok I,

Taq I, Apa I ve Bsm I enzimlerinin tanıdığı DNA dizilerini etkileyen dört yaygın polimorfizm vardır. Fok I, Apa I, Taq I ve Bsm I, DNA'yı kesen endonükleaz enzimleridir. Bu enzimler, polimorfizm bulunan DNA'yı farklı şekilde keserler. Polimorfizmler rs kodları ile belirtilmektedir. RS kodları, genomdaki özgül tek nükleotid polimorfizmi için belirlenmiş olan referans numarasıdır. Bu numaralar, bilim insanlarının farklı çalışmalarda aynı polimorfizmi tanımlamasına yardımcı olur (13, 183).

Apa I ve Bsm I polimorfizmleri VDR geninin 3'UTR ucunda (3' untranslated region 3'UTR) ekzon 8 ile 9 arasındaki introndaki transkripsiyonun sonlanma bölgesinde bulunmaktadır, mRNA stabilitesi ve/veya protein translasyon etkinliğini düzenler. Fok I, ekzon 2'de translasyon başlangıç kodunun yakınında bulunmaktadır. Taq I ise ekzon 9'da bulunmaktadır (13).

Fok I polimorfizmi, sitozin/timin ( C/T) arasında, Apa I adenin/sitozin (A/C) arasında, Bsm adenin/guanin (A/G) arasında, Taq I timin/sitozin ( T/C) arasında yer değişikliğine sebep olarak etki gösterirler. Bir gendeki iki veya daha fazla polimorfizmin, rastgele kombinasyondan beklenenden daha sık veya daha az birlikte görülmesi durumuna bağlantı dengesizliği adı verilir. Apa I, Taq I ve Bsm I polimorfizmleri arasında güçlü bir bağlantı dengesizliği vardır (184).



**Şekil 2.16.** VDR gen polimorfizmlerinin şematik gösterimi (185).

Haplotip, bir kromozom üzerinde bulunan ve birlikte kalıtılan alellerinkombinasyonudur. Bu aleller, tek bir lokus (gen) veya birden fazla lokusu kapsayabilir. Haplotipler, rekombinasyon adı verilen bir işlemle kromozomlar arasındaki gen alışverişi sonucu oluşur. Bağlantı dengesizliği içeren polimorfizmlerde haplotip blok boyutu 5-50 kilobayt (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. Günümüzde gelişmekte olan teknolojiler sayesinde insan genotipinin haplotip haritasını belgelemek için yapılan faydalı çalışmalar mevcuttur. Haplotip haritalama, bir genomdaki haplotiplerin konumunu ve sıklığını belirlemeye ve bir popülasyondaki genetik varyasyonları ve hastalıklarla olan ilişkilerini daha iyi anlamamızı sağlar (186).

SNP'ler D vitamini metabolizmasında görevli herhangi bir enzimi üreten genin lokasyonunda veya VDR genlerinde karşımıza çıkabilmektedir.

2010 yılında yayınlanan SNP polimorfizmleri ile düşük 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları arasındaki ilişkinin sistematik bir incelemesinde D vitamini metabolitlerini kanda taşıyan serum D vitamini bağlayıcı proteini (VDBP) kodlayan genlerde, karaciğerde D vitamini hidroksilasyonundan sorumlu sitokrom P450 enzimlerinden bazı CYP enzimlerini kodlayan genlerde ve son olarak VDR gen lokasyonlarında yaygın polimorfizmler tanımlamıştır (187).

2010 yılında Wang ve ark. tarafından, D vitamini eksikliği ile ilgili genom çapındaki ilişkilendirme çalışmalarının yapılan bir meta analizde, Vitamin D metabolizmasındaki kolesterol sentezi, taşıma ve hidroksilasyon aşamalarıyla ilişkili 3 lokusta 3 ayrı polimorfizm tanımlamış ve bu polimorfizmleri taşıyan bireylerin D vitamini eksikliği riskinin arttığı gözlenmiştir (188).

2012 yılında Levin ve ark. tarafından, D vitamini metabolizmasındaki genetik varyantların düşük serum 25(OH)D seviyeleriyle arasındaki ilişkilerin araştırıldığı bir meta analizde, VDR genindeki yeni 2 anlamlı polimorfizm tanımlanmıştır. (rs7968585 ve rs2239179) Bu çalışmada izlenen rs7968585 polimorfizminin ise BsmI, Taq I ve ApaI ile bağlantı dengesizliği içinde olduğu saptanmıştır (182).

2005 yılında Tajouri ve ark. tarafından Avusturalya toplumunda multiple skleroz (MS) ile VDR gen polimorfizminin ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada, Fok I, Apa I ve Taq I polimorfizmlerinin; 2023 yılında Bulan ve ark. tarafından Türk toplumunda MS ile VDR gen polimorfizminin ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada ise Fok I ve Taq I polimorfizmlerinin MS ile ilişkili olduğu görülmüştür (189, 190).

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve VDR polimorfizmlerinden Bsm

I, Taq I ve Apa I; Parkinson hastalığı ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve Fok I polimorfizmi arasındaki ilişkilerde pozitif korelasyon saptanmıştır (22, 24).

2018 yılında Ezhilarasi ve ark. tarafından, VDR gen polimorfizmi Bsm I'nın Tip II diyabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, Bsm I polimorfizminin diyabetik nöropati ile ilişkili olduğu bulunmuştur (19).

Yapılan bazı çalışmalarda ise düşük D vitamini konsantrasyonları ile diabetik periferik nöropati ve karpal tünel sendromun arasında kuvvetli ilişki bulunmuş; D vitamini takviyeleriyle semptomların hafiflediği saptanmıştır (20, 21).

D vitaminin geniş bir aktivite spektrumuna sahip olması ve aynı zamanda oksidatif stresi azalttığı, sinirsel hasarı önleyebildiği, sinir büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığı, sinir demiyelinizasyonunu azaltabildiği ve aksonal rejenerasyonu iyileştirebilen güçlü bir nörotransmitter indükleyicisi olduğuna dair bulguların elde edilmesi bizde KTS ile D vitamini arasındaki ilişkinin bu yönüyle incelenmesi fikrini oluşturdu. Bu çalışma ile literatürde daha önce incelenmemiş olan, KTS'de vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmlerinden Bsm I ile Apa I arasında bir ilişki olup olmadığı incelenecektir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

KTS tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında D vitamini düzeyi, Bsm I (rs 1544410) ve Apa I (rs 7975232) 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 Eylül 2023 ile Mart 2024 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 42 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan 42 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,
- Semptomlar başladıktan sonraki süreçte osteoporoz ilacı veya kalsiyum-D vitamini takviyesi ile tedavi edilenler
- Eşlik eden nörolojik hastalık (örn. polinöropati, multipl skleroz, inme gibi) varlığı
- Eşlik eden karpal tünel sendromu ve/veya servikal radikülopati

- Özgeçmişlerinde diabetes mellitus, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, inflamatuvar tiroidit, malignite, inflamatuvar artrit, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği gibi hastalıklardan en az birinin varlığı,
- Kadın hastalar için gebelik durumunun varlığı,
- Üst ekstremitelerde travma veya cerrahi öyküsünün varlığı olarak belirlendi.
- KTS semptomlarına rağmen negatif elektrofizyolojik teste sahip olanlar

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 vitamin D düzeyinin belirlenmesi için tüm katılımcılardan 2 mililitre (ml) venöz kan örneği biyokimya tüplerine alındı. VDR gen polimorfizmlerini belirleyebilmek için ise tüm katılımcılardan 2 ml venöz kan örneği Edta'lı tüplere alındı. Alınan örnekler +4°C'de buzdolabında muhafaza edildi. Hastalardan venöz kan örnekleri elektrofizyolojik incelemenin yapıldığı gün, sağlıklı kontrollerden ise çalışmanın yapıldığı aylarda alındı.

### 3.1.3. Güç Analizi

Yapılacak çalışma kapsamında G\*Power 3.1 programı kullanılarak incelenecek olan sağlıklı kontroller ve KTS'li hastalarda D vitamini düzeyi ve reseptör gen polimorfizmini karşılaştırmak amacıyla I. Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, etki büyüklüğü 0.62 (büyük etki) ve alternatif hipotez (H1) iki yönlü iken iki bağımsız örneklem t testi kullanılarak uygulanan teorik güç analizi işlemine göre anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her bir grupta 42 hasta olmak üzere toplamda 84 hasta olmalıdır (191).

### 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 mikro litre (µl) – Eppendorf)
- Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) cihazı (Roche, Light Cycler 2.0)
- Ultra yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı (Thermo Fisher UltiMate 3000)
- Tandem spektrometri ölçümü için TSQ Quantum Access Max (Thermo Fisher)

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)
- ClinMass kiti

### 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, orta-ağır ve şiddetli şeklinde olmak üzere 4 gruba ayrıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı kontrollerden alınan venöz kan örnekleri, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde çalışıldı. İlk olarak periferik kanlar biyokimya tüplerine alındı ardından biyokimya laboratuvarında Vitamin D düzeyleri çalışıldı. Ardından yine katılımcıların periferik kanlarından DNA izolasyonu yapıldı, bir sonraki aşamada izole edilen DNA'lara polimeraz zincir reaksiyonu uygulanarak hasta ve kontrol gruplarında VDR gen polimorfizmlerinden Bsm I ve Apa I'nın genomik yapısı belirlendi.

Hasta ve kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri, Fok I ve Taq I polimorfizmleri ve polimorfik bölgelerdeki alel frekansı açısından farklılık olup olmadığı analiz edildi. Ek olarak KTS şiddeti ile Vitamin D düzeyi, 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 elektrofizyolojik sınıflaması için Gu ve arkadaşlarının yaptığı sınıflamadan yararlanılmıştır. KTS, elektrofizyolojik verilere göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

- **Evre 1:** Normal bulgular
- **Evre 2 (Hafif):** Dirsek proksimalinde ulnar hız yavaşlamış fakat normal sınırlarda DSAP yanıtı
- **Evre 3 (Orta):** Dirsek proksimalinde ulnar hız yavaşlamış ve azalmış DSAP yanıtı

- **Evre 4** (Orta-Ağır): 5. Parmakta DSAP yokluğu ve dirsek boyunca motor hızlarda düşüklük
- **Evre 5** (Ağır): Hİpotenar kaslarda DSAP ve BKAP yanıtı yokluğu

### 3.2.3. Serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin belirlenmesi

Serum 25-hidroksivitamin D 25(OH)D düzeyi (serum kalsidiol düzeyi), D vitamini düzeyini tanımlamak için kabul edilen yöntem olduğundan, 25(OH)D düzeyi ölçümü için hasta ve sağlıklı bireylerden alınan 2 cc periferik venöz kan serum ayırıcı jelli biyokimya tüplerine (SST-Serum Separator Tube) alındı. Numuneler laboratuvara ışık görmeyecek şekilde taşındı. Ölçüm yöntemi olarak bu çalışmada altın standart olan sıvı kromatografi (LC-Liquid Chromatography) tandem kütle spektrometresi olarak adlandırılan mass spektrometrisi (MS/MS) kullanıldı. LC olarak Thermo Fisher marka, ultra yüksek performanslı sıvı kromatografi cihazı olan UltiMate 3000 kullanıldı. MS/MS olarak ise yine Thermo Fisher marka TSQ Quantum Access Max kullanıldı. Ölçümlerde ClinMass kitleri kullanıldı (Katalog No: MS7100). Alt kuantifikasyon limiti vitamin D2 için 1.4 µg/L ve vitamin D3 için 2.3 µg/L olarak belirtildi. Analiz içi presizyon değeri vitamin D2 için ortalama 6,8 µg/L’de %3,9 ve vitamin D3 için ortalama 4,7 µg/L’de %3,3 olarak belirlendi. Analizler arası presizyon değeri ise vitamin D2 için ortalama 7,6 µg/L’de %4,3 ve vitamin D3 için ortalama 6,6 µg/L’de %4,2 idi (192, 193).

D vitamini düzeyi, Ulusal Osteoporoz Derneği kılavuzuna göre şu şekilde sınıflandırılmıştır : D vitamini eksikliği 25(OH)D:  $\leq 12$  ng/ml, D vitamini yetersizliği 25(OH)D: 12– 20 ng/ml ve D vitamini yeterliliği 25(OH)D:  $>20$  ng/ml. Bu ölçüm değerleri baz alındı ve yeterli serum kalsidiol değeri 20 ng/ml sınır olarak belirlenmiştir.

### 3.2.4. Polimorfizmlerin Belirlenmesi

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

#### 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:

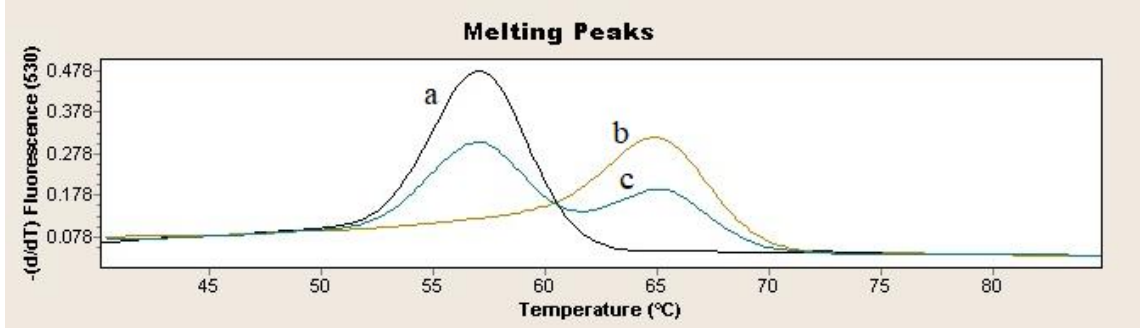
1. Ekstraksiyon yapılacak örnek sayısı kadar 1.5 ml'lik ependorf tüpleri hazırlanarak numaralandırılır.
2. EDTA'lı tüplerdeki venöz kan örneklerinin her birinden tek tek 200 µl alınır ve numaralandırılan ependorf tüplerine eklenir.
3. Aynı ependorf tüplerine 200 µl bağlayıcı tampon ve 40 µl proteinaz 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.

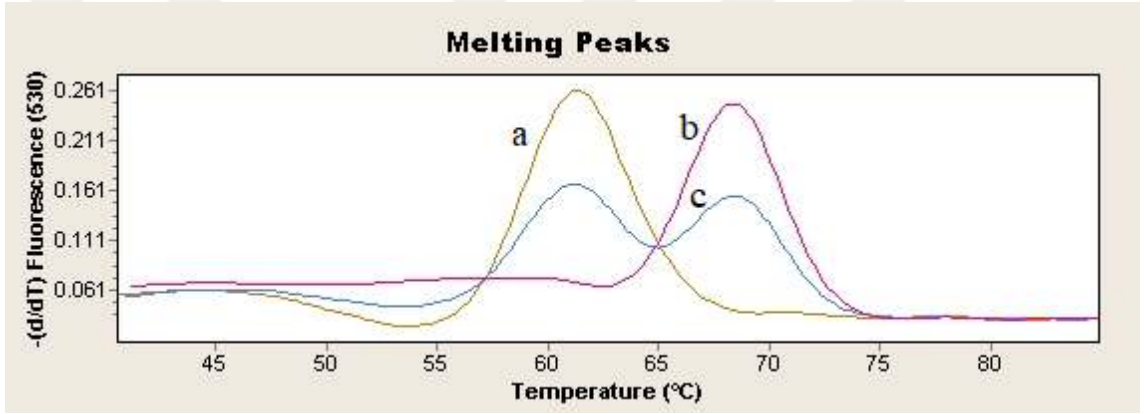
### **Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu**

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (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<sub>m</sub>) 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 adenin-guanin-sitozin miktarları 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 Bsm I (rs15444410) (A/G) erime eğrisi analizinin şematik gösterimi. Erime noktası ( $T_m$ ), A aleli için 58.55°C ve G aleli için 66.30 °C dir. Grafikte bulunan erime eğrilerinden a, homozigot A (A/A); b, homozigot G (G/G) ve c ise heterozigot (A/G) genotipli bireyi göstermektedir.



**Şekil 3.2.** VDR Apa I (rs7975232) (C/A) erime eğrisi analizinin şematik gösterimi. Erime noktası ( $T_m$ ), C aleli için 62,76°C ve A aleli için 69.89 °C dir. Grafikte bulunan erime eğrilerinden a, homozigot C (C/C); b, homozigot A (A/A) ve c ise heterozigot (C/A) genotipli bireyi göstermektedir.

### Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Koşulları

Polimorfizmlerin belirlenebilmesi için, bir çift primer ve floresan işaretli prob kullanılarak hedef gen bölgesi artırıldı. Bu aşamada LightSNIP Bsm I (rs 1544410) (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany), LightSNIP Apa I (rs 7975232) (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 H<sub>2</sub>O ve 1.6 µl MgCl<sub>2</sub> 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**

Çalışma kapsamında toplanan hasta verileri IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for MacOS 29.0 (IBM Corp., Armonk, NY) paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için sıklık ve yüzde, sürekli veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum tanımlayıcı değer olarak verildi. Değişkenlerin normallik sınaması Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda, iki grup için “Mann Whitney U-Testi”, ikiden fazla grup için “Kruskal Wallis H-Testi” ve kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında da “Ki-Kare veya Fisher’s Exact Testi” kullanıldı. Sonuçlar, p değerinin 0.05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.4. Etik Kurul Onayı ve Proje Desteği**

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.09.2023 tarihinde 2023/60 karar numarası ile onaylanmış olup, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafınca desteklenmiştir (Proje Kodu: TTU-2023-3368).

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya 42 KTS tanılı hasta ve 42 sağlıklı kontrol olmak üzere, toplam 84 kişi dahil edildi. Hasta grubunun 25'i kadın (%59,5) 17'si ise erkekti (%40,5). Kontrol grubu ise 29 kadın (%69,0) ve 13 erkekten (%31,0) oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p=0,495$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Cinsiyete Göre Grupların Karşılaştırılması

| Cinsiyet | KTS Grubu (n) (%) | Kontrol Grubu (n) (%) | $\chi^2$ değeri | p değeri |
|----------|-------------------|-----------------------|-----------------|----------|
| Kadın    | 25 (%59,5)        | 29 (%69,0)            | 0,467           | 0,495    |
| Erkek    | 17 (%40,5)        | 13 (%31,0)            |                 |          |

n; sayı, %; yüzde.

Hasta grubunda minimum yaş 19, maksimum 71, yaş ortalaması  $47 \pm 13,7$  şeklindeydi. Sağlıklı kontrol grubunda ise minimum yaş 21, maksimum yaş 88, yaş ortalaması  $45 \pm 19,3$  olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p=0,383$ ) (Tablo 4.2). Hasta grubunun D vitamini düzeyleri 1-41 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyleri 12,3 ng/ml idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise vitamin D düzeyleri 12-53 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyi 28,5 ng/ml bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3). Sağlıklı kontrol grubunun vitamin D düzeyi hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.2.** Yaşa Göre Grupların Karşılaştırılması

| Gruplar       | Ort $\pm$ SS  | M (Min - Max) | p Değeri |
|---------------|---------------|---------------|----------|
| KTS Grubu     | $47 \pm 13,7$ | 50 (19-71)    | 0,383    |
| Kontrol Grubu | $45 \pm 19,3$ | 39 (21-88)    |          |

Ort; Ortalama, SS; standart sapma, M; Medyan, Mann Whitney U testi ile test edilmiştir.

**Tablo 4.3.** Vitamin D Düzeylerine Göre Grupların Karşılaştırılması

| Gruplar       | Ort $\pm$ SS    | M (Min - Max)    | p Değeri |
|---------------|-----------------|------------------|----------|
| KTS Grubu     | 12,3 $\pm$ 7,9  | 11,0 (1,0-41,0)  | <0,001   |
| Kontrol Grubu | 28,5 $\pm$ 11,2 | 26,5 (12,0-53,0) |          |

Ort; Ortalama, SS; standart sapma, M; Medyan, Mann Whitney U testi ile test edilmiştir.

Hasta grubunda hastalık şiddetlerine göre vitamin D düzeylerinin dağılımı Tablo 4.4' te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde; hafif şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 2-41 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyleri 13,1 ng/ml idi. Benzer şekilde orta şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 2-20 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyi 10,1 ng/ml, orta-ağır şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 5-25 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyleri 14,1 ng/ml ve ağır şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 1-18 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyleri 8,3 ng/ml saptanmış olup hastalık şiddetleri arasında vitamin D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,521).

Sağlıklı kontrol grubu ile KTS tanılı hastaların kendi içinde cinsiyet dağılımlarına göre vitamin D düzeylerinin dağılımı Tablo 4.5'te yer almaktadır. Tablo incelendiğinde her grupta cinsiyet gruplarına göre vitamin D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir (KTS grubu p=0,959; Kontrol grubu p=0,167). Kontrol grubunda kadınların vitamin D düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunurken, KTS grubunda erkeklerin vitamin D düzeyleri kadınlardan daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.4.** KTS Tanılı Hastaların Vitamin D Düzeylerine Göre Hastalık Şiddetlerinin Karşılaştırılması

| Hastalık Şiddeti | Ort $\pm$ SS   | M (Min - Max)   | p Değeri |
|------------------|----------------|-----------------|----------|
| Hafif            | 13,1 $\pm$ 9,0 | 11,0 (2,0-41,0) | 0,521    |
| Orta             | 10,1 $\pm$ 5,4 | 11,0 (2,0-20,0) |          |
| Orta-Ağır        | 14,1 $\pm$ 7,0 | 12,5 (5,0-25,0) |          |
| Ağır             | 8,3 $\pm$ 8,7  | 6,0 (1,0-18,0)  |          |

Ort; Ortalama, SS; standart sapma, M; Medyan, Kruskal Wallis H testi ile test edilmiştir.

**Tablo 4.5.** Grup İçinde Vitamin D Düzeylerine Göre Cinsiyetlerin Karşılaştırılması

| Gruplar | Cinsiyet | Ort $\pm$ SS    | M (Min - Max)    | p Değeri |
|---------|----------|-----------------|------------------|----------|
| KTS     | Kadın    | 11,9 $\pm$ 7,0  | 11,0 (1,0-25,0)  | 0,959    |
|         | Erkek    | 12,9 $\pm$ 9,4  | 11,0 (2,0-41,0)  |          |
| Kontrol | Kadın    | 30,3 $\pm$ 12,5 | 28,0 (12,0-53,0) | 0,167    |
|         | Erkek    | 24,4 $\pm$ 6,3  | 25,0 (14,0-39,0) |          |

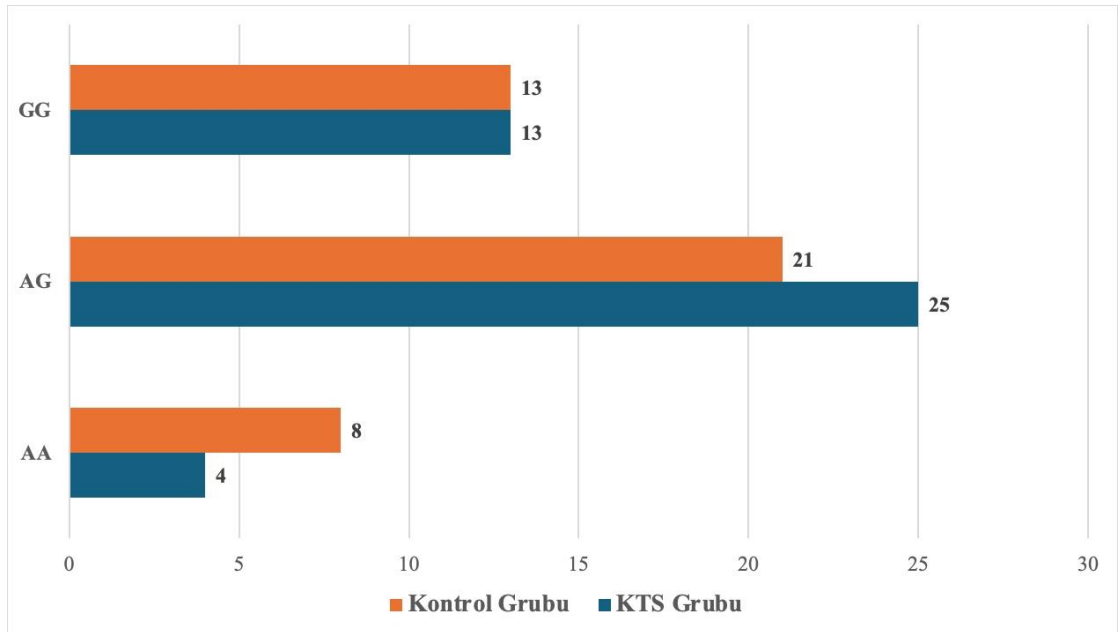
Ort; Ortalama, SS; standart sapma, M; Medyan, Mann Whitney U testi ile test edilmiştir.

#### 4.2. BSM I Polimorfizmi ile İlgili Bulgular

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

##### 4.2.1. BSM 1 Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Genotiplendirme neticesinde BSM I polimorfizmi için; hasta grubunda 4 hastanın (%9,5) AA genotipinde, 25 hastanın (%59,5) AG genotipinde, 13 hastanın (%31,0) GG genotipinde olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 8 kişinin (%19,0) AA genotipinde, 21 kişinin (%50,0) AG genotipinde, 13 kişinin (%31,0) GG genotipinde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** BSM I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, BSM I polimorfizminin AA, AG ve GG genotipleri açısından karşılaştırıldı ve iki grup arasında herhangi bir genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,363>0,05$ ) (Tablo 4.6).

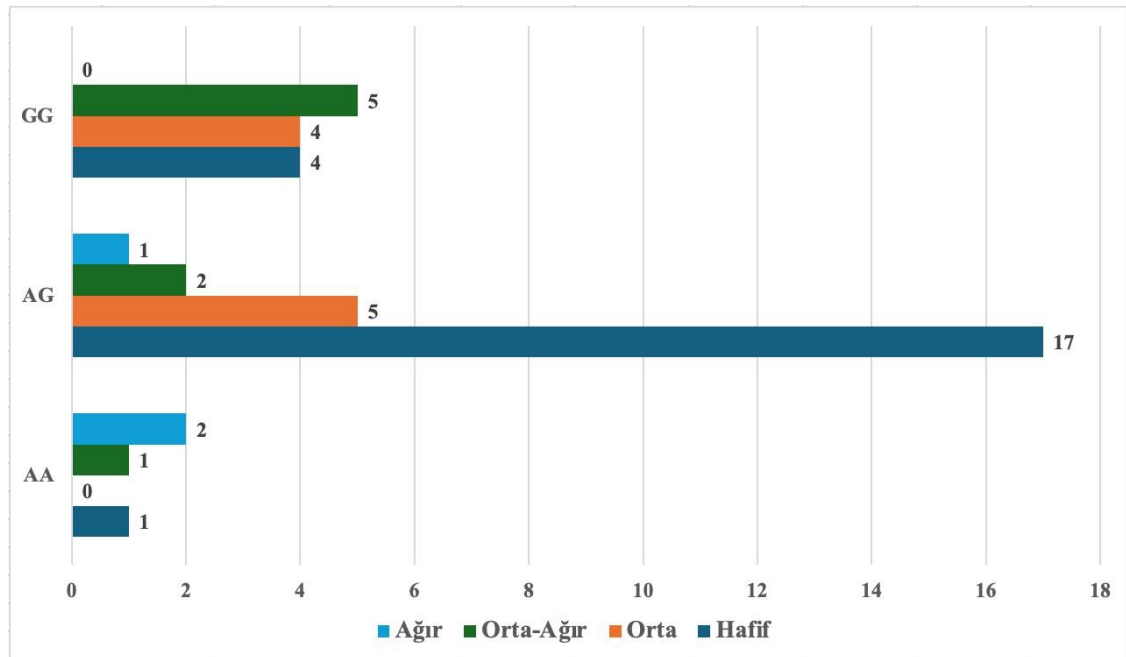
**Tablo 4.6.** BSM I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

| BSM I | KTS (n) (%) | Kontrol (n) (%) | $\chi^2$ değeri | p değeri |
|-------|-------------|-----------------|-----------------|----------|
| AA    | 4 (%9,5)    | 8 (%19,0)       | 1,681           | 0,431    |
| AG    | 25 (%59,5)  | 21 (%50,0)      |                 |          |
| GG    | 13 (%31,0)  | 13 (%31,0)      |                 |          |

n; sayı, %; yüzde. AA: adenin-adenin, AG: adenin-guanin, GG: guanin-guanin.

#### 4.2.2. BSM I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre BSM I polimorfizminin AA, AG ve GG genotiplerinin dağılımı belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.2). KTS şiddetiyle BSM I polimorfizminin genotipleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görüldü ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.7). Hastalık şiddeti hafif ve orta olanlarda AG genotipinin, orta-ağır olanların GG genotipinin ve ağır olan hastaların ise AA genotipinin daha yüksek olduğu görülmüştür.



**Şekil 4.2.** BSM I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı

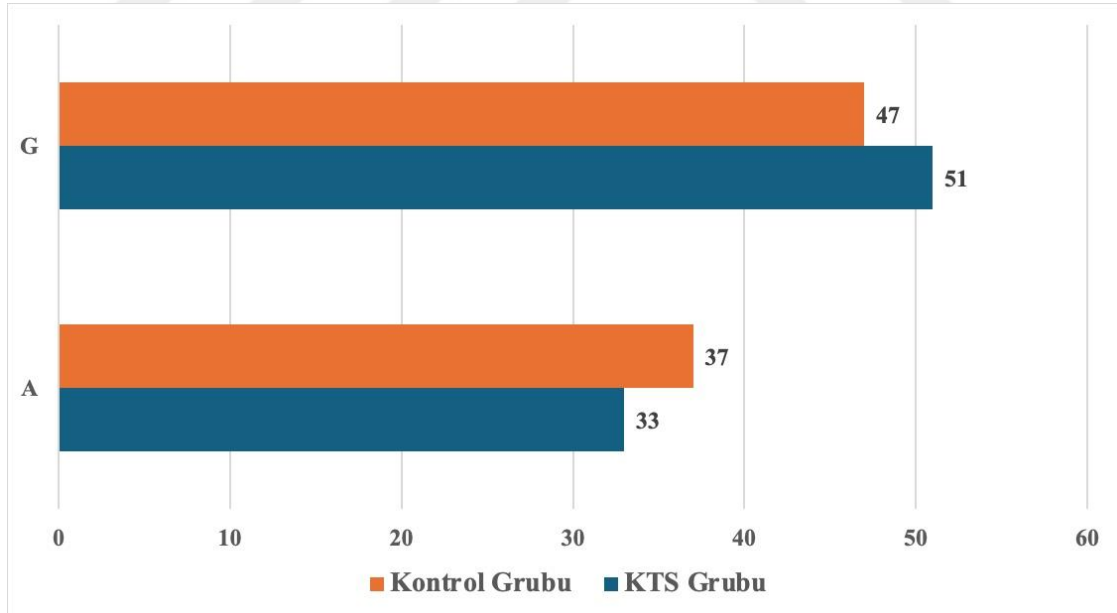
**Tablo 4.7.** BSM I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması

| BSM I | Karpal Tünel Sendromu Şiddeti |              |                   |              | x <sup>2</sup> değeri | p değeri |
|-------|-------------------------------|--------------|-------------------|--------------|-----------------------|----------|
|       | Hafif (n) (%)                 | Orta (n) (%) | Orta-Ağır (n) (%) | Ağır (n) (%) |                       |          |
| AA    | 1 (%4,5)                      | 0 (%0,0)     | 1 (%12,5)         | 2 (%66,7)    | 20,115                | 0,003    |
| AG    | 17 (%77,3)                    | 5 (%55,6)    | 2 (%25,0)         | 1 (%33,3)    |                       |          |
| GG    | 4 (%18,2)                     | 4 (%44,4)    | 5 (%62,5)         | 0 (%0,0)     |                       |          |

n; sayı, %; yüzde. AA: adenin-adenin, AG: adenin-guanin, GG: guanin-guanin.

#### 4.2.3. BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.3). Gruplar arasında A veya G alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,531>0,05$ ) (Tablo 4.8).



**Şekil 4.3.** BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam sayısının KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

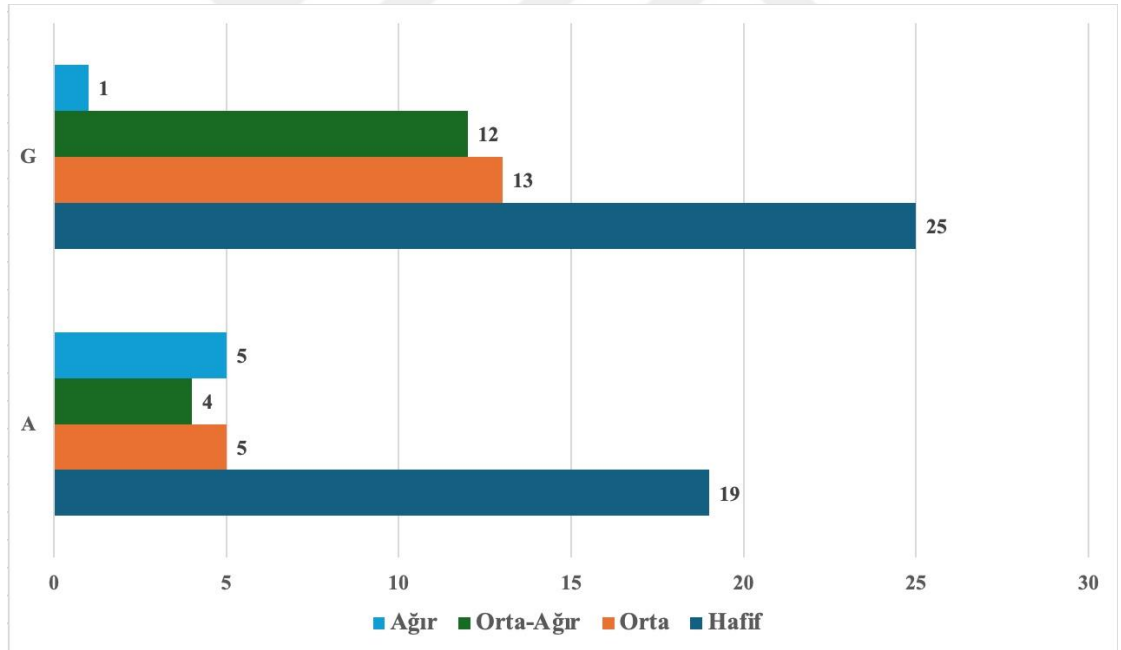
**Tablo 4.8.** BSM I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

| Alel | KTS (n) (%) | Kontrol (n) (%) | $\chi^2$ değeri | p değeri |
|------|-------------|-----------------|-----------------|----------|
| A    | 33 (%39,3)  | 37 (%44,0)      | 0,392           | 0,531    |
| G    | 51 (%60,7)  | 47 (%56,0)      |                 |          |

n; sayı, %; yüzde. A: Adenin, G: Guanin.

#### 4.2.4. BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.4). KTS şiddetiyle A veya G alel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ( $p=0,057>0,05$ ) (Tablo 4.9).



**Şekil 4.4.** BSM I polimorfizmi A ve G alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı

**Tablo 4.9.** BSM I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

| Alel     | Karpal Tünel Sendromu Şiddeti |                 |                      |                 | x <sup>2</sup><br>değeri | p<br>değeri |
|----------|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
|          | Hafif (n)<br>(%)              | Orta (n)<br>(%) | Orta-Ağır<br>(n) (%) | Ağır<br>(n) (%) |                          |             |
| <b>A</b> | 19 (%43,2)                    | 5 (%27,8)       | 4 (%25,0)            | 5 (%83,3)       | 7,529                    | 0,057       |
| <b>G</b> | 25 (%56,8)                    | 13 (%72,2)      | 12 (%75,0)           | 1 (%16,7)       |                          |             |

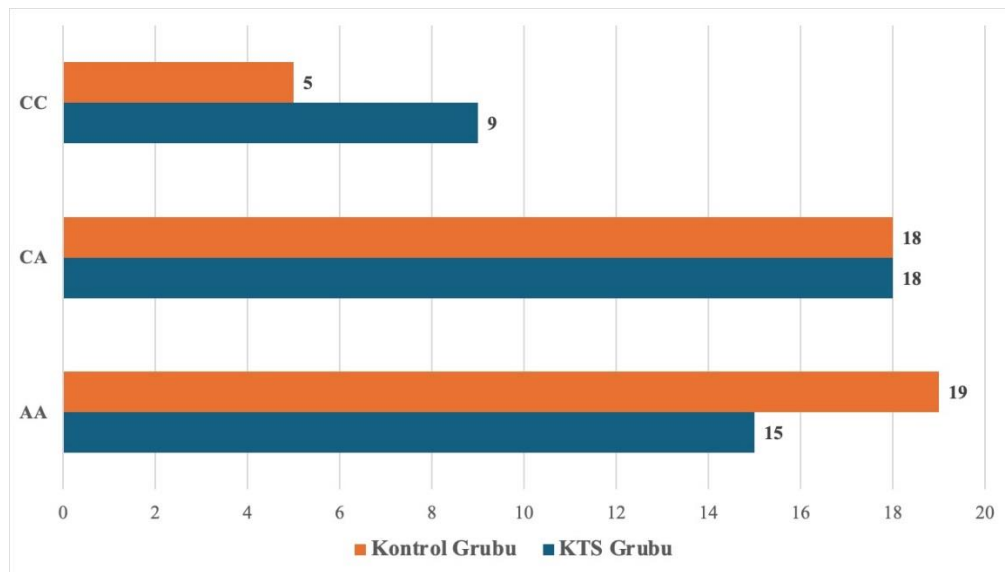
n; sayı, %; yüzde. A: Adenin, G: Guanin.

#### 4.3. APA I Polimorfizmi İle İlgili Bulgular

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

##### 4.3.1. APA I Genotiplerinin KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Yapılan genotiplendirmeler neticesinde APA I polimorfizmi için; hasta grubunda 15 hastanın (35,7%) AA genotipinde, 18 hastanın (42,9%) CA genotipinde, 9 hastanın (21,4%) CC genotipinde olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 19 kişinin (45,2%) AA genotipinde, 18 kişinin (42,9%) CA genotipinde, 5 kişinin (11,9%) CC genotipinde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** APA I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollere göre dağılımı

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, APA I polimorfizminin AA, CA ve CC genotipleri açısından karşılaştırıldı ve her iki grup arasında herhangi bir genotip açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,446>0,05$ ) (Tablo 4.10).

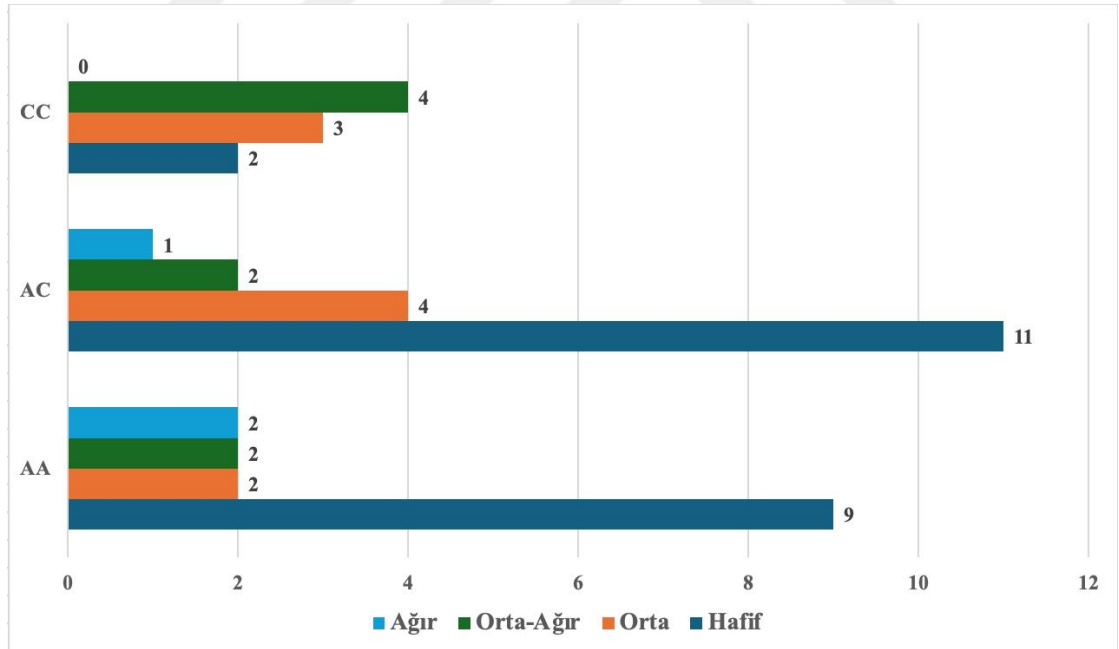
**Tablo 4.10.** APA I genotiplerinin KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

| APA I | KTS (n) (%) | Kontrol (n) (%) | $\chi^2$ değeri | p değeri |
|-------|-------------|-----------------|-----------------|----------|
| AA    | 15 (%35,7)  | 19 (%45,2)      | 1,613           | 0,446    |
| CA    | 18 (%42,9)  | 18 (%42,9)      |                 |          |
| CC    | 9 (%21,4)   | 5 (%11,9)       |                 |          |

n; sayı, %; yüzde. AA: adenin-adenin, CA: sitozin-adenin, CC: sitozin-sitozin.

#### 4.3.2. APA I Genotiplerinin KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre APA I polimorfizminin AA, CA ve CC genotiplerinin dağılımı belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.6). KTS şiddetiyle APA I polimorfizminin genotipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ( $p=0,206>0,05$ ) (Tablo 4.11).



**Şekil 4.6.** APA I genotiplerinin KTS şiddetine göre dağılımı

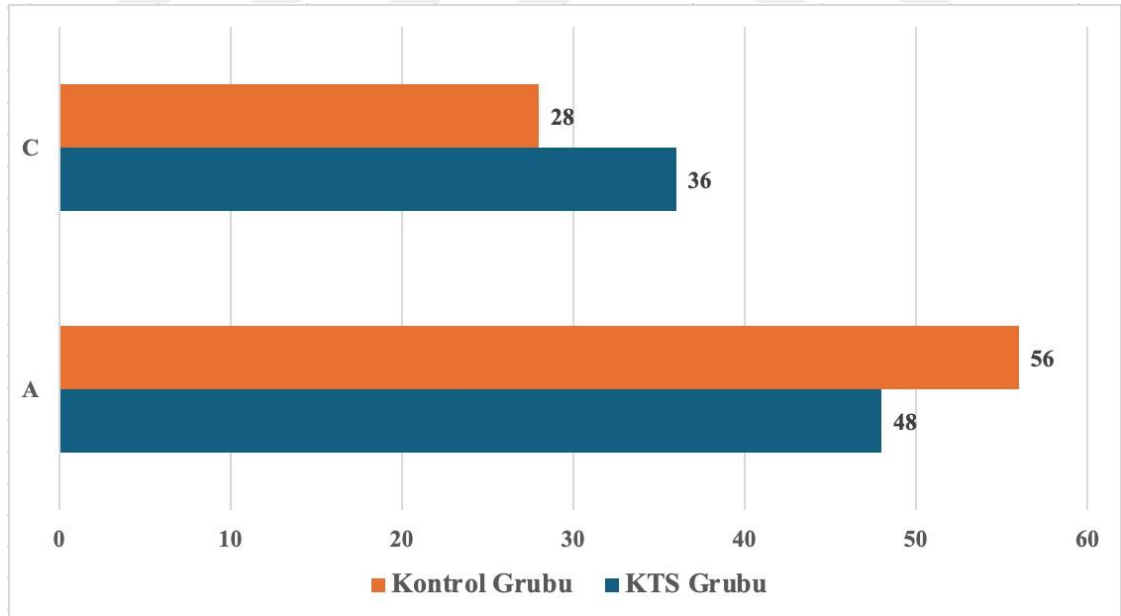
**Tablo 4.11.** APA I genotiplerinin KTS şiddetine göre gruplarla karşılaştırılması

| APA I | Karpal Tünel Sendromu Şiddeti |                 |                      |                 | x <sup>2</sup><br>değeri | p<br>değeri |
|-------|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
|       | Hafif (n)<br>(%)              | Orta (n)<br>(%) | Orta-Ağır<br>(n) (%) | Ağır (n)<br>(%) |                          |             |
| AA    | 9 (%40,9)                     | 2 (%22,2)       | 2 (%25,0)            | 2 (%66,7)       | 8,461                    | 0,206       |
| AC    | 11 (%50,0)                    | 4 (%44,4)       | 2 (%25,0)            | 1 (%33,3)       |                          |             |
| CC    | 2 (%9,1)                      | 3 (%33,3)       | 4 (%50,0)            | 0 (%0,0)        |                          |             |

n; sayı, %; yüzde. AA: adenin-adenin, CA: sitozin-adenin, CC: sitozin-sitozin.

#### 4.3.3. APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS ve Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarında APA I polimorfizmi A ve C alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.7). Gruplar arasında A veya C alel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ( $p=0,204>0,05$ ) (Tablo 4.12).



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

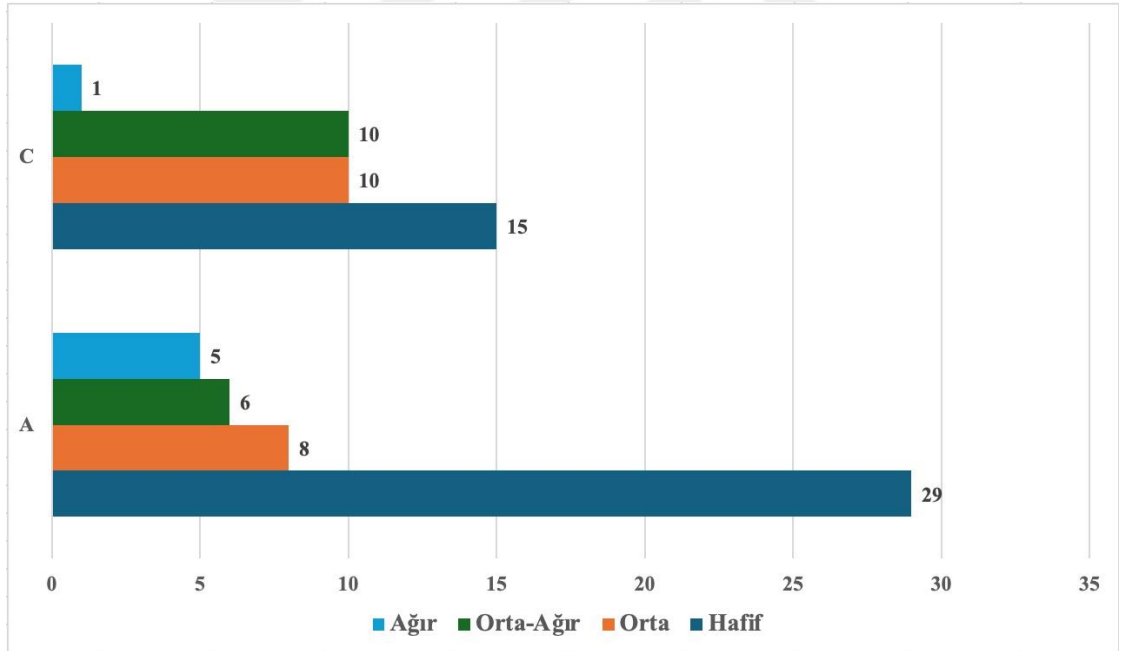
**Tablo 4.12.** APA I polimorfizminin alel frekanslarının KTS ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

| Alel | KTS (n) (%) | Kontrol (n) (%) | $\chi^2$ değeri | p değeri |
|------|-------------|-----------------|-----------------|----------|
| A    | 48 (%57,1)  | 56 (%66,7)      | 1,615           | 0,204    |
| C    | 36 (%42,9)  | 28 (%33,3)      |                 |          |

n; sayı, %; yüzde. A: Adenin, C: Sitozin.

#### 4.3.4. APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

Hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre APA I polimorfizmi A ve C alellerinin toplam görülme sayıları belirlendi ve gruplar karşılaştırıldı (Şekil 4.8). KTS şiddetiyle A veya C alel frekansı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ( $p=0,080>0,05$ ) (Tablo 4.13).



**Şekil 4.8.** APA I polimorfizmi T ve C alellerinin toplam sayısının KTS şiddetine göre dağılımı

**Tablo 4.13.** APA I Polimorfizminin Alel Frekanslarının KTS Şiddetine Göre Gruplarla Karşılaştırılması

| Alel     | Karpal Tünel Sendromu Şiddeti |                 |                      |                 | x <sup>2</sup><br>değeri | p<br>değeri |
|----------|-------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|-------------|
|          | Hafif (n)<br>(%)              | Orta (n)<br>(%) | Orta-Ağır<br>(n) (%) | Ağır<br>(n) (%) |                          |             |
| <b>A</b> | 29 (%65,9)                    | 8 (%44,4)       | 6 (%37,5)            | 5 (%83,3)       | 6,767                    | 0,080       |
| <b>C</b> | 15 (%34,1)                    | 10 (%55,6)      | 10 (%62,5)           | 1 (%16,7)       |                          |             |

n; sayı, %; yüzde. A: Adenin, C: Sitozin.

## 5. TARTIŞMA

Kübital tünel sendromu (KTS); ulnar sinirin kompresyon, traksiyon ve sürtünme kombinasyonundan kaynaklanan dirsek seviyesinde tuzaklanması sonucunda ortaya çıkan semptomlarla karakterize nöropatisidir. Karpal tünel sendromundan sonra en sık görülen ikinci periferik sinir tuzak nöropatisidir (1-3).

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun %5,9 kadarının, karpal tünel sendromu olan bireylerin ise %6,8'inin KTS semptomlarına sahip olduğu tahmin etmektedir. KTS'li hastaların ortalama yaşı 46 olarak değerlendirilmektedir. Siyah ve beyaz bireyler karşılaştırıldığında ise beyaz bireylerin KTS geliştirme olasılığı %74 daha yüksektir (4).

KTS için literatürde yayınlanan çalışmalarda; sigara, OSAS, diyabet, fiziksel zorlu hareketler, tiroid hastalığı, soğuğa maruz kalma, yaş, erkek cinsiyet gibi birçok risk faktörü tanımlanmaktadır (5-8).

En sık görülen 2. Periferik sinir tuzak nöropatisi olan KTS teşhis ve tedavi edilmezse ilerleyici kas defisitlerine neden olduğu bilinmektedir ve tedavisinin geciktirilmeden yapılması gerekmektedir. Bu nedenle KTS oluşumunu artırabilecek veya semptomların başlangıcından sonra seyrini etkileyecek durumların ortaya çıkarılması hastalığın hem progresyonunun engellenmesi hem de yeni tedavi hedeflerinin ortaya çıkarılması açısından önemlidir.

D vitamini; endokrin sistemi, kemik metabolizması, immün regülasyonu, hücre çoğalması ve farklılaşmasının düzenlenmesi dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır (13). D vitaminin aktif formu olan kalsitriol, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlerine bağlanarak bir dizi transkripsiyon faktörlerinin aktifleşmesine neden olur. Yapılan çalışmalar neticesinde insan vücudundaki tüm hücreler Vitamin D Reseptörünü (VDR) eksprese ettiği görülmüştür (14). Aynı zamanda D vitamininin oksidatif stresi azalttığını, sinirsel hasarı önleyebildiğini, sinir büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığını, sinir demiyelinizasyonunu azaltabildiği ve aksonal rejenerasyonu iyileştirebilen güçlü bir nörotransmitter indükleyicisi olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (15-18).

D vitaminin üretim, taşıma, enzimatik aktivasyon, reseptörlerine bağlanma veya reseptöre karşı direnç, genomik transkripsiyon ve translasyon aşamalarının herhangi

birinde disfonksiyona neden olacak metabolik veya genetik bir bozukluk D vitaminin fizyolojik etkilerinin meydana gelmesini engelleyebilir. Vitamin D reseptör (VDR) geninde birçok polimorfizmin mevcut olduğunu bilinmekte ancak VDR gen polimorfizmlerinin VDR protein fonksiyonu ve sinyalleme üzerindeki etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir (13).

Polimorfizmler, D vitamini metabolizmasını genomda ortaya çıktığı yere göre farklı şekillerde etkileyebilir ve çeşitli hastalıklarla ilişkili olabilir. Polimorfizmler D vitamini metabolizmasındaki diğer lokuslarda meydana gelebileceği gibi VDR geninde de meydana gelebilir. VDR geni ile ilgili yaklaşık 30 polimorfizm belirlenmiştir. Son yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyi ile çeşitli polimorfizmler arasında korelasyon saptanmıştır (169, 182).

Literatürde başlıca dört yaygın polimorfizmden bahsedilmektedir. Bunlar: Fok I (rs2228570), Taq I (rs731236), Apa I (rs7975232) ve Bsm I (rs1544410) dir. Bu polimorfizmler, DNA'nın belirli bölgelerindeki nükleotid dizilerindeki değişikliklerden kaynaklanır. Aynı zamanda DNA'yı kesen endonükleaz enzim olarak işlev görürler ve DNA'yı farklı şekilde keserek bir dizi reaksiyona sebep olurlar (13, 183).

D vitaminin kalsiyum metabolizması ve kemik üzerine etkilerinin dışında hücresel düzeyde etkilerinin çeşitlilik göstermesi ve günden güne bilimsel anlamda geniş bir alana yayılması literatürde birçok sistemik hastalıkların yanı sıra nörolojik hastalıklardan MS, Alzheimer, parkinsonizm, baş ağrısı sendromları, karpal tünel sendromu, diyabetik periferik nöropati ile ilişkisinin çalışılmasına vesile olmuştur. Aşağıda D vitamini düzeyi ve reseptör gen polimorfizmleri hakkında yapılan çalışmalardan bahsedilecektir.

Literatürde yapılan bazı çalışmalarda Fok I, Apa I ve Taq I polimorfizmlerinin; MS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (189, 190). Alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve VDR polimorfizmlerinden Bsm I, Taq I ve Apa I; Parkinson hastalığı ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve Fok I polimorfizmi arasındaki ilişkilerde pozitif korelasyon saptanmıştır (22, 24).

Aynı zamanda D vitamininin aktif formu olan kalsitriolün, dendritik hücre olgunlaşmasının bir inhibitörüdür ve edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonunu azaltarak bir bağışıklık modülatörü olarak işlev görür. Bu nedenle, D vitamini eksikliği olan hayvan modellerinde otoimmün hastalıklarda artışa neden olabildiğine dair veriler mevcuttur. (194).

2006 yılında Munger ve ark. tarafından yapılan ileriye dönük bir vaka kontrol çalışmasında, serum kalsidiol seviyeleri 20 ng/mL'nin altında olan Beyaz Amerikalı askerlerde, yaklaşık iki kat daha fazla MS gelişme riski olduğu bildirilmiştir (195).

2005 yılında Pozzilli ve ark. yeni tanı alan tip 1 diyabetli hastalarla düşük vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (196).

2010 yılında Özfırat ve ark. tarafından yazılan bir makalede ele alınan son 5 yıla ait bir dizi gözlemsel çalışmada obezite ve tip 2 diyabet ile düşük serum kalsidiol seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (197).

2015 yılında Del Pinto ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile düşük serum kalsidiol seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür (198).

2017 yılında Vaughan-Shaw ve ark. yayınladığı bir meta-analizde serum kalsidiol seviyelerindeki yeterlilik ile meme, hematolojik ve kolorektal kanserlerde daha düşük ölüm oranı ve vitamin D takviyesi ile hastalığın ilerlemesinde azalma arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (199).

2017 yılında Scragg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise vitamin D takviyeleri ile kardiyovasküler hastalık riskinde anlamlı bir azalma olmadığı bildirilmiştir (200).

2010 yılında Balion ve ark tarafından yapılan sistematik bir inceleme çalışmasında demans ve alzheimer hastalıkları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşük serum kalsidiol seviyeleri ile anlamlı ilişki bulunmuş olup aynı zamanda düşük serum kalsidiol seviyelerine sahip bireylerin mini mental test puanlamasında eş zamanlı düşük puan gösterdiği saptanmıştır (201).

2020 yılında Saçmacı ve ark. tarafından Vitamin D eksikliği bulunan 50 karpal tünelli hastaya, vitamin D verilmeden öncesinde ve sonrasında yapılan sinir iletim çalışmalarında, D vitamini takviyesinden sonra karpal tünel sendromlu hastaların median sinir elektrofizyolojik değerlerinde anlamlı düzelme sağladığı gösterilmiştir (202).

2005 yılında Kiraly ve ark yazdığı bir makalede VDR'lerin nörodejeneratif süreçlerden etkilenen beyin bölgelerinde özellikle hipokampüste yoğunlaştığı saptanmış olup hücresel düzeyde D vitaminin VDR' ler üzerinden nitrik oksit salınımının azalttığı ve buna bağlı olarak nöronlarda detoksifikasyon işlemi gördüğü, nörojenik growth faktör

(NGF) indükleyicisi olduğu, mikroglialar için antiinflamatuvar etki yaptığı ve bazı yollar üzerinden dopaminerjik etkiyi azaltıp kolinerjik etkiyi artırarak nöroprotektif etkisi olduğu belirtilmiştir (17).

2021 yılında Anusitviwat ve ark. tarafından yapılan sistematik bir incelemede D vitamini eksikliği VEGF baskılanmasında azalmaya yol açarak inflamatuvar fibrozis artışı ile birlikte karpal tünel sendromuna yatkınlık yapabileceği ve risk faktörü oluşturabileceğine dair hipotezler içermektedir (203).

2020 yılında Nowaczewska ve ark. tarafından yapılan literatür taramasında kronik baş ağrı sendromları ile düşük serum kalsidiol seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunan birçok çalışmaya yer verilmiş olup vitamin D takviyelerinden sonra ağrı atak sıklığında ve şiddetinde azalma beyan ettikleri ileri sürülmüştür (204).

2010 yılında Mc Grath ve ark tarafından yayınlanan sistematik bir incelemede polimorfizmler ile düşük kalsidiol konsantrasyonları arasında anlamlı ilişki saptanmış olup VDBP kodlayan genlerde, karaciğerde D vitamini hidroksilasyonundan sorumlu sitokrom P450 enzimlerinden bazı CYP enzimlerini kodlayan genlerde ve son olarak VDR gen lokasyonlarında yaygın polimorfizmler tanımlanmıştır (187).

2010 yılında Wang ve ark. tarafından, D vitamini eksikliği ile ilgili genom çapındaki ilişkilendirme çalışmalarının yapılan bir meta analizde, Vitamin D metabolizmasındaki kolesterol sentezi, taşıma ve hidroksilasyon aşamalarıyla ilişkili 3 lokusta 3 ayrı polimorfizm tanımlanmış ve bu polimorfizmleri taşıyan bireylerin D vitamini eksikliği riskinin arttığı gözlenmiştir (188).

2005 yılında Tajouri ve ark. tarafından Avusturalya toplumunda MS ile VDR gen polimorfizminin ilişkilerinin incelendiği bir çalışmada, Fok I, Apa I ve Taq I polimorfizmlerinin MS ile ilişkili olduğu görülmüştür (190).

2021 yılından Liu ve ark. tarafından yapılan sistematik bir incelemede alzheimer hastalığı ve hafif kognitif bozukluk ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve VDR polimorfizmleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında Taq I polimorfizminin homozigot genotipinin Alzheimer Hastalığı riskini artırabileceği belirtilmiştir. Aynı zamanda Bsm I polimorfizminin heterozigot genotipinin hafif kognitif bozukluk ile ilişkilendirilmiştir. Apa I polimorfizminin ise kognitif fonksiyonlar üzerinde koruyucu olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (24).

2021 yılında Agliardi ve ark. tarafından İtalyan popülasyonda yapılan bir çalışmada parkinson hastalığı ile düşük vitamin D konsantrasyonları ve Fok I polimorfizmi arasındaki ilişkilerde pozitif korelasyon saptanmıştır (22).

2007 yılında Bailey ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada D vitamini metabolizmasında görevli CYP27B1 enzimi kodlayan gen lokasyonundaki polimorfizmin tip 1 diyabetle ilişkisi olduğu saptanmıştır (205).

2013 yılında Li ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasında Tip 2 diyabet hastaları ile VDR polimorfizmlerinden Fok1 homozigot genotipi ve alel frekansı arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptanmıştır (206).

2022 yılında Papasavva ve ark. tarafından Güneydoğu Avrupa Kafkas popülasyonunda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında küme tipi baş ağrısı hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında Fok I, Taq I, Bsm I polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki olmadığı gözlemlenmiş fakat Bsm I GG ve Taq I TT genotiplerinin daha sık küme tipi baş ağrısı atağı oluşturabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (207).

2023 yılında yapılan bir tıpta uzmanlık tezinde, karpal tünel sendromlu hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında VDR gen polimorfizmlerinden Fok I ve Taq I polimorfizmleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (208).

2018 yılında Ezhilarasi ve ark. tarafından, vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmi Bsm I ile Tip II diyabetes mellitusun mikro ve makrovasküler komplikasyonları ile ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, Bsm I polimorfizminin diyabetik nöropati ile ilişkili olduğu ve düşük serum kalsidiol seviyeleri ile diyabet komplikasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (19).

2019 yılında Zhang ve ark tarafından yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik periferik nöropati gelişme riski ile düşük serum kalsidiol seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş olup vitamin D takviyesi ile nöropatik semptomların iyileştirebileceğine dair kanıtlar sunulmuştur (21).

2023 yılında Sawadjani ve ark tarafından yapılan sistematik bir incelemede D vitamini takviyesinin bir diğer tuzak nöropati olan karpal tünel sendromlu hastalarda semptomları düzeltebileceği ve düşük serum kalsidiol seviyelerinin, hastalığın semptomlarını şiddetlendirebileceği ve hastalığın oluşumu için tetikleyici bir faktör olabileceği saptanmıştır (20).

D vitamininin geniş bir aktivite spektrumuna sahip olması ve aynı zamanda oksidatif stresi azalttığı, sinirsel hasarı önleyebildiği, sinir büyüme faktörlerinin sentezini arttırdığı, sinir demiyelinizasyonunu azaltabildiği ve aksonal rejenerasyonu iyileştirebilen güçlü bir nörotransmitter indükleyicisi olduğuna dair bulguların elde edilmesi bizde KTS ile D vitamini arasındaki ilişkinin bu yönüyle incelenmesi fikrini oluşturdu. Bu çalışma ile KTS’de vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmlerinden Bsm I ile Apa I arasında bir ilişki olup olmadığı hipotezine yanıt aranmaya çalışılacaktır. Çalışmamız vitamin D ve KTS bağlamında yapılan literatürdeki ilk çalışma olup gelecekteki çalışmalar için katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Çalışmada elde edilen verilere göre hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 4.1). Literatürde yapılan birçok çalışmada erkek cinsiyet bir risk faktörü olarak saptanmış olsa da bazı çalışmalar erkeklerin bedensel zorlu hareketlerle olan mesleki yoğunluktan ötürü olabileceğini bildirmektedir. Hasta popülasyonumuzun az olması ve özellikle dirsek zorlu hareketlerinin baskın olduğu mesleklerin varlığının belirtilmemesi çalışmamız sonucunda cinsiyet dağılımında anlamlı farklılık saptanmamasının bir nedeni olabilir. Aynı zamanda gruplar arasında yaş dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.2).

Hasta grubunun D vitamini düzeyleri 1-41 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyi 12,3 ng/ml idi. Sağlıklı kontrol grubunda ise vitamin D düzeyleri 12- 53 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyi 28,5 ng/ml bulunmuş olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık vardı ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3). Sağlıklı kontrol grubunun vitamin D düzeyi hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup hasta grubunda vitamin D düzeyi düşüklüğünün KTS oluşumunda veya var olan tuzaklanmanın akabinde semptomların artmasına bağlı olarak poliklinik başvurusu sonrasında tanıya gidiş sürecinde rol oynadığı düşünülebilir. D vitamini eksikliğinin hasta grubunda bariz bir şekilde gözlemlenmesi literatürdeki akson hasarı ve demiyelinizasyonun eşlik ettiği multiple skleroz hastaları, periferik sinirleri tutan nörolojik hastalıklardan diabetik periferik nöropati ve bir diğer tuzak nöropati olan karpal tünel sendromu ile düşük D vitamini ile ilişkilendirilmesi ile uyum arz etmektedir. D vitamini takviyesi ile bahsedilen nörolojik hastalıklarda mikro düzeyde nöronlarda rejenerasyonda hızlanma ve multiple skleroz hastalarında özellikle yorgunluk ve nöropatik yakınmalara olan olumlu etkisi, karpal tünel sendromlu ve diabetik periferik

nöropatili hastalarda takviye sonrasında elektrofizyolojik değişikliklerin kaydedilmesi ve semptomlara olan olumlu etkisi mevcuttur. Çalışmamız kısıtlı zamandan ötürü vitamin D takviyesinden sonra elektrofizyolojik ve klinik değerlendirme takibi yapılamamış olsa da sonraki süreçte çalışmalar için fikir kaynağı açısından değerlendirilebilir.

Hasta grubundaki bireylerin hastalık şiddetleri ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; hafif şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 2-41 ng/ml arasında değişirken ortalama vitamin D düzeyi 13,1 ng/ml idi. Benzer şekilde orta şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 2-20 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyi 10,1 ng/ml, orta-ağır şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 5-25 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyi 14,1ng/ml ve ağır şiddetli KTS'lilerin vitamin D değerleri 1-18 ng/ml arasında değişirken ortalama düzeyi 8,3 ng/ml saptanmış olup hastalık şiddetleri arasında vitamin D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bu durum elektrofizyolojik olarak hesaplanan hastalık şiddetine göre sonuçlanmış olup hastaların klinik semptom şiddet skorlamalarına göre hesap edilmemesi sonucu etkilemiş olabilir. Elektrofizyolojik olarak erken dönemde klinik semptomlar şiddetli olsa bile elektrofizyolojiye aynı şiddette yansımayaabilir.

Sağlıklı kontrol grubu ile KTS tanılı hastaların kendi içinde cinsiyet dağılımlarına göre hasta grubu ve kontrol grubunda kendi içlerinde erkekler ve kadınlar arasında vitamin D düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Fakat kontrol grubunda kadınların vitamin D düzeyleri erkeklerden daha yüksek bulunurken, KTS grubunda erkeklerin vitamin D düzeyleri kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Toplumda ise genel olarak düşük D vitamini düzeylerine kadınlarda erkeklere nispeten daha sık rastlanmaktadır (209).

Hasta ve sağlıklı kontrol grupları, Bsm I ve Apa I polimorfizmlerinin genotipleri saptandıktan sonra hasta ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında genotip çeşitleri ve alel frekansları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmedi. Apa I genotiplerinin hastalık şiddeti ile arasında istatistik açıdan anlamlı fark izlenmezken hasta grubunda KTS'nin şiddetine göre Bsm I polimorfizminin genotipleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık görüldü ( $p=0,003$ ) (Tablo 4.4). Hastalık şiddeti hafif ve orta olanlarda AG genotipinin, orta-ağır olanların GG genotipinin ve ağır olan hastaların ise AA genotipinin daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamız Türk popülasyonu ile sınırlandırılmış olup bu 2 polimorfizm ile KTS arasında ilişki saptanmamış olması diğer polimorfizmlerin de araştırılmasını engellememektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda

Apa I ile MS ilişkisi, Bsm I ile düşük kognitif bozukluk ilişkisi, Apa I' nın kognisyon üzerine koruyucu etkisi, Bsm I ile diyabetin mikro ve makro komplikasyonları arasında pozitif korelasyon bulunmuş olması bize VDR polimorfizmlerinin nörolojik değişikliklere sebep olabileceğini göstermektedir.

Literatürde vitamin D düzeyi ile kalsiyum metabolizması, iskelet sistemi, osteoporoz arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma mevcut olsa da son zamanlarda vitamin D düzeyi ve VDR aracılığı ile hücresel düzeyde birçok alanda etkisinin olduğunun aydınlatılması üzerine iskelet dışı sağlıkta da birçok hastalıkla ilişkilendirilen çalışmaların sayısı artmaktadır.

Yapılan çalışmalar steroid yapıda olan ve hemen hemen her çekirdekli hücrede reseptörünü barındıran vitamin D ile birçok popülasyonda ve birçok hastalıkla ilişkisi bulunduğunu göstermektedir. Polimorfizmler ise farklı toplumlarda farklı ilişkilendirilebilir. Bir polimorfizm aynı hastalık için bir toplumda anlamlı kabul edilirken bir başka toplumda anlamlı özellik göstermeyebilir.

Yaptığımız çalışmanın neticesinde KTS hastalarında düşük D vitamini düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmuş olup hastalık oluşum sürecinde veya semptomların progresyonunda vitamin D eksikliğinin rol oynadığı düşünülebilir. D vitamini düzeyi ile elektrofizyolojik olarak sınıflama arasında anlamlı ilişki gözlenmemiş olsa da mevcut imkanlar nedeniyle vitamin D düzeyi ile semptomlarının şiddeti arasındaki ilişki ve hastaların vitamin D takviyesi aldıktan sonra semptomlarının şiddeti karşılaştırılamamıştır. Bu, çalışmamızın kısıtlılık yönünü oluşturmaktadır.

Her ne kadar bizim çalıştığımız hasta popülasyonunda KTS ile VDR reseptör gen polimorfizmlerinden Apa I ve Bsm I polimorfizmleri arasında bir ilişki gözlenmemiş olsa da, bu durum farklı toplumlarda KTS ile VDR gen polimorfizmlerinin ilişkili olabileceği hipotezini çürütmemektedir.

Literatürde KTS ile vitamin D düzeyi ve VDR reseptör gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma olmaması çalışmamızın özgün tarafını yansıtmaktadır. Çalışmamızın gelecekteki çalışmalara yön vermesi açısından önemli olduğu kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda KTS hastalarında düşük D vitamini düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmuş olup hastalık oluşum riskinde vitamin D eksikliğinin rol oynadığı düşünülebilir. Çalışmamız bu konu bakımından literatürde ilki yansıtmaktadır. Elektrofizyolojik olarak vitamin D düzeyi ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamasına rağmen gelecekteki çalışmalar için vitamin D düzeyi ile KTS klinik olarak semptomlarının şiddeti arasındaki ilişki veya hastaların vitamin D takviyesi aldıktan sonra klinik seyri açısından fikir sunabilir.

Çalıştığımız hasta popülasyonunda aynı zamanda VDR gen polimorfizmleri de literatürde bu konuyla alakalı bir ilki temsil ediyor olup sonuçlarımıza göre KTS ile VDR reseptör gen polimorfizmlerinden Apa I ve Bsm I polimorfizmleri arasında bir ilişki gözlenmemiş olsa da, bu durum farklı toplumlar veya hastalıklar için çalışılması literatürde yerini alabilir. Bu konu için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce birçok alanda vitamin D düzeyi ve VDR gen polimorfizmleri çalışılmış olup bu konu literatürde çalışılmış bir başka çalışma olmaması ve vitamin D düzeyi ile tuzak nöropatilerin ilişkisi ve seyri aynı zamanda VDR reseptör gen polimorfizmleri ile yapılacak gelecekteki çalışmalar için örnek teşkil edeceğini düşünmekteyiz

Bu vitamin D düzeyi ile ilişkilendirme çalışmasının sonucunda bulunan bulgulara göre vitamin D'nin periferik nöronlardaki etkisinin patofizyolojisinin araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç doğurmaktadır. Aynı zamanda VDR gen polimorfizmlerindeki çeşitlilik göz önüne alınacak olursa ileri genetik çalışmalar yapılması ön görülebilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular neticesinde:

- Vitamin D takviyesinin hastalığın başlangıcı, tedavisi ve seyri sırasındaki değişiklikler gözlemlenerek KTS tedavi yönetimi ve progresyon açısından daha etkin noktalara ulaşılabilir.
- Çeşitli polimorfizmlerin genotip analizi neticesinde bu polimorfizmlere sahip kişilerin KTS gelişmesine daha yatkın olup olmayacağı veya koruyucu etkisinin olup olmadığı tartışılıp henüz hastalık gelişmemişken veya seyri sırasında önlemlerin alınması veya tedavi tercihlerindeki kararların değişmesi mümkün kılınabilir.

## KAYNAKLAR

1. Assmus H, Antoniadis G, Bischoff C, Hoffmann R, Martini AK, Preissler P, et al. Cubital tunnel syndrome - a review and management guidelines. *Cent Eur Neurosurg*. 2011;72(2):90-8.
2. Bartels RH, Menovsky T, Van Overbeeke JJ, Verhagen WI. Surgical management of ulnar nerve compression at the elbow: an analysis of the literature. *J Neurosurg*. 1998;89(5):722-7.
3. Mondelli M, Giannini F, Ballerini M, Ginanneschi F, Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *J Neurol Sci*. 2005;234(1-2):5-10.
4. An TW, Evanoff BA, Boyer MI, Osei DA. The prevalence of cubital tunnel syndrome: a cross-sectional study in a US metropolitan cohort. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(5):408.
5. Ashworth NL, Huang C, Chan KM. Laterality and risk factors for ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve*. 2020;61(1):101-4.
6. Bilgin Topçuoğlu Ö, Oruç Ö, Afşar G, Saraç S, Uluç K. Ulnar nerve entrapment at elbow in obstructive sleep apnea patients: a randomized controlled trial. *Sleep Breath*. 2017;21(1):45-51.
7. Miettinen L, Ryhänen J, Shiri R, Karppinen J, Miettunen J, Auvinen J, et al. Work-related risk factors for ulnar nerve entrapment in the Northern Finland Birth Cohort of 1966. *Sci Rep*. 2021;11(1):10010.
8. Suzuki T, Iwamoto T, Ochi K, Mito K, Nakamura T, Suzuki K, et al. Cigarette Smoking Is Associated With Cubital Tunnel Syndrome. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1136-8.
9. Chauhan M, Anand P, J MD. Cubital Tunnel Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
10. Svernlöv B, Larsson M, Rehn K, Adolfsson L. Conservative treatment of the cubital tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol*. 2009;34(2):201-7.

11. Wade RG, Griffiths TT, Flather R, Burr NE, Teo M, Bourke G. Safety and Outcomes of Different Surgical Techniques for Cubital Tunnel Decompression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2024352.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Chen T, Xing X, Huang L, Tu M, Lai X, Wen S, et al. Efficacy and safety of high-dose intramuscular vitamin D(2) injection in type 2 diabetes mellitus with distal symmetric polyneuropathy combined with vitamin D insufficiency: study protocol for a multicenter, randomized, double-blinded, and placebo-controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1202917.
16. El Hajj C, Walrand S, Helou M, Yammine K. Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Non-Obese Lebanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2020;12(7).
17. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:125-39.
18. Riaz S, Malcangio M, Miller M, Tomlinson DR. A vitamin D(3) derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia*. 1999;42(11):1308-13.
19. 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.
20. Savadjani SA, Sherwin CM, Heidari-Soureshjani S, Darvishi M, Amiri MM. The Role of Vitamin D in Carpal Tunnel Syndrome Risk and Supplementation Outcomes: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2023;19(4):439-48.

21. Zhang B, Zhao W, Tu J, Wang X, Hao Y, Wang H, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(48):e18118.
22. 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.
23. Kamisli O, Acar C, Sozen M, Tecellioglu M, Yücel FE, Vaizoglu D, et al. The association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis in a Turkish population. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:78-81.
24. 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.
25. Staples JR, Calfee R. Cubital Tunnel Syndrome: Current Concepts. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017;25(10):e215-e24.
26. Szabo RM, Kwak C. Natural history and conservative management of cubital tunnel syndrome. *Hand Clin*. 2007;23(3):311-8, v-vi.
27. Lleva JMC, Munakomi S, Chang KV. Ulnar Neuropathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
28. Eisenberg E, Gaertner E, Clavert P. Brachial Plexus Blocks. In: Eisenberg E, Gaertner E, editors. *Ultrasound in Peripheral, Neuraxial and Perineuraxial Regional Anaesthesia*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 83-153.
29. Davis DD, Kane SM. Ulnar Nerve Entrapment. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
30. Polatsch DB, Melone CP, Beldner S, Incorvaia A. Ulnar Nerve Anatomy. *Hand Clinics*. 2007;23(3):283-9.
31. Gentili G, Di Napoli M. Wrist – Dorsal Hand. In: Gentili G, Di Napoli M, editors. *The Ulnar Nerve: Sensory and Motor Conduction Studies*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 95-100.

32. Stewart J. Ulnar neuropathies: where, why, and what to do? *Practical Neurology*. 2006;6(4):218-29.
33. Robertson C, Saratsiotis J. A review of compressive ulnar neuropathy at the elbow. *J Manipulative Physiol Ther*. 2005;28(5):345.
34. Silver S, Ledford CC, Vogel KJ, Arnold JJ. Peripheral Nerve Entrapment and Injury in the Upper Extremity. *Am Fam Physician*. 2021;103(5):275-85.
35. Amoiridis G, Vlachonikolis IG. Verification of the median-to-ulnar and ulnar-to-median nerve motor fiber anastomosis in the forearm: an electrophysiological study. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(1):94-8.
36. Leis AA, Schenk MP. *Atlas of Nerve Conduction Studies and Electromyography*: Oxford University Press; 2012. Available from: <https://doi.org/10.1093/med/9780199754632.001.0001>.
37. Kirchen G. Ulnar Nerve. In: Abd-Elsayed A, editor. *Pain: A Review Guide*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 471-5.
38. Anderson D, Woods B, Abubakar T, Koontz C, Li N, Hasoon J, et al. A Comprehensive Review of Cubital Tunnel Syndrome. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(3):38239.
39. Bozentka DJ. Cubital tunnel syndrome pathophysiology. *Clin Orthop Relat Res*. 1998(351):90-4.
40. Nakashian MN, Ireland D, Kane PM. Cubital Tunnel Syndrome: Current Concepts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2020;13(4):520-4.
41. Rombouts JJ, Hoang P, Knoops P. [Compression neuropathy of the cubital nerve at the elbow]. *Acta Orthop Belg*. 1992;58(3):301-7.
42. Pisquiy JJ, Chan AG, Prabhakar G, Kusnezov N, Dunn JC. Incidence of Cubital Tunnel Syndrome in the U.S. Military Population. *J Hand Surg Am*. 2019;44(6):516.e1-e7.
43. An TW, Evanoff BA, Boyer MI, Osei DA. The Prevalence of Cubital Tunnel Syndrome: A Cross-Sectional Study in a U.S. Metropolitan Cohort. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(5):408-16.

44. Bartels RH, Verbeek AL. Risk factors for ulnar nerve compression at the elbow: a case control study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149(7):669-74; discussion 74.
45. Jackson JA, Olsson D, Punnett L, Burdorf A, Järvholm B, Wahlström J. Occupational biomechanical risk factors for surgically treated ulnar nerve entrapment in a prospective study of male construction workers. *Scand J Work Environ Health*. 2019;45(1):63-72.
46. Wright TW, Glowczewskie F, Jr., Cowin D, Wheeler DL. Ulnar nerve excursion and strain at the elbow and wrist associated with upper extremity motion. *J Hand Surg Am*. 2001;26(4):655-62.
47. Shin R, Ring D. The ulnar nerve in elbow trauma. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89(5):1108-16.
48. Ahmad A, Moinuddin A, Ahsan A, Goel A. Study of Electrophysiological Changes in Sensory Nerves Among Diabetic Smokers. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(1):Cc09-11.
49. Richardson JK, Jamieson SC. Cigarette smoking and ulnar mononeuropathy at the elbow. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83(9):730-4.
50. Rinker B, Fink BF, Barry NG, Fife JA, Milan ME, Stoker AR, et al. The effect of cigarette smoking on functional recovery following peripheral nerve ischemia/reperfusion injury. *Microsurgery*. 2011;31(1):59-65.
51. Tur E, Yosipovitch G, Oren-Vulfs S. Chronic and acute effects of cigarette smoking on skin blood flow. *Angiology*. 1992;43(4):328-35.
52. Bouche P, Cattelin F, Saint-Jean O, Léger JM, Queslati S, Guez D, et al. Clinical and electrophysiological study of the peripheral nervous system in the elderly. *J Neurol*. 1993;240(5):263-8.
53. Gupta N, Arora M, Sharma R, Arora KS. Peripheral and Central Nervous System Involvement in Recently Diagnosed Cases of Hypothyroidism: An Electrophysiological Study. *Ann Med Health Sci Res*. 2016;6(5):261-6.
54. Guyton AC. Text book of medical physiology: China; 2006.

55. Nemni R, Bottacchi E, Fazio R, Mamoli A, Corbo M, Camerlingo M, et al. Polyneuropathy in hypothyroidism: clinical, electrophysiological and morphological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(11):1454-60.
56. Yeasmin S, Begum N, Begum S. Motor neuropathy in hypothyroidism: clinical and electrophysiological findings. *Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University Journal*. 2008;1(1):15-8.
57. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1783-8.
58. Zimmerman M, Gottsäter A, Dahlin LB. Carpal Tunnel Syndrome and Diabetes-A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2022;11(6).
59. Landau ME, Barner KC, Campbell WW. Effect of body mass index on ulnar nerve conduction velocity, ulnar neuropathy at the elbow, and carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 2005;32(3):360-3.
60. Denys EH. AAEM minimonograph #14: The influence of temperature in clinical neurophysiology. *Muscle Nerve*. 1991;14(9):795-811.
61. Calfee RP, Manske PR, Gelberman RH, Van Steyn MO, Steffen J, Goldfarb CA. Clinical assessment of the ulnar nerve at the elbow: reliability of instability testing and the association of hypermobility with clinical symptoms. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(17):2801-8.
62. Landau ME, Campbell WW. Clinical features and electrodiagnosis of ulnar neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24(1):49-66.
63. Folberg CR, Weiss AP, Akelman E. Cubital tunnel syndrome. Part I: Presentation and diagnosis. *Orthop Rev*. 1994;23(2):136-44.
64. Drake ML, Hensley DT, Chen WC, Taylor KF. Muscle Atrophy at Presentation of Cubital Tunnel Syndrome: Demographics and Duration of Symptoms. *Hand (N Y)*. 2017;12(1):64-7.
65. Naran S, Imbriglia JE, Bilonick RA, Taieb A, Wollstein R. A demographic analysis of cubital tunnel syndrome. *Ann Plast Surg*. 2010;64(2):177-9.

66. Terayama Y, Uchiyama S, Ueda K, Iwakura N, Ikegami S, Kato Y, et al. Optimal Measurement Level and Ulnar Nerve Cross-Sectional Area Cutoff Threshold for Identifying Ulnar Neuropathy at the Elbow by MRI and Ultrasonography. *J Hand Surg Am.* 2018;43(6):529-36.
67. Idler RS. General principles of patient evaluation and nonoperative management of cubital syndrome. *Hand Clin.* 1996;12(2):397-403.
68. Feng Y, Schlösser FJ, Sumpio BE. The Semmes Weinstein monofilament examination as a screening tool for diabetic peripheral neuropathy. *J Vasc Surg.* 2009;50(3):675-82, 82.e1.
69. Frade MAC, Bernardes Filho F, Silva CML, Voltan G, Lima FR, Abi-Rached TLC, et al. Evaluation of altered patterns of tactile sensation in the diagnosis and monitoring of leprosy using the Semmes-Weinstein monofilaments. *PLoS One.* 2022;17(8):e0272151.
70. Norkus SA, Meyers MC. Ulnar neuropathy of the elbow. *Sports Med.* 1994;17(3):189-99.
71. Brown DP, Lin L, Salazar T. Entrapment Syndromes. In: Mostoufi SA, George TK, Tria Jr AJ, editors. *Clinical Guide to Musculoskeletal Medicine: A Multidisciplinary Approach.* Cham: Springer International Publishing; 2022. p. 567-82.
72. Goldman SB, Brininger TL, Schrader JW, Curtis R, Koceja DM. Analysis of clinical motor testing for adult patients with diagnosed ulnar neuropathy at the elbow. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(11):1846-52.
73. Kroonen LT. Cubital tunnel syndrome. *The Orthopedic clinics of North America.* 2012;43 4:475-86.
74. Singh V, Trescot AM. Ulnar Nerve Entrapment. In: Trescot AM, editor. *Peripheral Nerve Entrapments: Clinical Diagnosis and Management.* Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 383-96.
75. Tottas S, Kougioumtzis I, Titsi Z, Ververidis A, Tilkeridis K, Drosos GI. Ulnar nerve entrapment in Guyon's canal caused by a ganglion cyst: two case reports and review of the literature. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology.* 2019;29(7):1565-74.

76. Valdes K, LaStayo P. The value of provocative tests for the wrist and elbow: A literature review. *Journal of Hand Therapy*. 2013;26(1):32-43.
77. Beekman R, Schreuder T, Rozeman S, Koehler P, Uitdehaag B. The diagnostic value of provocative clinical tests in ulnar neuropathy at the elbow is marginal. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009.
78. Ochi K, Horiuchi Y, Tanabe A, Morita K, Takeda K, Ninomiya K. Comparison of shoulder internal rotation test with the elbow flexion test in the diagnosis of cubital tunnel syndrome. *The Journal of hand surgery*. 2011;36(5):782-7.
79. Cheng CJ, Mackinnon-Patterson B, Beck JL, Mackinnon SE. Scratch Collapse Test for Evaluation of Carpal and Cubital Tunnel Syndrome. *The Journal of Hand Surgery*. 2008;33(9):1518-24.
80. Earle AS, Vlastou C. Crossed fingers and other tests of ulnar nerve motor function. *The Journal of Hand Surgery*. 1980;5(6):560-5.
81. Campbell WW. Guidelines in electrodiagnostic medicine. Practice parameter for electrodiagnostic studies in ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve Suppl*. 1999;8:S171-205.
82. Dy CJ, Mackinnon SE. Ulnar neuropathy: evaluation and management. *Current reviews in musculoskeletal medicine*. 2016;9:178-84.
83. Bradshaw DY, Shefner JM. Ulnar neuropathy at the elbow. *Neurol Clin*. 1999;17(3):447-61, v-vi.
84. Preston DC, Shapiro BE. 19 - Ulnar Neuropathy at the Elbow. In: Preston DC, Shapiro BE, editors. *Electromyography and Neuromuscular Disorders (Third Edition)*. London: W.B. Saunders; 2013. p. 298-318.
85. ERTEKİN C. SANTRAL VE PERİFERİK EMG Anatomi,Fizyoloji,Klinik 2006.
86. Aleksenko D, Varacallo M. Guyon Canal Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
87. Magnus W, Viswanath O, Viswanathan VK, Mesfin FB. Cervical Radiculopathy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

88. Antonovich D, Dua A. Electrodiagnostic Evaluation of Brachial Plexopathies. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
89. Ortiz Torres M, Gudlavalleti A, Mesfin FB. Brachial Plexitis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
90. Arora RD, Khan YS. Motor Neuron Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
91. Lay S, Gudlavalleti A, Sharma S. Hirayama Disease. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
92. Gundepalli SG, Tadi P. Lung Pancoast Tumor. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
93. Kjellsen IM, Faiz KW, Rugland E, Neumann K. [A man in his sixties with pain, paresis and atrophy in his arm]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(5).
94. Villgran VD, Chakraborty RK, Cherian SV. Pancoast Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
95. Milhorat TH. Classification of syringomyelia. Neurosurg Focus. 2000;8(3):E1.
96. Shenoy VS, Sampath R. Syringomyelia. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
97. Kaplan J, Kanwal A. Thoracic Outlet Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
98. Rochlin DH, Likes KC, Jacobs C, Yu B, Freischlag JA. Should Thoracic Outlet Syndrome Patients Ever Undergo Bilateral First Rib Resection and Scaleneotomy? Journal of Vascular Surgery. 2013;57(5, Supplement):61S.
99. Gabel GT, Morrey BF. Operative treatment of medical epicondylitis. Influence of concomitant ulnar neuropathy at the elbow. J Bone Joint Surg Am. 1995;77(7):1065-9.
100. Kane SF, Lynch JH, Taylor JC. Evaluation of elbow pain in adults. Am Fam Physician. 2014;89(8):649-57.

101. Graf A, Ahmed AS, Roundy R, Gottschalk MB, Dempsey A. Modern Treatment of Cubital Tunnel Syndrome: Evidence and Controversy. *Journal of Hand Surgery Global Online*. 2023;5(4):547-60.
102. Chimenti PC, Hammert WC. Ulnar neuropathy at the elbow: an evidence-based algorithm. *Hand Clin*. 2013;29(3):435-42.
103. Bayrak AO, Bayrak IK, Turker H, Elmali M, Nural MS. Ultrasonography in patients with ulnar neuropathy at the elbow: comparison of cross-sectional area and swelling ratio with electrophysiological severity. *Muscle Nerve*. 2010;41(5):661-6.
104. Ellegaard HR, Fuglsang-Frederiksen A, Hess A, Johnsen B, Qerama E. High-resolution ultrasound in ulnar neuropathy at the elbow: A prospective study. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):759-66.
105. Yoon JS, Walker FO, Cartwright MS. Ultrasonographic swelling ratio in the diagnosis of ulnar neuropathy at the elbow. *Muscle Nerve*. 2008;38(4):1231-5.
106. Volpe A, Rossato G, Bottanelli M, Marchetta A, Caramaschi P, Bambara LM, et al. Ultrasound evaluation of ulnar neuropathy at the elbow: correlation with electrophysiological studies. *Rheumatology*. 2009;48(9):1098-101.
107. Bäumer P, Dombert T, Staub F, Kaestel T, Bartsch AJ, Heiland S, et al. Ulnar neuropathy at the elbow: MR neurography—nerve T2 signal increase and caliber. *Radiology*. 2011;260(1):199-206.
108. Vucic S, Cordato D, Yiannikas C, Schwartz R, Shnier R. Utility of magnetic resonance imaging in diagnosing ulnar neuropathy at the elbow. *Clinical neurophysiology*. 2006;117(3):590-5.
109. Lee SK, Hwang SY, Choy WS. Validity of computed tomographic measurements and morphological comparison of cubital tunnel in idiopathic cubital tunnel syndrome. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2020;21(1):1-9.
110. McGowan AJ. The results of transposition of the ulnar nerve for traumatic ulnar neuritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1950;32(3):293-301.
111. Goldberg BJ, Light TR, Blair SJ. Ulnar neuropathy at the elbow: results of medial epicondylectomy. *The Journal of hand surgery*. 1989;14(2):182-8.

112. CURTIS RM, EVERSMANN JR WW. Internal neurolysis as an adjunct to the treatment of the carpal-tunnel syndrome. *JBJS*. 1973;55(4):733-40.
113. Dellon AL. Review of treatment results for ulnar nerve entrapment at the elbow. *The Journal of hand surgery*. 1989;14(4):688-700.
114. Qing C, Zhang J, Wu S, Ling Z, Wang S, Li H, et al. Clinical classification and treatment of cubital tunnel syndrome. *Exp Ther Med*. 2014;8(5):1365-70.
115. Padua L, Aprile I, Mazza O, Padua R, Pietracchi E, Caliandro P, et al. Neurophysiological classification of ulnar entrapment across the elbow. *Neurol Sci*. 2001;22(1):11-6.
116. Andrews K, Rowland A, Pranjali A, Ebraheim N. Cubital tunnel syndrome: Anatomy, clinical presentation, and management. *Journal of Orthopaedics*. 2018;15(3):832-6.
117. Coppieters MW, Bartholomeeusen KE, Stappaerts KH. Incorporating nerve-gliding techniques in the conservative treatment of cubital tunnel syndrome. *J Manipulative Physiol Ther*. 2004;27(9):560-8.
118. Kooner S, Cinats D, Kwong C, Matthewson G, Dhaliwal G. Conservative treatment of cubital tunnel syndrome: A systematic review. *Orthopedic reviews*. 2019;11(2).
119. Sailer SM. THE ROLE OF SPLINTING AND REHABILITATION IN THE TREATMENT OF CARPAL AND CUBITAL TUNNEL SYNDROMES. *Hand Clinics*. 1996;12(2):223-41.
120. Dawson DM. Entrapment neuropathies of the upper extremities. *New England Journal of Medicine*. 1993;329(27):2013-8.
121. Tetro AM, Pichora DR. CUBITAL TUNNEL SYNDROME AND THE PAINFUL UPPER EXTREMITY. *Hand Clinics*. 1996;12(4):665-77.
122. Pechan J, Kredba J. Cubital tunnel syndrome. I. General aspects. *Acta Univ Carol Med (Praha)*. 1981;27(5-6):263-320.
123. Choi CK, Lee HS, Kwon JY, Lee WJ. Clinical implications of real-time visualized ultrasound-guided injection for the treatment of ulnar neuropathy at the elbow: a pilot study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(2):176-82.

124. Chen LC, Ho TY, Shen YP, Su YC, Li TY, Tsai CK, et al. Perineural Dextrose and Corticosteroid Injections for Ulnar Neuropathy at the Elbow: A Randomized Double-blind Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020;101(8):1296-303.
125. vanVeen KE, Alblas KC, Alons IM, Kerklaan JP, Siegersma MC, Wesstein M, et al. Corticosteroid injection in patients with ulnar neuropathy at the elbow: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Muscle Nerve.* 2015;52(3):380-5.
126. Coraci D, Giovannini S, Loreti C, Padua L. Ulnar neuropathy after glatiramer acetate subcutaneous injection: Ultrasound findings. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):140-1.
127. Geiringer SR, Leonard JA, Jr. Injection-related ulnar neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1989;70(9):705-6.
128. 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.
129. Buchanan PJ, Chieng LO, Hubbard ZS, Law TY, Chim H. Endoscopic versus Open In Situ Cubital Tunnel Release: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis of 655 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2018;141(3):679-84.
130. Caliandro P, La Torre G, Padua R, Giannini F, Padua L. Treatment for ulnar neuropathy at the elbow. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):Cd006839.
131. Craven PR, Jr., Green DP. Cubital tunnel syndrome. Treatment by medial epicondylectomy. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(6):986-9.
132. Boone S, Gelberman RH, Calfee RP. The management of cubital tunnel syndrome. *The Journal of hand surgery.* 2015;40(9):1897-904.
133. Geutjens G, Langstaff R, Smith N, Jefferson D, Howell C, Barton N. Medial epicondylectomy or ulnar-nerve transposition for ulnar neuropathy at the elbow? *The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume.* 1996;78(5):777-9.
134. Osei DA, Padegimas EM, Calfee RP, Gelberman RH. Outcomes following modified oblique medial epicondylectomy for treatment of cubital tunnel syndrome. *The Journal of Hand Surgery.* 2013;38(2):336-43.
135. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Foschini M, Mazza S, Tonali P. Natural history of ulnar entrapment at elbow. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(12):1980-4.

136. Köhrle J, Rauner M, Lanham-New SA. 100 YEARS OF VITAMIN D: Light and health: a century after the therapeutic use of UV light and vitamin D, hormones advanced medical care. *Endocr Connect*. 2022;11(1).
137. Mazziotti G, Maffezzoni F, Giustina A. Vitamin D-binding protein: one more piece in the puzzle of acromegalic osteopathy? *Endocrine*. 2016;52(2):183-6.
138. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D<sub>3</sub> by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68(5):882-7.
139. Bell NH, Greene A, Epstein S, Oexmann MJ, Shaw S, Shary J. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in blacks. *J Clin Invest*. 1985;76(2):470-3.
140. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373-8.
141. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European Journal of Nutrition*. 2013;52(2):429-41.
142. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D<sub>23</sub>. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689S-96S.
143. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):981-8.
144. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):316-21.
145. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24-hydroxylated D<sub>3</sub> enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem*. 2006;99(3):922-35.
146. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243-53, table of contents.

147. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D<sub>3</sub> complex. *Nephrology (Carlton)*. 2006;11(6):510-5.
148. 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 D<sub>3</sub>. *Cell*. 1999;96(4):507-15.
149. Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):954-9.
150. Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest*. 1986;78(3):748-52.
151. BIKLE DD, SIITERI PK, RYZEN E, HADDAD JG, GEE E. Serum Protein Binding of 1,25-Dihydroxyvitamin D: A Reevaluation by Direct Measurement of Free Metabolite Levels\*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;61(5):969-75.
152. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*. 1993;13(5):360-4.
153. DeLuca HF, Schnoes HK. Vitamin D: recent advances. *Annual review of biochemistry*. 1983;52(1):411-39.
154. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological reviews*. 1998.
155. Iida K, Shinki T, Yamaguchi A, DeLuca HF, Kurokawa K, Suda T. A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(13):6112-6.
156. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1494-9.

157. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright © 2011, National Academy of Sciences.; 2011.
158. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
159. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
160. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):234-40.
161. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews*. 2001;22(4):477-501.
162. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, Płudowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550.
163. Bouillon R, Suda T. Vitamin D: calcium and bone homeostasis during evolution. *Bonekey Rep*. 2014;3:480.
164. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
165. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S153-64.
166. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1992;13(4):719-64.
167. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of bone and mineral research*. 1998;13(3):325-49.

168. Prüfer K, Racz A, Lin GC, Barsony J. Dimerization with Retinoid X Receptors Promotes Nuclear Localization and Subnuclear Targeting of Vitamin D Receptors\*. *Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(52):41114-23.
169. 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.
170. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2024, MDText.com, Inc.; 2000.
171. Rachez C, Gamble M, Chang CP, Atkins GB, Lazar MA, Freedman LP. The DRIP complex and SRC-1/p160 coactivators share similar nuclear receptor binding determinants but constitute functionally distinct complexes. *Mol Cell Biol*. 2000;20(8):2718-26.
172. Kim S. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2013;18:45-54.
173. Donmez AS, Turkyilmaz A, Cayir A. Genetic Forms of Calciopenic Rickets. *Eurasian J Med*. 2022;54(Suppl1):159-63.
174. Roizen JD, Li D, O'Lear L, Javaid MK, Shaw NJ, Ebeling PR, et al. CYP3A4 mutation causes vitamin D-dependent rickets type 3. *J Clin Invest*. 2018;128(5):1913-8.
175. Freeman JL, Perry GH, Feuk L, Redon R, McCarroll SA, Altshuler DM, et al. Copy number variation: new insights in genome diversity. *Genome Res*. 2006;16(8):949-61.
176. Ismail S, Essawi M. Genetic polymorphism studies in humans. *Middle East Journal of Medical Genetics*. 2012;1:57-63.
177. Trent RJ. Chapter 3 - DNA Genetic Testing. In: Trent RJ, editor. *Molecular Medicine (Fourth Edition)*. Boston/Waltham: Academic Press; 2012. p. 81-115.
178. Kruglyak L, Nickerson DA. Variation is the spice of life. *Nat Genet*. 2001;27(3):234-6.

179. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology: Robbins Basic Pathology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
180. Stenson PD, Mort M, Ball EV, Howells K, Phillips AD, Thomas NS, et al. The Human Gene Mutation Database: 2008 update. *Genome Med.* 2009;1(1):13.
181. 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.
182. 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.
183. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1-2):1-12.
184. Supriya M, Chandra SR, Prabhakar P, Prasad C, Christopher R. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism and vascular dementia due to cerebral small vessel disease in an Asian Indian cohort. *Journal of the Neurological Sciences.* 2018;391:84-9.
185. Khan M, Bielecka Z, Najm M, Bartnik E, Czarnecki J, Czarnecka AM. Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: Current state and future approaches (Review). *International journal of oncology.* 2013;44.
186. Wall JD, Pritchard JK. Haplotype blocks and linkage disequilibrium in the human genome. *Nat Rev Genet.* 2003;4(8):587-97.
187. McGrath JJ, Saha S, Burne THJ, Eyles DW. A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D concentrations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2010;121(1):471-7.
188. 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.

189. 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.
190. Tajouri L, Ovcarić M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, et al. VARIATION IN THE VITAMIN D RECEPTOR GENE IS ASSOCIATED WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN AN AUSTRALIAN POPULATION. *Journal of Neurogenetics*. 2005;19(1):25-38.
191. Susanne M, Erdfelder E, Buchner A, Faul F. A short tutorial of GPower. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology*. 2007;3.
192. Bikle DD. Vitamin D Assays. *Front Horm Res*. 2018;50:14-30.
193. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-8.
194. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002;181-182:71-8.
195. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. 2006;296(23):2832-8.
196. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37(11):680-3.
197. Ozfirat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J*. 2010;86(1011):18-25; quiz 4.
198. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2708-17.
199. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, Theodoratou E, Campbell H, Dunlop MG, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116(8):1092-110.

200. Scragg R, Stewart AW, Waayer D, Lawes CMM, Toop L, Sluyter J, et al. Effect of Monthly High-Dose Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study : A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 2017;2(6):608-16.
201. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012;79(13):1397-405.
202. Saçmacı H, Tanık N, Balbaloglu Ö, Aktürk T, Inan LE. Electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome female patients after vitamin D replacement. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(4):224-9.
203. 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.
204. Nowaczewska M, Wiciński M, Osiński S, Kaźmierczak H. The Role of Vitamin D in Primary Headache-from Potential Mechanism to Treatment. *Nutrients.* 2020;12(1).
205. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2007;56(10):2616-21.
206. Li L, Wu B, Liu JY, Yang LB. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Res.* 2013;44(3):235-41.
207. Papasavva M, Vikelis M, Siokas V, Katsarou MS, Dermitzakis E, Raptis A, et al. VDR Gene Polymorphisms and Cluster Headache Susceptibility: Case-Control Study in a Southeastern European Caucasian Population. *J Mol Neurosci.* 2022;72(2):382-92.
208. Yıldız., B., (2023). Karpal Tünel Sendromu Tanılı Hastalarda Vitamin D Polimorfizmi. *Tıpta Uzmanlık Tezi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya*, 98p.
209. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Oct;144 Pt A:138-45.

## EKLER

### EK-1. Etik Kurul Onayı

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Kübital Tünel Sendromunda Vitamin D Düzeyi ve Reseptör Gen Polimorfizmi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2023/60                                                                 |

|                      |                  |  |
|----------------------|------------------|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI |  |
|                      | AÇIK ADRESİ:     |  |
|                      | TELEFON          |  |
|                      | FAKS             |  |
|                      | E-POSTA          |  |

BAŞVURU BİLGİLERİ

|                                                                                              |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------|
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                         | Doç. Dr. Mehmet TECELLİOĞLU                                                    |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ<br>UZMANLIK ALANI                                         | Turgut Özal Tıp Merkezi Nöroloji Anabilim Dalı                                 |                                          |                                               |                                          |
| KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ<br>BULUNDUĞU MERKEZ                                       | MALATYA                                                                        |                                          |                                               |                                          |
| VARSA İDARİ SORUMLU<br>UNVANI/ADI/SOYADI                                                     |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİ                                                                                 |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ<br>UNVANI/ADI/SOYADI<br>(TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| DESTEKLEYİCİNİN YASAL<br>TEMSİLCİSİ                                                          |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMANIN FAZİ VE<br>TÜRÜ                                                                 | FAZ 1                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | FAZ 2                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | FAZ 3                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | FAZ 4                                                                          | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | Gözlemsel ilaç çalışması                                                       | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                 | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | <input type="checkbox"/>                 |                                               |                                          |
|                                                                                              | İlaç dışı klinik araştırma                                                     | <input checked="" type="checkbox"/>      |                                               |                                          |
| Diğer ise belirtiniz                                                                         |                                                                                |                                          |                                               |                                          |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN<br>MERKEZLER                                                             | TEK MERKEZ<br><input checked="" type="checkbox"/>                              | ÇOK MERKEZLİ<br><input type="checkbox"/> | ULUSAL<br><input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI<br><input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENİ  
İmza:



Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Kübital Tünel Sendromunda Vitamin D Düzeyi ve Reseptör Gen Polimorfizmi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2023/60                                                                 |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER        | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Tarihi                                                                                                 | Versiyon Numarası | Dili                                       |                                    |                                |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                 | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 06.04.2022                                                                                             | 4.0               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 10.08.2022                                                                                             | 2.0               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                                      | -                 | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                 | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                                                                                      | -                 | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER  | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Açıklama                                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                               |                   |                                            |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                 | Karar No: 2023/60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Tarih: 20.09.2023                                                                                      |                   |                                            |                                    |                                |
|                                 | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak uygun olduğuna toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                        |                   |                                            |                                    |                                |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                        |                   |                                            |                                    |                                |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                   |                                            |                                    |                                |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ                                                                            |                   |                                            |                                    |                                |

| Unvanı/Adı/Soyadı                                    | Uzmanlık Alanı              | Kurumu                           | Cinsiyet                              |                                       | Araştırma ile ilişkisi     |                                       | Katılım *                  |                            |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ (Başkan)                 | Halk Sağlığı                | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Onural ÖZHAN (Başkan Yardımcısı)      | Tıbbi Farmakoloji           | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. Rauf MELEKOĞLU (Bildirimlerden Sorumlu Üye) | Kadın Hastalıkları ve Doğum | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN                              | İç Hastalıkları             | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Sedat YILDIZ                               | Fizyoloji                   | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Barış OTLU                                 | Mikrobiyoloji               | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Mehmet GÜL                                 | Histoloji                   | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Prof. Dr. Özlem ELKIRAN                              | Çocuk Hastalıkları          | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Doç. Dr. İknur UCUZ                                  | Çocuk Psikiyatri            | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Kübital Tünel Sendromunda Vitamin D Düzeyi ve Reseptör Gen Polimorfizmi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 2023/60                                                                 |

|                                    |                |                                  |                                       |                                       |                            |                                       |                            |                            |
|------------------------------------|----------------|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Doç. Dr. Harika Gözde GÖZÜKARA BAĞ | Biyoistatistik | İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Dr. Öğr. Üyesi Arife SABANCI       | Periodontoloji | İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Ecz. Necla DENİZ                   | Eczacı         | Serbest Eczacı                   | E <input type="checkbox"/>            | K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Abdullah DEMİREL                   | Hukuk          | Serbest Avukat                   | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |
| Mehmet KODAL                       | Sivil Üye      | Apartman Görevlisi               | E <input checked="" type="checkbox"/> | K <input type="checkbox"/>            | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> | H <input type="checkbox"/> |

**Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 17.04.2019 tarih ve 66175679-514.99 – E.63800 sayılı YÖK'e yazdığı "Klinik Araştırma İzni" konulu yazısı kapsamına giren çalışmaların başlatılabilmesi için ilgili Kurumdan da izin alınması gerekmektedir.**

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Metin Fikret GENÇ  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

## EK-2. Çalışma İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 11/09/2023-342753



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-47846772-302.99--342753  
Konu : Çalışma İzni

### NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Anabilim Dalımızda yapılması planlanan " Kübital Tünel Sendromunda Vitamin D Düzeyi ve Genetik Polimorfizmi " konulu çalışma için Anabilim Dalı Başkanlığımızca gerekli izinlerin tarafıma verilmesi hususunda;  
Gereğini bilgilerinize arz ederim

Doç.Dr. Mehmet TECELLİOĞLU  
Öğretim Üyesi



T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-47846772-302.99-342869  
Konu : Çalışma İzni

11/09/2023

Sayın Doç.Dr. Mehmet TECELLİOĞLU  
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

İlgi : 11/09/2023 tarihli ve 342753 sayılı yazınız.

İlgili yazıda belirtmiş olduğunuz çalışmanın Nöroloji Anabilim Dalında yapılması uygundur

Prof.Dr. Yüksel KABLAN  
Anabilim Dalı Başkanı

