



T.C.

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KARPAL TÜNEL SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D,
VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emre Sağır

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT/2020



T.C.

**GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
SAĞLIK ARAŞTIRMA VE UYGULAMA MERKEZİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**KARPAL TÜNEL SENDROMLU HASTALARDA VİTAMİN D,
VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Emre Sağır

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Nurdan Yılmaz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT/2020

TEŞEKKÜR

Yaklaşık 4 yıllık uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen her türlü ihtiyacımda bütün içtenliği ve samimiyetiyle yanımda olan tez dönemimde de her zaman yardımcı olan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ'ye; uzmanlık eğitimimin ikinci yarısında birlikte çalıştığımız, klinik deneyim bilgi birikiminden faydalandığım ve tez dönemimde tüm desteklerini yoğunlaştıran hocam Dr. Öğr. Üyesi Nurdan YILMAZ'a; beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi mesai arkadaşlarıma; fiziksel tıp ve rehabilitasyon servisi ve ünitesinde çalışan hemşire, fizyoterapist, fizik tedavi tekniker, sekreter ve personel arkadaşlarıma; çalışmamın istatistik kısmında desteklerini esirgemeyen arkadaşım Dr. Hümevra YILMAZ'a elektrofizyoloji laboratuvarında görevli hemşire Makbule CİHANGİR'e; her zaman yanımda olan, en sıkıntılı dönemlerimde varlıkları ile avunduğum sevgili eşim ve canım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre SAĞIR

Tokat/2020

ÖZET

Giriş: Karpal Tünel Sendromu (KTS), median sinirin karpal tünel (KT) içerisinde kompresyonu sonucu meydana gelen klinik bir tablodur. Bu çalışmada klinik ve elektrofizyolojik olarak KTS tanısı almış hastalarda 25(OH) vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerini tespit edip, hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koymak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-70 arası, klinik ve elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konulan 100 hasta ile klinik ve elektrofizyolojik olarak normal olan 40 kontrol grubu dahil edilmiştir. Klinik ve yüzeysel elektromiyografi (EMG) ile tanı konulan hastalar hafif, orta ve ağır KTS olarak 3 gruba ayrılmıştır. Hastalar klinik açıdan Vizüel Analog Skala (VAS), Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi ve The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) Ağrı Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ön tanı olarak KTS düşünülmüş ancak yüzeysel EMG sonucu KTS ile uyumlu gelmemiş hastalar dışlama kriterlerindeki hastalık ve durumlar dışlandıktan sonra kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerde 25(OH) vitamin D, vitamin B12 ve folik asit kan düzeyleri bakılmıştır. Hasta grupları (hafif, orta, şiddetli) ile kontrol grubu (yüzeysel EMG normal) arasında vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Bulgular: Vaka grubunda 84 kadın (%84) ve 16 erkek (%16) hasta vardı ve vaka grubunun yaş ortalaması $52,65 \pm 11,74$ ' idi. 30 hastanın semptom süresi 1 yıldan az, 54 hastanın 1-5 yıl arasında, 16 hastanın ise 5 yıldan fazla klinik semptom süresi mevcut idi. Klinik, fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar sonucunda 30 hasta hafif, 49 hasta orta ve 21 hasta ağır derecede KTS tanısı almıştır. Vaka grubunun 25(OH) vitamin D düzeyi ortalaması $16 \pm 10,86$, B12 vitamin düzeyi ortalaması $343,37 \pm 163,80$, folik asit düzeyi ortalaması $8,58 \pm 3,88$ olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla $16,33 \pm 11,66$, $328,32 \pm 121,46$ ve $8,27 \pm 2,79$ ' dir. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında 25(OH) D vitamini, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Fakat 25(OH) D vitamini bütün gruplarda düşük seviyelerde bulunmuş ve vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Yine B12 vitamin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da vaka grubunda daha düşük düzeylerde bulunmuştur. Klinik semptomların süresi ile KTS'nin şiddeti arasında; VAS skoru, Boston semptom şiddet skalası skoru ve LANSS ağrı ölçeği skoru ile KTS şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır. ($p < 0,05$)

Sonuç: D vitamin eksikliği çok sık karşılaşılan bir problemdir ve çeşitli klinik sonuçlar meydana getirmektedir. Ellerde ağrı, uyuşma, karıncalanma gibi semptomlar ile başvuran hastalarda özellikle D vitamin ve B12 vitamin düzeyi de değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Karpal Tünel Sendromu, Vitamin D, Vitamin B12, Folik Asit, Nöropati



ABSTRACT

Introduction: Carpal Tunnel Syndrome (CTS) is a clinical picture resulting from compression of the median nerve in the carpal tunnel. In this study, it was aimed to determine the level of vitamin D, vitamin B12 and folic acid in patients diagnosed with carpal tunnel syndrome clinically and electrophysiologically and to reveal its relationship with disease severity.

Materials and Methods: The study included 100 patients between 18-70 years, clinically and electrophysiologically diagnosed as CTS, and 40 clinical and electrophysiologically normal control groups. Patients diagnosed with clinical and superficial electromyography (EMG) were divided into 3 groups as mild, moderate and severe CTS. Patients were evaluated clinically with the Visual Pain Scale (VAS), Boston Carpal Tunnel Syndrome Questionnaire and The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. As a preliminary diagnosis, CTS was considered, but patients whose superficial EMG results did not comply with CTS were taken as the control group after excluding diseases and conditions in the exclusion criteria. Vitamin D, vitamin B12 and folic acid blood levels were examined in all individuals in the patient and control groups. It was investigated whether there was a significant difference between patient groups (mild, moderate, severe) and control group (superficial EMG normal) in terms of vitamin D, vitamin B12 and folic acid levels.

Results: There were 84 female (%84) and 16 male (%16) patients in the case group and the mean age of the case group was 52.65 ± 11.74 . Symptom duration of 30 patients was less than 1 year, 54 patients were between 1-5 years and 16 patients had clinical symptoms longer than 5 years. As a result of clinical, physical examination, and electrophysiological studies, 30 patients were diagnosed with mild, 49 patients with moderate and 21 patients with severe CTS. The mean vitamin D level of the case group was 16 ± 10.86 , the average level of vitamin B12 was 343.37 ± 163.80 , the average of folic acid level was 8.58 ± 3.88 . In the control group, these values are 16.33 ± 11.66 , 328.32 ± 121.46 ve 8.27 ± 2.79 respectively. Vitamin D, vitamin B12 and folic acid levels were compared between the case group and the control group and no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). However, vitamin D was found at low levels in all groups and was found at lower levels, although not statistically significant in the case group. Also, vitamin B12 levels were found to be lower in the case group, although not statistically significant. Between the duration of clinical symptoms and the severity of CTS; a positive correlation was found between the VAS score, Boston symptom severity scale score, and LANSS pain scale score and CTS severity, which was statistically significant. ($P < 0.05$)

Conclusion: Vitamin D deficiency is a very common problem and produces various clinical results. In patients presenting with symptoms such as pain in the hands, numbness and tingling, vitamin D and B12 vitamin levels should also be evaluated.

Keywords: Carpal Tunnel Syndrome, Vitamin D, Vitamin B12, Folic Acid, Neuropathy



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KARPAL TÜNEL SENDROMU.....	4
2.1.1. Tanım.....	4
2.1.2. Brakial Pleksus, Median Sinir ve Karpal Tünel Anatomisi.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	7
2.1.4. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	8
2.1.5. Patofizyoloji.....	9
2.1.6. Tanı.....	10
2.1.6.1. Öykü ve Klinik Semptomlar.....	10
2.1.6.2. Fizik Muayene.....	11
2.1.6.2.1. Özel Testler.....	11
2.1.6.2.2. Duyu Muayenesi.....	13
2.1.6.2.3. Motor Muayenesi.....	14
2.1.6.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	14
2.1.6.3.1. Sinir İletim Çalışmaları.....	15
a)Motor tip sinir iletim çalışmaları.....	15
b)Duyu ve mixt tip sinir iletim çalışmaları.....	16
2.1.6.3.2. İğne EMG.....	18

2.1.7.	Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.1.8.	Ayırıcı Tanı.....	20
2.1.9.	Tedavi.....	21
2.1.9.1.	Günlük Yaşam Modifikasyonu ve Egzersiz.....	22
2.1.9.2.	Splintleme.....	22
2.1.9.3.	Oral İlaç Tedavisi.....	23
2.1.9.4.	Lokal Kortikosteroid Enjeksiyonu.....	23
2.1.9.5.	Fizik Tedavi Ajanları.....	24
2.1.9.6.	Cerrahi Tedavi.....	25
2.2.	D VİTAMİNİ.....	26
2.2.1.	D Vitamini Sentez ve Metabolizması.....	26
2.2.2.	D Vitamini Etkileri.....	30
2.2.2.1.	Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri.....	30
2.2.2.2.	İmmün Sistem Üzerine Etkileri.....	31
2.2.2.3.	Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	31
2.2.2.4.	Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	32
2.2.2.5.	Kanser Gelişimi Üzerine Etkileri.....	33
2.2.2.6.	Solunum Sistemi Üzerine Etkileri.....	33
2.2.2.7.	Romatolojik Hastalıklar Üzerine Etkileri.....	34
2.2.3.	D Vitamini Seviyesi.....	34
2.3.	B12 VİTAMİNİ.....	37
2.3.1.	B12 Vitamini ve Biyokimyasal Özellikleri.....	37
2.3.2.	B12 Vitamini Emilimi ve Metabolizması.....	38
2.3.3.	B12 Vitamin Eksikliği ve Nedenleri.....	40
2.3.4.	B12 Vitamini Eksikliğinin Klinik Bulguları.....	41
2.3.5.	B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi.....	43
2.4.	FOLİK ASİT.....	44
2.4.1.	Folik Asit Yapısı ve Metabolizması.....	44
2.4.2.	Folik Asit Fonksiyonları.....	45
2.4.3.	Folik Asit Eksikliği ve Bulguları.....	46
2.4.3.1.	Klinik Belirti ve Bulguları.....	46
2.4.3.2.	Laboratuvar Bulguları.....	47
2.4.4.	Folik Eksikliğinde Tedavi ve Korunma.....	48

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78
8. EKLER.....	89

EK 1: Demografik Veriler

EK 2: Vizüel Anolog Skala (VAS)

EK 3: Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi

EK 4: LANSS Ağrı Anketi

EK 5: Hasta Onam Formu

EK 6: Etik Kurul Onay Formu

KISALTMALAR

KTS: Karpal Tünel Sendromu

EMG: Elektromiyografi

VAS: Vizüel Analog Skala

BSŞS: Boston Semptom Şiddet Skalası

BFDS: Boston Fonksiyonel Durum Skalası

LANSS Ağrı Anketi: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Anketi

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

US: Ultrason

ESWT: Ekstracorporal Şok Dalga Tedavisi

FDS: Fleksör Dijitorum Süperfisialis

FDP: Fleksör Dijitorum Profundus

FCR: Fleksör Carpi Radialis

FCU: Fleksör Carpi Ulnaris

PL: Palmaris Longus

FPL: Fleksör Pollicis Longus

APB: Abduktör Pollicis Brevis

TKL: Transvers Karpal Ligaman

KT: Karpal Tünel

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

BKAP: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

DSAP: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

EC: Ergokalsiferol, D2

CC: Kolekalsiferol, D3

7-DHC: 7-dehidrokolesterol

25(OH) D Vitamini: 25 Hidroksi Vitamin D

1,25 (OH)₂ D Vitamini: 1,25 dihidroksi Vitamin D

DBP: D vitamin bağlayıcı protein

PTH: Parathormon

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

Na: Sodyum

Co: Kobalt

RANK: Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa

IL: İnterlökin

ANA: Antinükleer Antikor

IF: İntrensik Faktör

MMA: Metil Malonik Asit

GİS: Gastrointestinal Sistem

DNA: Deoksiribonükleik Asit

MTHFR: Metilentetrahidrofolat Redüktaz

LDH: Laktatdehidrogenaz

VKI: Vücut Kitle İndeks

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. Brakial pleksus anatomisi	4
Şekil 2. Median sinir anatomisi ve eldeki duyuşal innervasyon alanı	5
Şekil 3. Karpal tünel (KT) anatomisi	6
Şekil 4. Tinel Testi	9
Şekil 5. Phalen ve Ters Phalen Testi	10
Şekil 6. Karpal Kompresyon Testi	10
Şekil 7. D vitamini formlarının biyokimyasal gösterimi	21
Şekil 8. D Vitamini Metabolizması	22
Şekil 9. B12 Vitamini Metabolizması	29
Şekil 10. Folik asitin biyokimyasal gösterimi	34

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. D vitamini eksikliği nedenleri	26
Tablo 2. Yaşa ve fizyolojik duruma göre folat değerleri	33
Tablo 3. Grupların sosyodemografik verileri-1	42
Tablo 4. Grupların sosyodemografik verileri-2	43
Tablo 5. EMG sonucu ile demografik verilerin karşılaştırılması	44
Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarında vitamin değerleri	44
Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarının ölçekler ile arasındaki ilişki	45
Tablo 8. Skalalar ve vitamin değerleri arasındaki korelasyon	45
Tablo 9. Gruplarda değerlendirme ölçeklerinin meslek ve cinsiyete göre farklılığı	46
Tablo 10. Gruplarda değerlendirme ölçeklerinin operasyon öyküsü ve ek hastalığa göre farklılığı	47
Tablo 11. Semptom süresinin değerlendirme ölçekleriyle karşılaştırması	48
Tablo 12. EMG sonucu ile skalalar arasındaki ilişki -1	49
Tablo 13. EMG sonucu ile skalalar arasındaki ilişki -2	50
Tablo 14. EMG sonucu ile vitamin değerleri arasındaki ilişki	50

1) GİRİŞ VE AMAÇ

Karpal Tünel Sendromu (KTS), el bileğinde median sinir kompresyonundan kaynaklanan ve median sinirin iletim hızının yavaşlamaya neden olan periferik tuzak nöropatisidir. Median sinir kompresyona uğradığında klinik tablo ağrı, yanma, uyuşma ve karıncalanma gibi semptomlarla sonuçlanabilir (1). KTS, genel popülasyonda % 3-5 ve 40 yaş üstü kadın grubunda % 6 sıklığında görülebilen, prevalansı en sık üst ekstremité kompresyon nöropatisidir (2). KTS prevalansı için kadın-erkek oranı yaklaşık olarak 3:1'dir. Obezite, kadın cinsiyet, diyabetes mellitus, gebelik, romatoid artrit, el osteoartriti, hipotiroidi, bağ doku hastalıkları, genetik faktörler, aromataz inhibitörü kullanımı, işyeri faktörleri gibi nedenler etyolojide en sık suçlanan faktörler arasındadır. KTS'nin patofizyolojisi multifaktöriyeldir. Karpal tünel (KT)'de (artan basınç, klinik KTS gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Artmış basıncın kesin etyolojisi belirsiz olsa da deneysel çalışmalar anatomik kompresyon ve /veya inflamasyonun olası mekanizmalar olduğunu göstermektedir. KT'de artan basınç, sinire doğrudan zarar verebilir, aksonal iletiyi bozabilir veya perineuriumdaki damarları sıkıştırabilir ve median sinir iskemisine neden olabilir. Mekanik travma, ektojik impuls oluşumu, demyelinizasyon, tendinit, mekanik faktörler patofizyolojideki diğer durumlardır (3).

KTS'de tanı; klinik semptomlar, fizik muayene, elektrofizyolojik inceleme ile konulur. Gerekli durumlarda ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıya yardımcı olması açısından kullanılmaktadır (4-5). Hastada özellikle ilk dönemlerde geceleri olan daha sonra gün içinde de belirginleşen, ellerde ağrı, uyuşma, karıncalanma, yanma, keçeleşme gibi semptomlar meydana gelmektedir. Fizik muayenede tinnel, phalen ve median sinir kompresyon testi kullanılmaktadır. Elin median yarısında duyusal dizestezi ve paresteziler meydana gelebilmektedir. İlerleyen dönemlerde tenar atrofi gibi motor defisitler olabilmektedir. KTS'de tedavi, konservatif ve cerrahi tedavi olarak iki ana gruba ayrılır. Yapılan çalışmalarda en tutarlı sonuçlar KT içerisine steroid enjeksiyonu ve cerrahi olarak KT gevşetme operasyonu olmuştur. Konservatif tedaviler arasında el bilek istirahat splinti, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), kineziyotape bantlama, lazer, terapötik ultrason, fonoforez ve egzersiz sayılabilir (5-8).

Vitamin D, seks steroidleri yapısında bir hormondur. Vitamin D düzeyini belirlemek için serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 ng/ml seviyesinde yeterli vitamin D düzeyi, 20-30 ng/ml arasında vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği kabul edilir (9). D vitamini eksikliğinin şiddetli olması ve uzun süredir devam etmesi halinde, kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü ve bu durumlarla ilişkili olarak yürüme zorluğu ve kemiklerde kırıklar meydana gelebilir. Son yıllarda D vitamininin nöroprotektif etkisi üzerinde durulmaktadır. Bu nöroprotektif etkinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da temel olarak D vitamininin serbest oksijen radikallerini azaltarak, kalsiyum kanallarını bloke ederek antioksidan etki gösterdiği ve nöronal iskemiyi önlediği ayrıca myelinizasyonu arttırdığı gösterilmiştir (10-11).

Vitamin B12 suda eriyen vitamindir ve sadece hayvansal kaynaklıdır. Transkobalaminler tarafından taşınan vitamin B12 (kobalamin), karaciğere ulaşır ve iki aktif formu olan metilkobalamin ve adenzilkobalamin şeklinde depolanır. Hücrelerin bölünmesinde DNA sentezine yol açan enzimatik süreçlerde kofaktör olarak görev yapar. Eritrositlerin oluşumu, nörolojik fonksiyon (ilk miyelin oluşumu, miyelinin gelişimi ve idamesi) ve DNA sentezi için gereklidir (12). Folik asit eksikliği genellikle vitamin B12 eksikliği ile beraber görülür. Folatın diğer ismi vitamin B9'dur. Merkezi sinir sistemi dahil birçok dokuda, folat tekli karbon birimlerinin transfer reaksiyonunda gereklidir. Ayrıca folat; nükleik asitlerin öncüleri pürin ve timidinin sentezinde, bazı aminoasitlerin metabolizmasında ve S-adenozil metiyonin sentezinde görev yapar (13-15).

Yapılan literatür araştırmasında, D vitamin eksikliği ile KTS arasındaki ilişki araştırılmış ve normal popülasyona göre KTS olan hastalarda vitamin D düzeyinin daha anlamlı şekilde düşük olduğu bulunmuştur (16). Yine yapılan başka bir çalışmada vitamin D eksikliği olan KTS hastalarına D vitamin tedavisi verilip tedavi sonrasında klinik semptom ve bulguları değerlendiren çalışmalar yapılmış ve klinik semptomların replasman sonrasında iyileşme gösterdiği gözlemlenmiştir (17). Fakat literatürde, KTS ile vitamin B12 ve folat ile ilişkisini değerlendiren çalışma görülmemiştir.

Bu çalışmanın amacı, klinik ve elektrofizyolojik olarak KTS tanısı koyulan hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folat duzeylerini belirlemek ve KTS şiddeti ile bu değerlerin korelasyonu olup olmadığını incelemektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.KARPAL TÜNEL SENDROMU

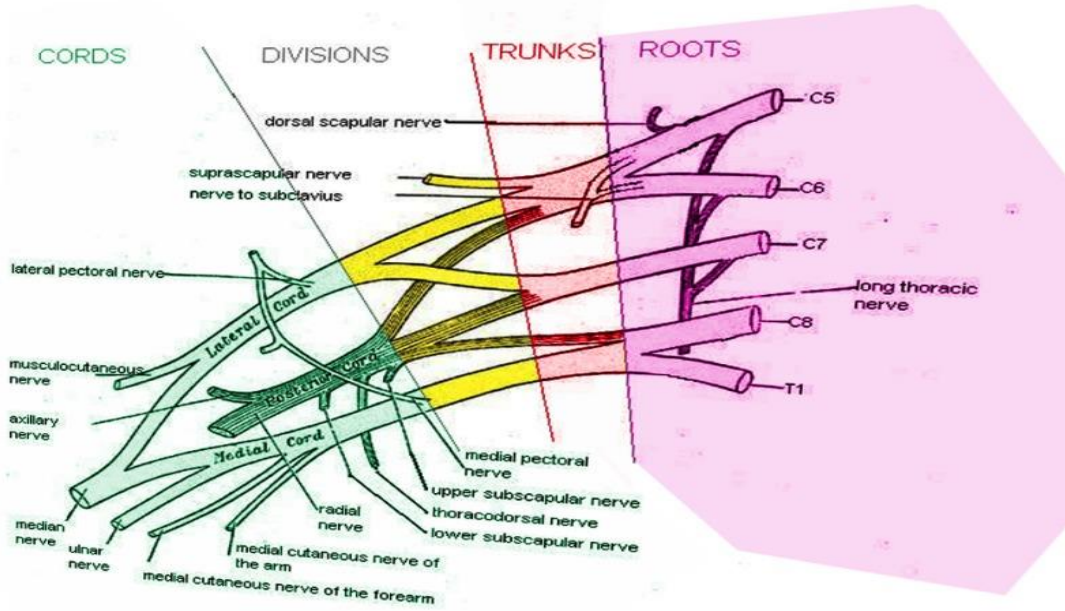
2.1.1 Tanım

KTS, median sinirin KT'den geçerken kompresyona maruz kalması sonucu çeşitli semptom ve bulguların ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. En sık görülen tuzak nöropatisidir (1).

2.1.2 Brakial Pleksus, Median sinir ve Karpal Tünel Anatomisi

Median sinir, brakial pleksusun terminal dallarından birisidir. Brakial pleksus, motor ve duysal innervasyondan sorumlu sinyalleri üst ekstremitelere iletmekle sorumludur. Pleksusa C5 spinal sinirin anterior dalı ve C6, C7, C8 ve T1 spinal sinirleri katılır. C5 ve C6 spinal sinir kökleri, C4 spinal sinirden de dal alarak trunkus süperioru, C7 spinal sinir kökü tek başına trunkus mediusu, C8 ve T1 spinal sinir kökleri, T2 spinal sinirden de dal alarak trunkus inferioru oluşturur. Sonra herbir trunkus ön ve arka divizyonlara ayrılır. Trunkus süperior ve mediusun ön divizyonları birleşerek fasciculus lateralis, trunkus inferiorun ön divizyonu fasciculus medialis, 3 trunkusunda (trunkus süperior, medius ve inferior) arka divizyonları birleşerek fasciculus posterioru oluşturur. Daha sonra fasciculuslardan da brakial pleksusun terminal dalları olan periferik sinirler ayrılır. Fasciculus lateralis, radix lateralis ve radix medialis şeklinde iki dala ayrılır. Radix lateralis, musculocutanöz siniri oluşturur iken radix medialis, median sinirin lateral dalını oluşturur. Fasciculus medialis de, radix lateralis ve radix medialis olarak ikiye ayrılır. Radix lateralisi; median sinirin medial dalını oluşturur iken radix medialis ulnar siniri meydana getirir. Fasciculus posterior ise axillar ve radial sinir olarak iki terminal dala ayrılır(18, 19).

Ayrıca kök ve trunkuslardan da sinir dalları ayrılır. C5,C6,C7 köklerinden dal alan, uzun torasik sinir; C5 sinir kökünden çıkan dorsal skapular sinir; trunkus süperiordan çıkan subklavian sinir ve supraskapular sinir brakial pleksustan köken alan sinirlerdir (18, 19).

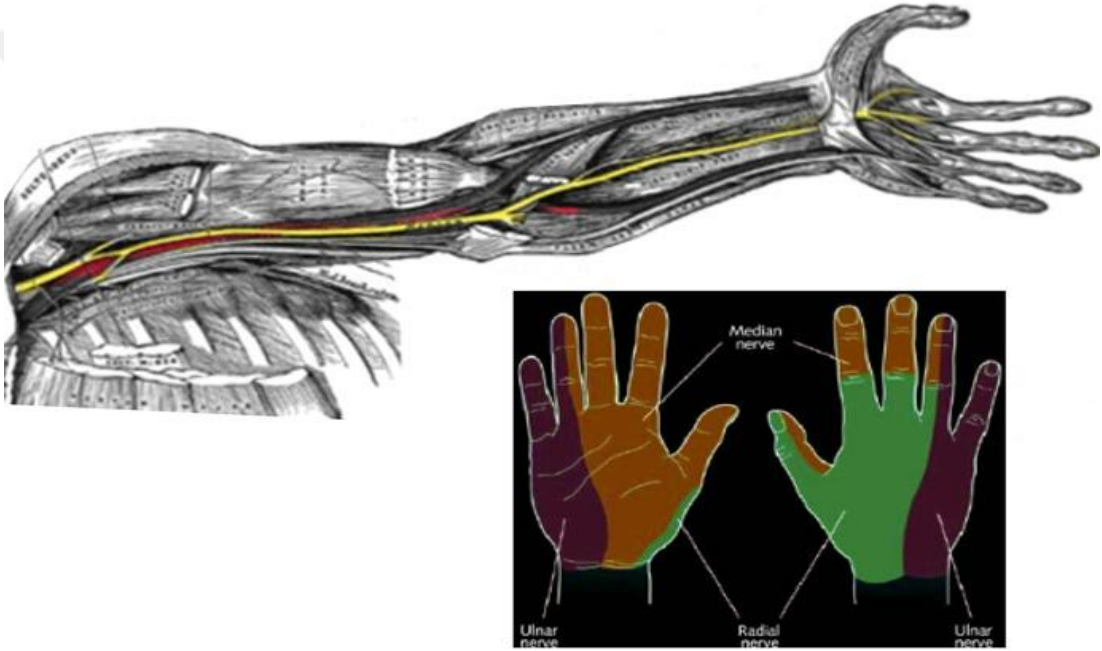


Şekil 1. Brakial pleksus anatomisi

Median sinir; fasciculus lateralis (C6-C7) ve medialis (C8-T1) tarafından oluştuktan sonra aksilladan çıkar ve brakial arter ile birlikte nörovasküler ağ içinde ilerler. Kubital fossada, arterin medialinde seyrederek, bisipital aponevroz tarafından sarılır. Sonrasında pronator teres kasının iki başı arasından geçer ve fleksör digitorum süperfisialis kasının iki başına katılır. Ulnar arteri çaprazlayarak önüne geçer ve böylece ön kolun anterior kompartmanına girer. Ön kolun alt yarısında fleksör digitorum süperfisialis kası tendona dönüştüğünde anteriorda ve 3. parmak tendonuna lateral olarak seyrederek. Devamında fleksör retinakulumun altından girerek KT'den geçer. Tünelden çıktıktan sonra elde terminal dallarına ayrılır.

Median sinir kolda hiçbir dal vermez; bununla birlikte brakial artere ve daha distal dallarına (radyal ve ulnar arterler) sempatik innervasyon sağlar. Ön kolda, Pronator teres ve fleksör dijitorum süperfisialis (FDS) geçerken bu kasları innerve eder. Bu noktada median sinir, fleksör karpı radialis (FCR) ve bazen de palmaris longus (PL) kaslarını uyarır. Proksimal ön kolda verdiği anterior interosseöz sinir saf motor daldır. Bu dal fleksör pollicis longus (FPL), fleksör dijitorum profundus (FDP)'un 2. ve 3. parmaklara giden medial başını ve pronator kuadratus kasını uyarır. Median sinirin ana gövdesi ise FDS ve FDP arasında ilerleyerek bileğe kadar gelir. El bileğinde KT'ye girmeden palmar kütanöz duyuşal dalını verir. Bu dal transvers karpal

ligamanı delerek tenar bölge üzerindeki deriyi innerve eder. Sonra median sinir KT içinden geçer. KT'yi çıktuktan sonra median sinirin motor dalı 1. ve 2. lumbrikal kasları, rekürren tenar motor dalı da tenar bölgedeki kasları uyarır (opponens pollisis, abduktor pollisis brevis, fleksör pollisis brevisin yüzeysel başı). KT'den geçen distal median sinirin duyu lifleri ilk üç parmağın ve 4. parmağın palmar yüzünün lateral yarısının, avuç içinin radial yarı derisinin ve üç buçuk parmağın dorsal taraf distal ve median falanks derisinin duyunu alır (20).

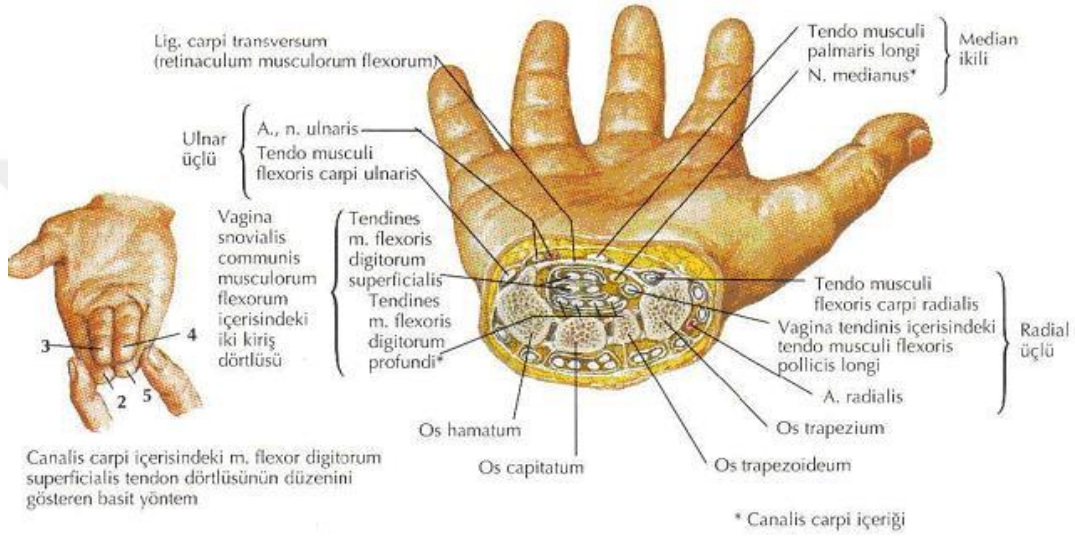


Şekil 2. Median sinir anatomisi ve eldeki duyu innervasyon alanı

KT'nin tabanını, medial ve lateral bölümlerini karpal kemikler (lunatum ve kapitatum), tavanını ise transvers karpal ligament yapar. Transvers karpal ligament, medialde pisiform ve hamatum kemiklerine, lateralde ise skafoid ve trapezium kemiklerine tutunur (21). Fleksör retinakulumu proksimalde önkolun derin fasyası, elbileğinin üstünde transvers karpal ligament, daha distalde tenar ve hipotenar kasların arasındaki aponevroz olmak üzere 3 parçadan oluşmaktadır.

KT'den median sinir ve bununla birlikte fleksör pollisis longus (FPL) ve 2-5. parmaklara giden FDS ve FDP kaslarının tendonları olmak üzere toplam dokuz tendon

geçer. Tünelde en yüzeyelden median sinir geçer (22). Tünelin uzunluğu yaklaşık olarak 4-5 cm kadardır (23). Medial yüzde transvers karpal ligaman (TKL) Guyon kanalının tabanını oluşturur, burada ulnar sinir ve ulnar arter TKL'in üstünde yer alır. Süperfisial palmar fasya her iki ligamentin üstünde yer alır ve transvers karpal ligamanın daha distaline kadar uzanır. Palmaris Longus tendonu bu fasyada sonlanır. TKL ile cilt-ciltaltı arasında iki tabaka daha vardır. Bunlar intertenar fasya ve palmar fasyadır. Fleksor retinakulumu bu üç yapı beraberince oluşturmaktadır (21-23).



Şekil 3. Karpal tünel (KT) anatomisi (24)

2.1.3 Epidemiyoloji

KTS erişkinler arasında en sık görülen periferik nöropatidir. Yıllık tahmini insidansı 1000 kişide kadınlar için 2.2 ile 5.4 ve erkekler için 1.1 ile 3 arasında değişmektedir (25-27). Çocuklar arasında KTS insidansı bilinmemekle birlikte, nadir görülmektedir (28). Genel popülasyonda KTS'nin tahmini prevalansı %1 ile 5 arasında değişmektedir (27, 29, 30). KTS kadınlarda (yüzde 0.7 ile 9.2) erkeklerden daha sıktır (yüzde 0.4 ila 2.1) (27, 29, 31-33). KTS prevalansı obez kadınlarda en yüksek, zayıf ve normal erkeklerde en düşük olarak görülmektedir (34). KTS prevalansı için kadın-erkek oranı yaklaşık olarak 3:1'dir (25, 27, 32, 35).

2.1.4 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

KTS yapan pek çok etyolojik neden vardır fakat olguların büyük bir kısmı idiyopatik olarak görülmektedir. Sekonder KTS, KT hacmindeki azalma ya da tünel içindeki anatomik yapıların hacmindeki artış ile ilişkilidir. Ayrıca el bileğinin çok kullanıldığı patolojik koşullarda da KTS sık görülmektedir. İdiyopatik KTS kadınlarda daha sık görülmekte olup (%65-80), 40-60 yaş arasında siktir. Vakaların % 50-60'ında bilateral tutulum görülür (36).

Bazı iş gruplarında çalışan insanlar, KTS açısından riskli grupta bulunmaktadır. Tekrarlayan ve zorlayıcı şekilde el-el bilek kullanımı, titreşimli aletlerle çalışma, sürekli bilek veya avuç içi basınca maruz kalma, uzun süreli bilek uzatma ve fleksiyon pozisyonunda kalma, ellerin soğuk havalarda kullanılması gibi durumlarda KTS riski artmaktadır. Bu mesleki ve biyomekanik faktörlerin birçoğunun KTS ile ilişkili olduğunu öne süren kanıtlar artmaktadır. Diğer sekonder KTS nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

- Obezite: artan vücut kitle indeksi olarak tanımlanan obezite, el bileğinde median nöropati ve semptomatik KTS için olası bir risk faktörüdür.
- Kadın cinsiyeti: Proksimal KT'nin kesit alanı kadınlarda erkeklerden daha dardır.
- Gebelik
- Diyabet
- Romatoid artrit
- Elin osteoartriti
- Hipotiroidi
- Akromegali: Bulgular yumuşak doku genişlemesinden kaynaklanmaktadır. (sinovyal ödem ve tendon hiperplazisi)
- Bağ dokusu hastalıkları: SLE, skleroderma, romatoid artrit, seronegatif spondilartropatiler, depo hastalıkları, dermatomyozit
- Mevcut median mononöropati
- Travma: ödem, kırıklar, dislokasyonlar
- Genetik yatkınlık: Sınırlı veriler, bazı hastaların KTS'ye genetik yatkınlığa sahip olduğunu göstermektedir. İkizlerde yapılan bir çalışma, kadınlarda KTS hastalarının yarısına kadarının genetik olduğunu ortaya koymuştur.

- Aromataz inhibitörü kullanımı
- İşyeri faktörleri

2.1.5 Patofizyoloji

KTS'nin patofizyolojisini araştırmak amacıyla, özellikle hayvan modellerin üzerinde, çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır. Çalışmalar kompresyon veya tuzak nöropatileri için önemli bilgiler sağlamışlardır. Herhangi bir sinir üzerindeki bası, mikrosirkülasyonu ve sıvı dinamiğini olumsuz yönde etkilemektedir. İlk başta uygulanan basınç düşük iken, öncelikle venöz geri dönüş engellenir ve venöz göllenme meydana gelir. Düşük düzeyde ve uzun süreli olarak uygulanan basıların, intranöral ödem oluşmasına ve bunun sonucu olarak intranöral basınç yükselmesine neden olabilir. Bu sürecin devam etmesi, kapiller sızıntı ve intranöral ödeme, daha ilerleyen dönemde de miyelin kaybına ve fibrozisin meydana gelmesine neden olur. Meydana gelen bu kakat, uygulanan basıncın düzeyi ile yakından ilişkilidir. Nöronlardaki ve miyelindeki hasar, uygulanan basınç ne kadar yüksek ve süresi ne kadar uzunsa, o kadar fazladır (37). KT'de normal basınç 2.5 mmHg düzeyindedir. Eğer bu basınç 20–30 mmHg arası değere yükselirse venöz dönüş bozulur, 35–50 mmHg arasındaki değerlerde kapiller akımı yavaşlar. KT basıncı 70 mmHg'nin üzerine çıktığı durumlarda, dolaşım tamamen durur; 30 mmHg üzerindeki basınç değerlerinde sinir iletisinde bozulma başlar (38). Histopatolojik bulguların ortaya çıkması KT'deki basınçla ilişkilidir. Daha yüksek basınçlarda histopatolojik olarak bulgular o derecede erken meydana gelir. Düşük basınçlarda aynı histopatolojik bulguların görülmesi için daha uzun bir süre bası oluşması gerekmektedir. Basının sonucunda meydana gelen lokal dolaşım yetersizliğinin ilk klinik bulguları, miyelinli aksonların hasarların sonucunda mevcut sinirde iletim hızında yavaşlama sonucu meydana gelmektedir. Bunlar özellikle hafif dokunma, basınç ve vibrasyon duyularının erken dönemde etkilenmesi şeklindedir. Devam eden süreçte, miyelinsiz liflerin de iletim kaybı eklenince ağrı ve sıcaklık duyusunda da kayıplar oluşmaya başlar (39).

Akut ve kronik sinir kompresyonlarında, histopatolojik süreçler birbirlerinden ciddi farklılıklar gösterir. Kronik sinir kompresyonlarında, sürecin başında demiyelinasyon-remiyelinasyon gözlenir iken uzun bir süre akson kaybı görülmez. Aksonlarda ciddi hasar ve kas atrofisi sıklıkla sürecin sonlarında meydana

gelmektedir. Ayrıca, Schwann hücrelerindeki sayıca artış, makrofajlar aracılığı ile olmaksızın doğrudan basının mitojenik etkisi ile meydana gelir. Bazı hayvan modellerinin kullanıldığı çalışmalarda, makrofajdan arındırılma yapıldığı halde Schwann hücre çoğaldığının görülmesi, bu görüşü desteklemektedir (39).

2.1.6. Tanı

KTS’de tanı; öykü ve klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ve bu bulgular ile elektrofizyolojik incelemenin kombinasyonu ile konulur. Elektrofizyolojik testler KTS tanısını desteklemek, tuzaklanma seviyesini belirlemede ve tuzaklanmanın şiddetini belirlemede yararlıdır. Elektrofizyolojik incelemelerde yanlış negatiflik olabilmektedir (%10-15). Bu nedenle EMG ve sinir ileti incelemesi normal olan fakat klinik semptom ve fizik muayene bulguları ile KTS ön tanısı düşünülen hastalarda KTS’nin değerlendirilmesi için radyolojik tetkikler tamamlayıcı bir rol oynayabilir (42).

2.1.6.1. Öykü ve Klinik Semptomlar

KTS klinik bulguları 3 evrede toplanabilir;

Evre 1: Geceleri olan uyuşukluk ve subjektif bir şişlik hissi ile uyanma mevcuttur. Hastalar bu evrede ellerini sallamakla şikâyetlerinin azaldığını ifade ederler.

Evre 2: Bu evrede hastalar klinik semptomlardan gün içerisinde de şikâyetçi olurlar. Bu durum el bileğinin sürekli aynı pozisyonda olması ya da tekrarlayan hareketleri yapmasına bağlı olabilir. Bu aşamada hastalar objeleri kavramada beceriksizlik ve düşürmeden bahsederler.

Evre 3: Hastalarda, tenar atrofinin geliştiği son evredir. Bu evrede duyuşsal semptomlar artık neredeyse hiç hissedilmez olur.

KTS’de en erken semptom uyuşma ve/veya karıncalanma şeklinde olan duyuşsal semptomlardır (40). Daha sonraları duyuşsal semptomları güçsüzlük ve tenar kas atrofileri izler. Hastalar, genellikle ilk üç parmak ve 4. parmak radial tarafta ağrı, uyuşukluk, karıncalanma, güçsüzlük ve beceriksizlikten yakınır. Anatomik olarak şikâyetlerin median sinir dağılımında olması beklenirken yapılan çalışmalarda median ve ulnar sinir trasesinde beraber ağrı görülme ihtimalinin daha fazla olduğu

gösterilmiştir. Önkol proksimaline (%22) yayılım nadir olmamakla birlikte dirsek proksimaline (%7.5), omuza (%6.3) ve boyuna (%0.6) yayılım nadirde olsa görülebilir.

Genellikle geceleri şikâyetler daha fazla olur, kişiyi uykudan uyandırabilir. Geceleri yatarken el bileğinde fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinin tekrarlanması veya sürekli fleksiyon pozisyonunda kalması sonucunda tünel içerisinde venöz staz, ödem gelişir, tünel içi basınç artar bu da semptomların artmasına yol açarken, parmakların ve el bileğinin aktif hareketi venöz tıkanıklığı açarak ağrının azalmasına yol açar. Bu yüzden hastalar gece uyanıp ellerini hareket ettirip sıkır, silkeler, sallar veya ılık su altına tutar. Hastanın şikâyetlerini azaltmak için yaptığı, ellerini hızla hareket ettirmesine 'sallama belirtisi' denilir ve KTS'li hastaların %93'ünde görülürken başka hastalıklarda görülme (yanlış pozitiflik) oranı %5 civarındadır. Hastadaki semptomların elektromyografik bulgular ile her zaman paralel olmadığı gösterilmiştir.

KTS'deki semptomların primer ve sekonder semptomlar olarak sınıflandığı bir çalışmada primer semptomların karıncalanma ve uyuşma olduğu, sekonder semptomların ise güçsüzlük ve ağrı olduğu belirtilmiştir. Primer semptomların sinir iletim çalışmaları ile korelasyonu güçlü iken sekonder semptomlarda korelasyonun daha zayıf olduğu belirtilmiştir (41).

2.1.6.2. Fizik Muayene

2.1.6.2.1. Özel Testler

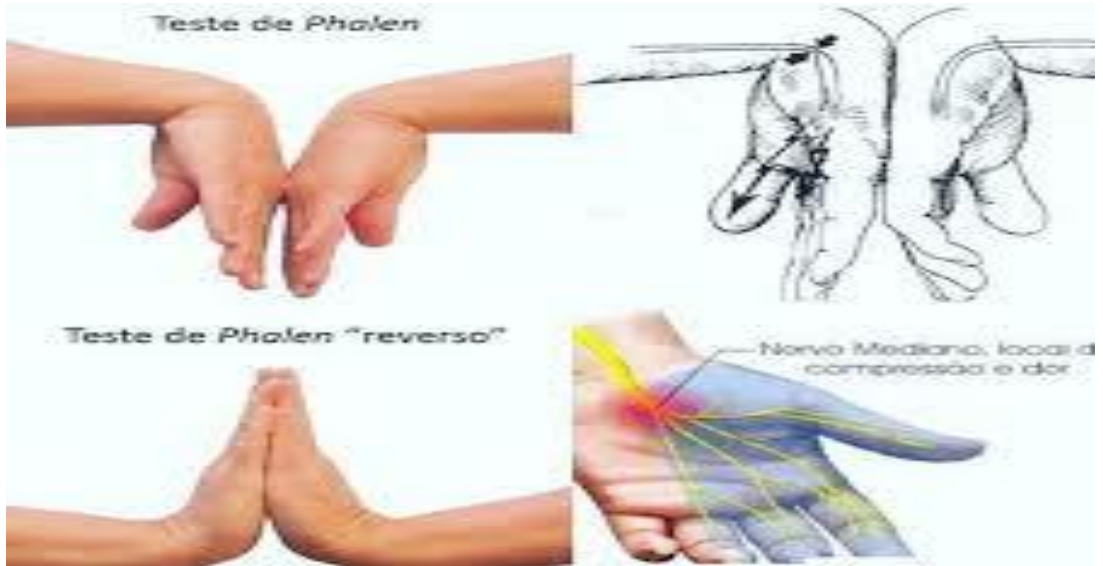
Tinel testi; el bileği ön yüzünde, transvers karpal ligamanın orta noktasında, perküsyon veya refleks çekici ile vurmak ile, median sinir trasesinde, uyuşma, ağrı, parestezi meydana gelmesi, testin pozitif olduğunu gösterir.



Şekil 4. Tinel Testi

Phalen testi; her iki el bileği 90 derece fleksiyon pozisyonunda iken, el dorsumlarının birbirine temas edecek şekilde yaklaşık 1 dakika beklenmesi sonucunda, median sinir trasesinde ağrı, parestezi gibi semptomların olması, testin pozitif olduğunu gösterir.

Ters phalen testi; her iki avuç içi birbirine temas edecek şekilde el bileklerinin 90 derece ekstansiyona getirilmesi ve bu pozisyonda 30-40 saniye beklenmesi ile median sinir trasesinde ağrı, parestezi olması durumunda test pozitifdir.



Şekil 5. Phalen ve Ters Phalen Testi

Karpal kompresyon testi; her iki başparmak ile hastanın el bileğinde transvers karpal ligaman izerine bastırılarak yaklaşık 30 saniye beklenmesi durumunda median sinir trasesinde ağrı ve parestezi olmasıdır.



Şekil 6. Karpal Kompresyon Testi

El elevasyon testi; semptomların olduğu elin baş üzeri seviyesine kaldırılması ve yaklaşık 1 dakika beklenmesi sonucu elde uyuşma, ağrı, parestezi gibi şikayetlerin artması pozitif olduğunu gösterir. Bu test ile mevcut olan iskemi artması semptomları tetikler.

2.1.6.2.2. Duyu Muayenesi

Median sinir önemli bir duyuşal sinirdir. Palmar kütanöz dalı KT'ye girmeden ayrılarak tenar bölgenin duyuşunu aldığı için KTS'de tenar bölgede duyu kusuru beklenmez. KT'den çıkan median sinir, avuç içinin radial deri yarısına, ilk 3.5 parmağın palmar derisini ve 3.5 parmağın radial taraf distal ve medial falankslarının dorsumuna ulaşacak şekilde terminal dallarına ayrılır. KTS, duyu muayenesinde bu bölgelerde duyu kaybı görülebilir. Duyu muayenesinde; Semmes-Weinstein monofilaman testi, vibrasyon testi ve iki nokta ayırımı testleri yapılmaktadır.

Semmes-Weinstein testi; bir esteziyometre testidir, çeşitli kalınlıkta monoflamanlar kullanılarak dokunma duyusu test edilir. Vücudu herhangi bir yerine uygulanabilir. Duyusal ileti hakkında bilgi verir.

Vibrasyon testi; diyapozon kullanılarak yapılan bir testtir. Diyapozon bir yüzeye vurulur ve sonra çatalın uçlarından biri parmak ucuna teğet olarak tutulur. Test edilecek bölge ve kontrol bölgesine uygulanır ve fark olup olmadığı hastaya sorularak değerlendirilir.

İki nokta ayırım testi; ilgili bölgeye aynı anda iki farklı cisimle dokunulduğunda bunları farklı hissedebilme derecesidir. Aralık ilk önce fazladır, giderek azaltılarak ayırım yapılıp, yapılamadığı değerlendirilir. 5 mm ve üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilir (17, 43).

2.1.6.2.3. Motor Muayene

Median sinir KT'den çıktıktan sonra lateral tenar bölge kaslarına ve iki tane lumbrikal kasa motor uyarı gönderirir. KTS' de motor defisitler genelde ilerlemiş ve ağır olgularda görülmektedir. Motor muayenesinde özellikle, abduktör pollicis brevis, fleksör pollicis brevis ve opponens pollicis kasları değerlendirilir ve tenar atrofi olup olmadığı muayene edilir. Bu kaslardan en önemlisi abduktör pollicis brevistir. Çünkü başparmak fleksiyon ve oppozisyonuna diğer sinirlerle uyarılan kaslarda yardım eder (44).

2.1.6.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Elektrofizyoloji, nöromüküler hastalıkların tanısında, lezyonun yerini, şiddetini ve prognozunu belirlemede kullanılır. Elektrofizyolojik değerlendirme, motor ünitenin hastalıklarında kullanılır. Motor ünite, alfa motor nöron (ikinci motor nöron) ve bu nöron tarafından innerve edilen en distaldeki kas lifine kadar olan kısmı içeren birimdir. İkinci motor nöronun anatomik olarak üzerindeki yapılarla ilgili tanısal değeri yoktur. Elektrofizyoloji terminolojisinde elektromiyografi (EMG) ile iğne EMG ifade edilirken, elektronörografi sinir iletim çalışmalarını, elektronöromiyografi ise bu iki incelemenin birlikte kullanıldığı çalışmayı ifade eder. EMG de esas amaç kas ve sinirlerin kendiliğinden olan veya uyarılmış elektriksel

aktivite sinyallerini toplayıp bu potansiyelleri büyüterek, elektronik ve dijital cihazların işleyebileceği duruma getirmektir (45).

2.1.6.3.1. Sinir İletim Çalışmaları

Sinir iletim çalışmalarında; motor, duyu ve mikst tipte sinir lifleri üzerinde impuls meydana getiren uyarı verilir. Bu sinir lifleri üzerindeki impuls iletimi değerlendirilerek özellikle periferik sinir fonksiyonları değerlendirilir. Sinir iletim çalışmaları yaparken; elektrotlar, amplifikatör, katod ışınlu tüp, filtreler, stimülatörler gibi çeşitli ekipmana ihtiyaç duyulur.

EMG cihazında iki temel elektrot kullanılır: yüzeysel ve iğne elektrot. Motor sinir lifi uyarısında yanıtı kaydetmede yüzeysel elektrotlar daha kullanışlıdır. Yüzeysel elektrotlar, jel uygulandıktan sonra cilde bantlar ile sıkıca yapıştırılır. Aktif kayıt elektrotu, sinir iletim çalışmaları sırasında, kasın motor noktası üzerine ve duyu iletim çalışmaları esnasında ise sinir üzerine yerleştirilir. Referans elektrotu, aktif kayıt elektrotunun distalinde motor iletim çalışmalarında, tendon üzerine ve duyu iletim çalışmalarında ise sinir üzerine yerleştirilir. Kaslar ve sinirlerden elde edilen potansiyeller, bu iki elektrot arasındaki potansiyel farklarıdır. Bunların dışında bir de toprak elektrotu kullanılmaktadır (45).

a) Motor Sinir İletim Çalışmaları

Motor sinir iletim çalışmaları, periferik sinir iki veya daha fazla noktadan supramaksimal stimulus ile uyarılır ve bu sinirin innerve ettiği kastan yüzeysel ve iğne elektrotlar ile bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydedilmesi tekniğine dayanır. Distal stimülasyon ile yanıtın elde edilmesi için geçen süre distal latans veya terminal latans olarak adlandırılır. Distal latans, sinir iletim zamanını, nöromüsküler geçiş zamanını ve kas membranı boyunca yayılma zamanını içerir. Sinirin iletim zamanını ve hızını belirleyebilmek için iki farklı nokta arasındaki latans farkı belirlenir. Distal latanstaki proksimal latans çıkarılarak sinir iletim zamanı ölçülür. Sinir iletim hızı, distal ve proksimal uyarı noktaları arasındaki mesafeyi, iletim zamanına bölerek bulunur. Sinir iletim çalışmalarında elde edilen sinir iletim hızı, BKAP şekli, amplitüdü, alanı ve süresi normal değerler ile karşılaştırılır.

Motor sinir iletim çalışmaları için elektrotlar, aktif elektrot, kasın orta noktasına; referans elektrot, tendon bölgesine gelecek şekilde yerleştirilir. Bu şekilde bileşik kas aksiyon potansiyeli elde edilir. Akım şiddeti 0 miliamperden başlayarak yavaş yavaş artırılır, motor yanıtın artık artmadığı noktaya kadar artırıldıktan sonra, bunun %20-30 üzerinde bir akım verilerek supramaksimal yanıt elde edilir. Supramaksimal uyarı ile elde edilen potansiyel BKAP veya M yanıtı olarak isimlendirilir. Eğer uyarıya rağmen, beklenen yanıt gözlenmiyor ise, doğru sinir uyarılmıyor demektir. Normal şartlarda 25 mA şiddetinde ve 0.1 msn süreli bir stimülüs genellikle yeterli olurken, hasarlı sinirler için şiddet ve sürenin artırılması gerekebilir (45).

b) Duyu ve Mikst Tip Sinir İletim Çalışmaları

Duyu iletim çalışmalarında çoğu zaman yüzeysel stimulan ve kayıt elektrot kullanılır. Rutin olan çalışmalarda geniş çaplı hızlı ileten liflerin iletim hızını ölçer. Duyu sinir aksiyon potansiyelleri (DSAP), BKAP ile karşılaştırıldığında çok daha küçük yanıtlardır ve teknik faktörlerden son derece etkilenirler. Duyu sinir iletim çalışmalarında kayıt elektrotlar anatomik rehberlere göre sinir üzerindeki noktalara yerleştirilir. Aktif elektrot ve referans elektrot arasında 3-4 cm mesafe olmalıdır. Akım yine 0 miliamperden başlayarak yavaş yavaş artırılır ve DSAP elde edilir. Bu aksiyon potansiyelinin şekli, başlangıç ve tepe noktası latansı, süresi, amplitüdü ve sinir iletim hızları normal değerlerle karşılaştırılır. DSAP'lar fokal ve yaygın periferik nöropatilerin saptanmasında BKAP'lara göre daha duyarlıdır. DSAP'lar iki farklı şekilde kaydedilir. Duyusal sinir fizyolojisine uygun şekilde sinirin distalinde stimulus verilip proksimalden kaydedilirse, ortodromik metod; proksimalden uyarı verilip distalden DSAP'lar kaydedilirse antidromik metod denilir. Motor sinir iletim çalışmalarından farklı olarak tek stimülüs verilerek sinir iletim hızı hesaplanabilir.

Mikst tip sinir iletim çalışmaları, duyu sinirlerinin ortodromik yöntemi gibidir. Duyu iletim çalışmalarından farkı; elde edilen potansiyelin hem duyu hem de motor lif aksiyon potansiyellerini göstermesidir. Anatomik rehberlere göre kayıt elektrotları sinir üzerindeki noktalara yerleştirilir. Aktif ve referans elektrot arası 3 cm olmalıdır.

Elde edilen potansiyeller, latans, amplitüd, süre, iletim hızı duyu sinirlerdeki gibidir ve normal değerlerle karşılaştırılır (45).

Sinir iletim çalışmalarını etkileyen faktörler:

Sinir iletim çalışmalarını etkileyen faktörler; fizyolojik ve fizyolojik olmayan faktörler olarak iki grupta toplanabilir. Fizyolojik faktörler arasında vücut ısısı, cinsiyet, yaş, obezite, boy, parmak çapları, innervasyon anomalileri sayılabilir. Bu faktörler arasındaki en önemlisi vücut ısısıdır. Vücut ısısı düştükçe, nöronların uyarılabilirliği azalır, distal latans uzar, sinir iletim hızı yavaşlar. Çoğu çalışmada, yüzeysel vücut ısısında 1 santigrat derece düşüşle, sinir iletim hızında 1.5-2 m/s yavaşlama olduğu görülmüştür. Fizyolojik sınırlar içerisindeki vücut ısısı artışı, sinir iletim hızında da artış olduğu gösterilmiştir. Kadınlarda erkeklere göre, motor ve duyu iletimlerinin daha hızlı ve oluşan potansiyellerin amplitüdlerinin daha büyük olduğu bildirilmiştir.

Yenidoğandaki sinir iletim hızları, erişkinlerin yaklaşık yarısıdır, miyelinizasyon tamamlanana kadar, iletim hızı artar, 3-5 yaşlarında erişkin hızına ulaşır. 50 yaşından sonra her dekatta yaklaşık 1-2 m/s olmak üzere progresif azalma gösterir. Yine uzun boylu ve obez kişilerde sinir iletim hızlarında yavaşlamalar görülmektedir. Fizyolojik olmayan faktörler arasında, stimülasyon, elektrotlar, ortam gürültüsü, ekstremitte pozisyonu ve mesafe ölçümü, filtreler gibi teknik faktörler sayılabilir (45).

KTS'de elektromyografi;

KTS ön tanısı düşünülen hastada;

- Klinik olarak KTS düşünülen hastalarda, tanı doğrulamak
- Periferik nöropatili hastalarda, KTS tanısını doğrulamak
- Brakial pleksus lezyonu, C5-6 radikülopati ve median sinirin diğer bölgelerindeki tuzak nöropatilerinden KTS'yi ayırt etmek
- Median sinirdeki hasarın şiddetini ölçmek için elektrodyagnostik yöntemler kullanılır.

Elektrodyagnostik incelemeler, KTS için oldukça sensitif ve spesifiktir. 2002 yılında spesifik hastalıklar için Amerika Elektrodyagnostik Tıp Akademisi' nin önerilen elektrodyagnostik rehberinde, tanı yöntemi olarak kullanılması bildirilmiştir.

Median duyuşal sinir ileti incelemesi, bilekten uygulanan ve 13-14 cm uzaktan olmalıdır, eğer sonuç anormal gelirse, aynı ekstremitedeki en yakın duyuşal sinir ileti ile karşılaştırılır. Başlangıçtaki ileti hızı normal ve 8 cm den uzaksa, daha yakın mesafeden median duyuşal ve miks sinir ileti bakılır, ulnar sinir ile karşılaştırılır veya aynı ekstremitte üzerinde median duyuşal ileti, radyal veya ulnar iletiyle karşılaştırılır ya da aynı ekstremitte üzerinde KT'den yapılan median duyuşal veya miks sinir ileti çalışması proksimal (ön kol), distal (parmaklar) sinir ileti çalışmalarıyla karşılaştırılır. Median sinirin tenar kas üzerinden özellikle APB'den ölçülen motor ileti incelemesi ve aynı ekstremitte üzerinde distal latansı da içeren başka bir sinirde elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır (46).

Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Derneğinin tanımladığı KTS şiddetinin elektrofizyolojik klasifikasyonuna göre;

- Negatif KTS: Tüm testlerde (karşılaştırımalı ve segmental çalışmalarda) normal bulgular.
- Hafif KTS: Parmak ve bilek arasında bakılan median sinir duyuşal iletim hızı yavaşlamıştır ancak distal motor latans değeri normaldir.
- Orta KTS: Duyuşal iletim hızı parmak bilek arasında yavaşlamıştır, beraberinde distal motor latans artmıştır.
- şiddetli KTS: Parmak bilek arasında duyuşal cevap yoktur ve distal motor latans artmıştır.
- İleri derece KTS: Komplet tenar motor cevabın yokluğu durumudur (47,48).

2.1.6.3.2. İğne EMG

İğne EMG'nin, KTS'de önemi, sinir ileti çalışmalarına göre daha sınırlı olmakla birlikte, çeşitli bilgiler sağlar. KTS 'nin şiddeti ve derecesi hakkında bilgi verir. KTS, iğne EMG de anahtar kas abdükör pollicis brevis (APB). Orta ve hafif vakalarda APB sıklıkla normaldir. İleri vakalarda, sekonder aksonal kayıp, denervasyon, reinnervasyon, spontan fibrilasyon aktivitesi görülebilir. Diğer EMG bulguları arasında pozitif keskin dalga, fasikülasyon, polifazik motor ünitler, kompleks tekrarlayıcı deşarjlar, inkomplet interferans paternleri sayılabilir (49).

Elektronörofizyolojik incelemeler, KTS tanısında yardımcı olmakla birlikte %10-15 oranında yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle bu incelemeleri normal olan semptomatik vakalar için radyolojik incelemeler, iyi bir alternatif yöntemlerdir (46, 50).

2.1.7. Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Grafi: KTS'de yararı sınırlıdır. KT'yi oluşturan kemik yapılar ve bunlarla ilişkili lezyonları değerlendirmeye yardımcıdır. Direk grafi ile ilgili kemiklerdeki kırıklar, osteoartrite değişiklikler, karpal instabilite veya yumuşak dokulardaki kalsifikasyonlar değerlendirilebilir. Yumuşak dokularda ödem dışında diğer yapılar hakkında detaylı bilgi vermez.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): KTS'de yararı sınırlı olan görüntüleme yöntemlerinden biridir. BT, direkt grafiye nazaran daha fazla bilgi sağlasa da non-kalsiye lezyonlarda, median sinir ve komşu yumuşak dokuları değerlendirmede faydası sınırlıdır. KT'nin kemik yapısındaki darlığın derecesini, bu darlığa neden olabilecek nedenleri ve darlığın yerini göstermede yardımcıdır. BT ile KT'nin hacmi ölçülerek tanıya yardımcı olunur. Düz grafilere kemik dokudaki darlık veya yumuşak doku kalsifikasyonu saptanırsa BT ile değerlendirilmelidir.

Ultrasonografi (USG): Son yıllarda kas-iskelet sistemi ultrasonografisinin önemi giderek artmaktadır. KTS'de, klinik ve elektrofizyolojik bulgularda ek olarak USG kullanılabilir. USG ile periferik sinirler doğrudan incelenebilmekte ve kompresyona bağlı olarak sinirin anatomik yapısında ve sinir içindeki değişiklikler tesbit edilebilmektedir. USG ile median sinirde kompresyona neden olabilecek anatomik varyasyonlar (Örn: persistan median arter), yer kaplayıcı lezyonlar (Örn: ganglion kisti, nöroma), tenosinovitis, median arter trombozu gibi spesifik nedenler saptanabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): KTS tanısında klinik ve elektrofizyolojik bulgular yetersiz kaldığında MRG; USG gibi ek yarar sağlayabilir. KTS'nin MRG ile görülebilen dört evresi vardır;

1. Median sinirin KT'nin proksimal bölümünde psiform düzeyinde şişmesi (psödogangliyon)

2. Ödemli median sinirin T2 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal yoğunluğu göstermesi

3. Fleksör retinakulumun palmar tarafa doğru eğilmesi
4. Median sinirin distal KT'de hamat kemiği düzeyinde düzleşmesi

MRG, KTS etyolojisi içinde önemli değere sahiptir. Travmatik ve romatoid tenosinovit, gangliyon kisti, KT'de yağ birikimi, KT'de adduktor pollisis kasının hipertrofiye uğraması, persistan median arter gibi bazı etyolojik nedenler görülebilir. Atipik vakalarda tanı için kullanılabilir (51).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

KTS'de ayırıcı tanısına pek çok hastalık girebilir, bu hastalık gruplarından klinik ve elektrofizyolojik ve gerekirse görüntüleme yöntemlerin kullanılarak doğru tanıya gidilmelidir. KTS ayırıcı tanısındaki hastalıklar;

1. Dirsek bölgesinde median sinir nöropatisi: Pronator teres ve/veya anterior interosseöz sinir sendromu, turnike paralizisi yer alır. Pronator teres sendromunda gece şiddetlenme yoktur. KTS'den farkı ağrının daha çok avuç içinde (median palmar kutanöz dal tutulumuna bağlı) olmasıdır.
2. Brakial pleksus hasarı (median sinir etkileniminin belirgin olduğu)
3. Torasik Outlet Sendromu: Torasik Outlet Sendromunda kas atrofisi, KTS'deki gibi tenar taraftan ziyade el intrinsik kaslarındadır. Duyu bozukluğu ise el ve ön kolun ulnar tarafındadır. Bu hastalarda Adson testi genellikle pozitifdir.
4. Servikal radikülopati (C6-C7 sinir kökü etkileniminin belirgin olduğu): Genellikle istirahat esnasında şikayet azalır. Hipoestezi dağılımı dermatomaldir.
5. Servikal sendrom, servikal myelopati ve servikal spondiloz
6. Periferik polinöropati
7. Double crush sendromu; median sinirin hem proksimal hemde distalde kompresyonu sonucu meydana gelir.
8. De Quervain tenosinoviti; Abduktor pollisis longus ve ekstensör pollisis brevis tendonlarının tenosinovitidir. Başparmak kökü ve özellikle bilek radial tarafında ağrı ve hassasiyet mevcuttur. Zorlu başparmak abduksiyonu ağrılıdır, Finkelstein testi genellikle pozitifdir. Nöropatik şikayetler belirgin değildir.
9. Polimyaljia romatika, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklar
10. Yumuşak doku bozuklukları (tendinit, osteoartrit, lateral epikondilit gibi)

11. Hiperventilasyon ve histeri
12. Vasküler oklüzyon (Allen testi yapılır)
13. Sigara içmek, izoniyazid, kortikosteroid veya kemoteropatik ilaç kullanımı, şeklinde sıralanabilir (51).

2.1.9. Tedavi

KTS'de tedavi yöntemleri konservatif ve cerrahi olarak iki ana gruba ayrılır. Sekonder KTS olgularında öncelikle altta yatan etyolojik nedenin tedavi edilmesi gerekir. KTS'de tazaklanmanın belirlenebilir bir sebebi var ise ona yönelik spesifik tedavisi yapılmalıdır fakat idyopatik KTS'de diğer konservatif tedavi yöntemleri kullanılabilir. KTS'de uygulanan başlıca konservatif tedavi yöntemleri semptomları tetikleyen durumların ortadan kaldırılması ve aktivite modifikasyonu, splintleme, lokal kortikosteroid enjeksiyonu, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, B6 vitamini, diüretikler, Alfa-lipoik asit, tendon sinir kaydırma egzersizleri, akupunktur ve US, TENS, lazer, kısa dalga diatermi, parafin, iyontofrez, fonofrez, kontrast banyo gibi fizik tedavi ajanlarıdır (52,53).

Öncelikle konservatif tedavi düşünülmesi gereken hasta gruplarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1.Genç hastalar (etyolojide sekonder nedenler yoksa)
- 2.Semptomların bir yıldan daha az süredir olması
- 3.Tenar bölgede atrofi ve güçsüzlük olmaması
4. İğne EMG'de denervasyon bulgularının olmaması
5. Diğer ekstremiteye göre median sinir duysal distal latans uzamasının 1 msn'den az olması

Konservatif tedavinin başarılı olamayacağını işaret eden bulguları da şöyle sıralayabiliriz:

- 1.Semptomların bir yıldan daha uzun süredir var olması
- 2.Tenar atrofi
- 3.Abduktor pollisis brevis kasında objektif güçsüzlük saptanması
- 4.Median sinirle innerve olan tenar kaslarda EMG'de fibrilasyon potansiyellerinin varlığı

5. Median sinir motor distal latansın 6 msn'den uzun olması
6. İki nokta diskriminasyonun 6 mm'nin üzerinde olması
7. Birinci, ikinci ve üçüncü parmaklarda sürekli-sabit uyuşukluk olması (53).

2.1.9.1 Günlük Yaşam Modifikasyonu ve Egzersiz

KTS'li hastalar, tekrarlayıcı el bileği ve el hareketlerinden mümkün olduğunca uzak durmalıdır. Bu hareketler, hastanın semptomlarını artırabilir veya yapılan tedaviden fayda görme şansını zorlaştırabilir. Eğer mümkünse titreşimli aletler kullanılmamalıdır. Bu tür aletlerin oluşturduğu hareketler semptomları daha da kötüleştirebilir. Hastalar, zorlayıcı kavramalardan uzak durmalı, uzun süre ağır yük taşımamalı, örgü örmek, dikiş dikmek gibi tekrarlanan el ve el bileği hareketlerinde bulunmamalıdır. Bilgisayar kullanan hastalar bilek pozisyonunu değiştirerek semptomatik fayda sağlayabilir veya el bilek destekliğinden de fayda görebilirler (54).

Tendon ve sinir kaydırma egzersizlerinin lokal dinamik etkilerinden dolayı tedaviye katkısı olduğu düşünülür. Egzersizle çevre yumuşak dokuların mobilizasyonu sağlanarak dinamik iskeminin sonlandırılması sağlanmaktadır. KT'de fleksör tendonların hareketi ile median sinirin hareketleri birbirleriyle ilişkilidir ve bu hareketler tendon ve sinir kaydırma egzersizleriyle artırılabilir.

2.1.9.2 Splintleme

KTS'nin konservatif tedavisinde ilk seçeneklerden biri el bileği splintlemesidir. Bazı kaynaklarda günlük aktivite modifikasyonlarından sonra ilk önerilen tedavi olarak belirtilmektedir (55).

KTS patofizyolojisinde, KT basıncı önemli bir rol oynamaktadır ve el bileği nötral pozisyonundan uzaklaştıkça KT içindeki basınç artış göstermektedir. El bileğinin splintlenmesi sonucu oluşan immobilizasyon sonrası KT içindeki yumuşak dokunun basıncı azalır ve kan dolaşımı artırır. El bilek splinti, KTS hastalarında özellikle geceleri artan uyuşma, karıncalanma, keçeleşme gibi semptomlarda belirgin fayda sağlar (56, 57). Literatürde splint tedavisi sonrası tekrarlama oranı %10 ile %90 arasında geniş bir spektrumda bulunmuştur. Split tedavisi daha çok nörolojik bulgusu olmayan erken evre hastalarda daha fazla fayda sağlamaktadır (55).

Splintleme şikayetlerin başladığı üç ay içinde kullanıldığında daha etkili olmaktadır. Özellikle tekrarlayıcı el bilek hareketi olan mesleklerdeki hastalar için faydalıdır. El bileğini nötral pozisyonda tutan splintleme, tekrarlayıcı fleksiyon ve rotasyonu azaltarak, yumuşak doku şişliği veya tenosinovite semptomatik rahatlama sağlar (58).

2.1.9.3 Oral ilaç tedavisi

Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, steroidler, B6 (pidoksin) ve B12 vitamini KTS'de kullanılabilen ilaç tedavileridir. Non-spesifik fleksör tenosinovitin sıklıkla median sinir basısına neden olduğu bilinmektedir. Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, ilgili bölgedeki enflamasyonu azaltmak amacıyla kullanılır. KTS, fizyopatolojisindeki ödem ve mikrovasküler perfüzyondaki yetersizlik, steroidlerin anti-ödem ve vasküler stabilizan etkileri nedeniyle kullanımlarını gündeme getirebilir.

2.1.9.4 Lokal Kortikosteroid Enjeksiyonu

Günlük yaşam modifikasyonu ve splintlemeye rağmen semptomları devam eden hastalarda yapılabilecek tedavi seçeneğidir. Enjeksiyon, bilek çizgisi üzerinden palmaris longus tendonunun ulnar kenarından 30° açı ile cilt altına girilecek şekilde yapılır. Önce bir miktar lidokain (toplam 1 mL %1'lik lidokain) verilir, parestezi yoksa kalan lidokain ve ardından depo kortikosteroid enjekte edilir. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid + lidokain enjeksiyonu sadece lidokain enjeksiyonundan daha etkili bulunmuştur. %75 hastada semptomları azaltır ve median sinir iletiminde düzelme görülür ancak 1 yıl içinde semptomlar tekrarlayabilir.

Enjeksiyonun bazı komplikasyonları olabilir. Enfeksiyon, tendon rüptürü ve median sinirde enjeksiyon hasarı ile karşılaşılabilir. Bu tarz durumlar enjeksiyonun tekrarına engel teşkil edebilir. Sinir içi enjeksiyona dikkat edilmelidir, enjeksiyon sonrası nörolojik kayıp hızlıca meydana gelebilir. Motor etkilenim, duyuusal etkilenimden daha ön plandadır. Spontan iyileşme oluşabilirse de kalıcı nörolojik kayıplar sık görülür (59).

2.1.9.5 Fizik Tedavi Ajanları

Yüzeysel sıcak ve/veya soğuk uygulamaları: Sıcak uygulamalar, uygulanan bölgede vazodilatasyon meydana getirerek, ilgili bölgeye daha fazla oksijen ve dokuların kullanabileceği besin maddeleri taşınmasına neden olur, aynı zamanda atık maddelerin ve serbest oksijen radikallerinin daha fazla miktarda uzaklaştırılmasına katkı sağlar. Sıcak uygulamalar metabolik aktiviteyi hızlandırır, dokuların fleksibilitesini artırır ve analjezik etkisi de mevcuttur. Bazen soğuk uygulamalarda, ödem ve inflamasyonun kontrolü için kullanılabilir. Parafin banyosu, hot pack, hidroterapi, cold pack bu grupta değerlendirilebilir (60).

Ultrason: İşitme sınırı olan 20.000 Hz frekans üzerindeki ses dalgalarına ultrason denilmektedir. Tedavi amacıyla uygulanan ultrason 1-3 MHz arasındadır. Derin ısıtıcılar grubuna girmektedir. Dokuda metabolik aktiviteyi artırır, vazodilatasyon sağlar, enzimatik aktiviteyi, sinir fonksiyonunu ve bağ doku elastikiyetini artırıcı etkisi mevcuttur, analjezi sağlar. Ultrasonun en önemli mekanik yan etkisi kavitasyondur ve kavitasyon hemoliz, kanama ve doku nekrozuna yol açar. Bunu önlemek için sabit ve yüksek doz uygulamadan kaçınılmalıdır. Ultrason kalp, göz, gebe uterusu gibi sıvı içeren dokulara uygulanmamalıdır, tedavi dozlarında dahi kavitasyon görülebilir (61).

Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS): Analjezi sağlayan elektrik akımlarıdır. Etki mekanizması kapı kontrol mekanizmasına dayanmaktadır. Substantia gelatinözada yer alan ağrılı ve yüzeysel duyu impulsları ile uyarılan nöronların ağrısız impulslarla uyarılması sonucu üst merkezlere ağrı duyusu iletiminin inhibe edilebileceği üzerinde durulmaktadır. TENS'in diğer etki mekanizmaları arasında nosiseptörlerin inhibisyonu, sempatik blok ve endojen opiatların salınımının artması yer almaktadır. TENS'de kalın miyelinli A beta liflerini uyarmak için genellikle asimetric bifazik akımlar tercih edilir. Konvansiyonel, akupunktur benzeri, burst tipi, kısa-yoğun ve modüle TENS gibi farklı tipleri mevcuttur. Elektrodlar genellikle ağrılı bölge üzerine yerleştirilir. TENS'in en yaygın endikasyonu akut ve kronik ağrılardır (62).

Diğer Fizik Tedavi Ajanları: KTS'nin konservatif tedavisinde ayrıca iyontoforez, fonoforez, lazer, kontrast banyo, Ekstracorporal Şok Dalga Tedavisi (ESWT), kinezyolojik bantlama, traksiyon gibi tedaviler uygulanabilmektedir.

2.1.9.6 Cerrahi Tedavi

Hastada konservatif tedaviye yanıt alınamayacağına dair bulgular varsa, konservatif yöntemler etkili olmuyorsa, semptom ve bulgular ilerleme gösteriyorsa, objektif nörolojik belirtiler varsa, hastanın EMG'si ağır veya çok ağır derecede KTS ile uyumlu ise sistemik hastalığın tedavisi ile KTS belirtileri giderilemiyorsa cerrahi girişim önerilmelidir. Cerrahi tedavide amaç, transvers karpal ligaman insizyonu ile KT'yi gevşetmek ve rahatlatmaktır. KT, tam olarak eksplore edilmeli ve eğri longitudinal bir insizyon yapılmalıdır. Uygun hastalarda cerrahi tedavi yapıldığında ağrı ve pareteziler hemen düzelebilir. Motor ve duysal nörolojik bulgular zamanla ve daha yavaş olarak düzelebilir. Cerrahi tedavini başarısızlığı, insizyonun tekniğinden, transvers karpal ligamentin az kesilmesi sonucu yetersiz median sinir eksplorasyonundan, bazen yanlışlıkla median sinirin palmar motor dalının kesilmesinden ve yakın dokularda anormal skar dokusu oluşmasından meydana gelebilir. Cerrahi sonrası semptomlar kaybolabilir, aynı şiddette devam edebilir, belirli bir düzelmeden sonra nüksedebilir veya cerrahiden sonra yeni oluşan semptomlar öncekinin yerini alabilir. Cerrahinin uzun dönem sonuçları hastalığın ve semptomların büyük ölçüde tekrarladığını göstermiştir (63). Yapılan bir çalışmada KTS cerrahisi sonrası 1-1.5 yıl içinde fibrotik proliferasyon veya sinovit nedeniyle sıklıkla KT'nin radial duvarında sinirin basıya uğraması sonucu ikinci operasyon gerekliliği bildirilmiştir (64).

2.2. D VİTAMİNİ

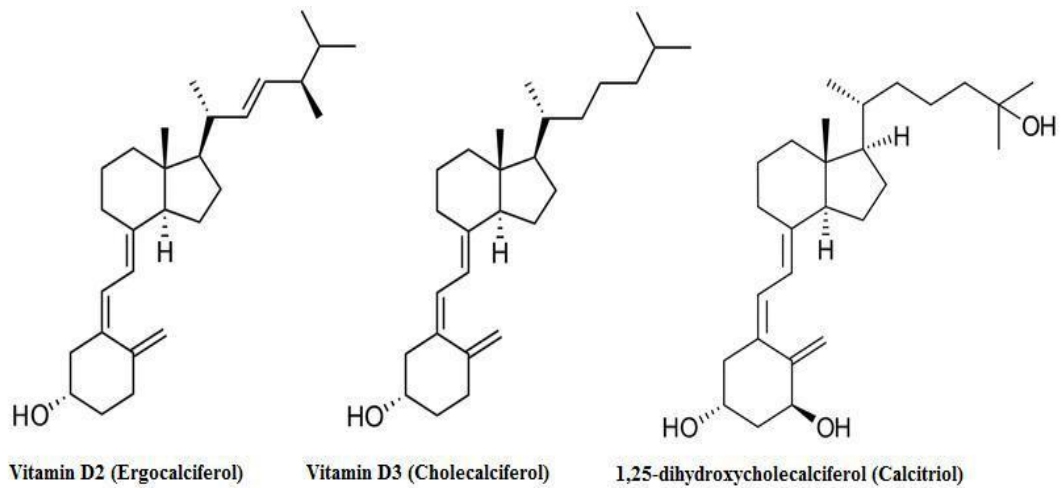
D vitamini, seks steroidleri yapısında bir hormondur. Vitaminler vücutta sentez edilemeyen, dışarıdan hazır gıdalarla alınması gerekli olmasına rağmen, D vitamini diğer vitaminlerden farklı olarak güneş ışınlarının etkisiyle ciltten sentezlenebilmektedir. Burada üretilen D vitamini öncülüdür, çeşitli işlemlerden geçtikten sonra biyolojik olarak aktif D vitamini üretilir. Bu yüzden D vitamini hormon olarak sınıflandırılmaktadır. İnsan vücudunda iskelet sistemi başta olmak üzere çeşitli dokularda etkileri vardır. Çeşitli dokularda D vitamin reseptörü olması nedeniyle hemen hemen bütün sistemler üzerinde etkileri olan çok önemli vitaminlerden biridir.

2.2.1 D vitamini Sentez ve Metabolizması

D vitamini öncülleri, kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olarak adlandırılırlar. Uskumru, somon balığı gibi yağlı balık türlerinde; yumurta sarısı, süt, karaciğer gibi hayvansal ürünlerde; maydanoz, soğan, brokoli, su teresi gibi bitkisel ürünlerin içeriğinde D vitamini bulunmaktadır. D vitamini, yağda çözünebilir olduğundan balıkların etinden ziyade yağlı dokularında ve karaciğerlerinde çok daha fazla miktarda bulunmaktadır. Fakat besinler günlük D vitamini ihtiyacını karşılamak için her zaman yeterli olmayabilir. Besinlerle günlük karşılanamayan D vitamini, güneş ışığı ile deriden üretilmektedir. Deri ile günlük D vitamini ihtiyacının %90-95'i sentezlenebilmektedir. Güneş ışığı, D vitamini sentezinde esas faktör olarak belirlenmiştir. Bu sentezin gerçekleşebilmesi için, güneş ışınlarının geliş açısı, bulunulan konumun deniz seviyesinden yüksekliği, mevsim süreleri, toplumun cilt rengi, atmosferdeki ozon miktarı, yerleşim yerindeki havanın kalitesi, güneş koruyucuları (15 faktörün üzerinde koruyucu krem kullanımı %99 oranında ciltte D vitamini üretimini bloke eder), güneşe cam arkasından maruziyet, giyinme tipi, ileri yaş gibi faktörler etkilidir. Solaryum ise farklı seviyelerde ultraviyole A (UVA) ve ultraviyole B (UVB) ışınları sağlamakla birlikte uygun bir D vitamini kaynağı değildir. Melanin pigment miktarı da, deriden D3 vitamini üretimini etkileyen faktörlerdendir. Melanin ile provitamin D3 arasında güneş ışığı için yarışma

bulunmaktadır. Deri pigmentasyonu fazla olan yani ten rengi koyu olan insanlarda, eşit düzeyde D vitamini sentezi için normal ten renkli insana göre daha uzun süre güneşe maruziyeti gerekmektedir. Güneş ışınlarının geliş açısı, deride D3 vitamini sentezi için diğer önemli olan faktördür. Güneş ışınları deriye ulaştığında, ölçülen açı ne kadar dikse UVB ışınlarının aldığı yol daha kısadır. Bu açı, kış aylarında (Kasım-Mart) daha dardır ve bu da D vitamini sentezini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu faktör ise, güneş ışınlarının geliş açısının dar olduğu yerlerdeki yaşayan insanlarda D vitamini eksikliğinin görülmesinin nedenini açıklayabilir (65).

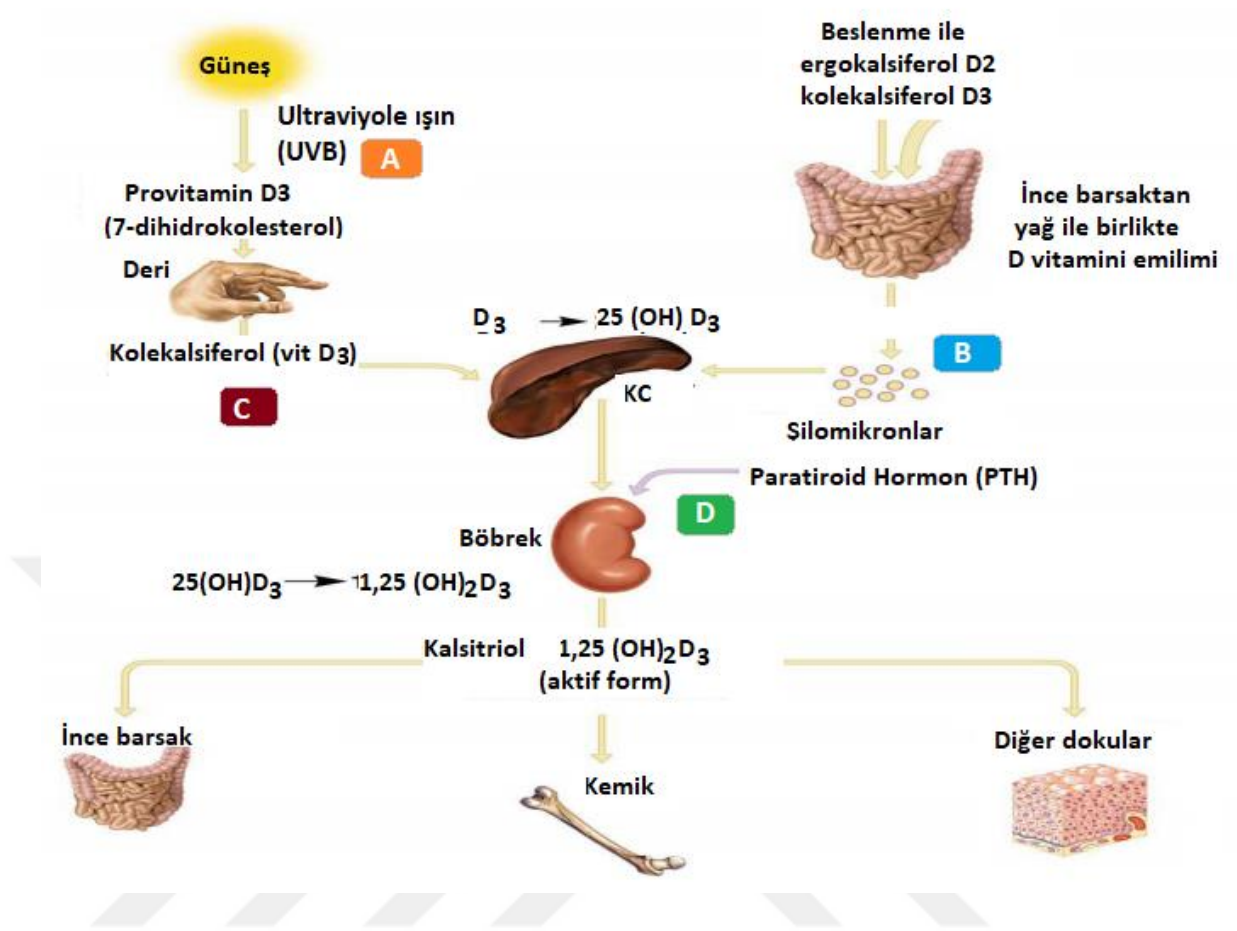
D vitamini, steroid yapılı hormon olan D2, D3 ve D4 vitaminlerine verilen ortak isimdir. D vitamini, vücutta sentez edilebilen tek vitamindir. D vitamininin insan vücudu için önemli olan iki formu, D2 ve D3'tür ve biyolojik olarak aktif değildir. D2 vitamini, ergokalsiferol (EC) olarak da bilinen diyet ile alınan bitkisel kökenli formudur. D3 vitamini ise hem hayvansal gıdalardan alınan hem de deride 7-dehidrokolesterolden (7-DHC) sentezlenen ve kolekalsiferol (CC) olarak da adlandırılan formdur. Güneş ışınlarındaki ultraviyole B'nin etkisiyle CC'ye dönüşüm olmaktadır. CC, EC'den 5-10 kat daha etkilidir ve vücutta yaklaşık olarak 2 kat daha fazla depolanır. Bu durumun nedeni, muhtemelen EC'nin D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) affinitesinin düşük olmasıdır. Ayrıca CC, EC'ye göre aktif formuna 5 kat daha fazla dönüşür.



Şekil 7. D vitamini formalarının biyokimyasal gösterimi

Hayvansal besin kaynaklı D3 vitamini veya bitkisel besin kaynaklı D2 vitamini ince bağırsak hücrelerince absorbe edilir. Absorbsiyon için safra asitleri gerekir. D2 ve D3 vitamin şilomikronlarla birleşir. Lenfatik sistemle venöz dolaşıma katılır. Venöz dolaşıma geçtikten sonra, kanda ise D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanırlar ve portal sistem aracılığıyla karaciğere gelir.

D vitamini, karaciğer ve böbrekte hidroksilasyon ile aktif formuna dönüştürülmektedir. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz enzimi ile 25. karbondan hidroksilasyonla 25-hidroksivitamin D'ye (25(OH) D vitaminine) dönüşür. Bu enzim; makrofaj, akciğer dokusu, duodenum, adrenal bezde de sentez edilmektedir. D vitaminin, 25 hidroksilaz enzimi ile olan reaksiyonunun %90'ı karaciğerde, %10'u enzimin olduğu diğer dokularda gerçekleşir. 25(OH) D vitaminin diğer ismi, kalsidiol olarak bilinmektedir. Kalsidiol, D vitamini ölçülmesi için kullanılabilir en uygun formudur. 25(OH)D vitamini, dolaşımda var olan D vitamininin en büyük bölümünü oluşturur. Bu miktar, kas ve yağ dokusunda depolanmış D vitamini ile denge halindedir. Kalsidiol, tekrar DBP'ye bağlanır. Kalsidiolun yalnız %1'i dolaşımda serbest halde bulunmaktadır. DBP'nin vücutta normalde alınan D vitamini miktarının beş katını bağlayabilecek kadar bulunması, D vitamini intoksikasyonuna karşı önemli koruyucu mekanizmalardandır. 25(OH) D vitamini, kan yolu ile böbreğe gelir. Böbrekte kalsidiol, 1 α -hidroksilaz ile ikinci kez hidroksilasyon reaksiyonuna uğrar. D vitaminin, etkili formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye (1,25(OH)₂ D vitamini) dönüşür. Aktif olan bu D vitaminine, kalsitriol denmektedir. 1 α -hidroksilaz, böbrek proksimal tubulus hücrelerindeki mitokondrilerde bolca bulunan sitokrom P450 enzimidir. Makrofaj, monosit, akciğer, meme dokusu, kemik dokusu, paratiroid bezde bulunur. Böbrek dışı olan bu dokulardaki 1,25(OH)₂ D vitamini sentezi; gebelik, sarkoidoz, kronik böbrek yetmezliği, tüberküloz, romatoid artrit ve granülomatozis gibi özel durumlar dışında katkı sağlamadığı bildirilmektedir. 1 α -hidroksilaz enzimi, negatif feedback mekanizması ile sıkı bir kontrol altındadır. Bu enzim aktivitesinde 1,25(OH)₂ D vitamini, kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH), kalsitonin ve fibroblast growth factor (FGF-23) rol oynar (65).



Şekil 8. D Vitamini Metabolizması

D vitamininin etkisiz hale gelmesine neden olan enzim 24-hidroksilaz ise, hem karaciğerde hem de böbrekte bulunmaktadır. Aktif D vitamini, bu enzim ile etkisiz formu olan kalsitriol asite dönüşür ve safra yoluyla atılır. 24 hidroksilaz enziminin miktarı ya da aktivitesinin düşük olması durumunda 1,25(OH)₂ D vitamininin miktarının yüksek olmasına neden olur. Ayrıca vücuttaki D vitamini düzeyi arttığında negatif geri bildirim ile 1 α hidroksilaz inhibe edilir ve 24 hidroksilaz aktive olur. Böylece D vitamini, kendi yıkımını artırmış olur. Bu durum, D vitamini artışına bağlı olarak hiperkalsemi meydana gelmesi ve kemikten kalsiyum mobilizasyonuna bağlı intramembranöz kemik mineralizasyonunun bozukluğuna engel olmaktadır. 1,25(OH)₂ D vitamini, 1 α hidroksilaz enziminin aktivesini inhibe etmesinin yanında, 24 hidroksilaz enziminin salınımını aktive etmektedir. Parathormon (PTH), 1,25(OH)₂D vitamininin sentezini uyarır. Bu etkiyi 1 α -hidroksilaz enzimi üzerinden göstermektedir. Enzim aktivitesini artırarak aktif D vitamini miktarı artırır. Sonuç

olarak kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonu meydana gelir. PTH etkisiyle, serum kalsiyum ve fosfor düzeyi düştüğünde D vitamini sentezi artmaktadır. Ayrıca PTH, direk etki ile de böbrekten kalsiyum ve fosfor emilimi yapmaktadır. Primer hiperparatiroidide 1,25(OH)₂D vitamininin düzeyi artarken, hipoparatiroidide azalır. FGF-23 ise FGF ailesine ait, mineralize olmuş kemikte osteositlerde sentezlenen bir proteindir. FGF-23, vücutta serum Ca-P metabolizmasının düzenlenmesi ve sürdürülmesinde; kemik doku, böbrek ve paratiroid hormonun birbiri arasındaki döngüsünde kilit rol oynar. FGF-23, Sodyum (Na)-P kotransporter fonksiyonunu azaltmaktadır. Mevcut etki ile proksimal tübülden P emilimini azaltır. Ayrıca 1 α -hidroksilaz enzimi miktarı azalırken, 24 hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Böylece 1,25(OH)₂ D vitamininin miktarının azalmasına neden olur. Bu sayede intestinal P emilimi azalır. Toplamda etkisi, serum P düzeyini düşürmektir (65).

2.2.2 D Vitaminin Etkileri

2.2.2.1 Kemik Metabolizması Üzerine Etkileri

D vitamininin primer etkisi serum kalsiyum düzeyini belirli seviyede tutmaktır. Bunu ince bağırsaktan Ca emilimini arttırarak, böbrekten kalsiyum itrahını azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu arttırmak gibi çeşitli mekanizmalarla yapar. Bunun dışında yine ince bağırsaklardan fosfor emilimini arttırır. D vitamininin olmadığı durumlarda diyetle alınan kalsiyumun ancak %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilir. D vitamini kalsiyumun emilimini %30-40, fosforun emilimini de %80'e varan oranda arttırabilmektedir (66).

Kan kalsiyum dengesini sağlamada 1,25(OH)₂ D vitamini ve parathormon direkt olarak görev alır. D vitamini negatif feedback mekanizma ile PTH salınımını inhibe eder. 1,25(OH)₂ D vitamini, parathormon ile sinerjistik etkiyle kemik rezorpsiyonunu arttırmaktadır. Osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanan PTH ve 1,25(OH)₂ D vitamin, bu hücrelerin yüzeyindeki reseptör aktivatör nukleer faktör-K β (RANK) ligandının üretimini stimüle eder. RANK ligandı ise olgunlaşmamış osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak olgunlaşmamış osteoklast öncüllerinin olgun osteoklastlara dönüşümünü uyarır (67). Ciddi D vitamini eksikliği adolesan ve

erişkinlerde osteomalaziye, infant ve çocuklarda ise riketse neden olabilir. Rikets D vitamini eksikliğine bağlı epifizyel plağın defektif mineralizasyonu ve deformasyonu ile sonuçlanan metabolik bir kemik hastalığıdır (68).

2.2.2.2 İmmün Sistem Üzerine Etkileri

Vücutta birçok hücrede olduğu gibi immün sistemi ilgilendiren hücrelerde de vitamin D reseptörü bulunması nedeniyle D vitamini immün sistem modülasyonu açısından önemlidir. D vitamininin immün sistem üzerindeki etkisi, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25(OH)₂D vitamini ile olmaktadır. Monosit ve makrofaj hücrelerinin 1 α hidrosilaz enzimini içerdiği ve 1,25(OH)₂ D vitamininin böbrek dışı parakrin üretiminin olduğu bilinmektedir. Aktive T lenfositlerde D vitamin reseptörü bulunmaktadır. Aktive T lenfositlerin proliferasyonu ve aktivasyonu, D vitamini varlığında inhibe olur. Yine benzer bir mekanizma ile dendritik hücre diferansiasyonu inhibe olur ve IL-12 azalır, IL-10 artar. D vitamini antijen sunan hücrelerin antijen sunumunu ve T lenfosit uyarı kapasitesini azaltır. 1,25(OH)₂ D vitamini ile uyarılan makrofajların kemotaktik ve fagositik kapasitelerinin arttığı görülmüştür. 1,25(OH)₂ D vitamininin diğer bir etkisi monositlerde reaktif oksijen üretimini arttırmak ve uyarılabilir nitrik oksit üretimini etkileyerek bakterilerin öldürülmesine olanak sağlamaktır. Ayrıca 1,25(OH)₂ D vitamini, T lenfositleri aktive ederek sitokin salınımını, B lenfositleri aktive ederek immünglobulin sentezini arttıran katelisidin isimli antimikrobiyal bir peptidin üretimini arttırarak immünmodulatör etki göstermektedir (69).

2.2.2.3 Sinir Sistemi Üzerine Etkisi

Vitamin D reseptörü insan beyinde talamus, hipotalamus, bazal gangliyonlar, hipokampus, olfaktör sistem, temporal-orbital ve cingulat korteks, serebellum bölgelerinde yaygın biçimde bulunmaktadır (70). Alzheimer, demans, parkinson, multipl skleroz, şizofreni, mevsimsel affektif bozukluk ve depresyon gibi pek çok nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıkla D vitamin düşüklüğünün ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (71,72). Yapılan hayvan deneylerinde Vitamin D'nin nöronlar üzerine koruyucu etkisinin olduğunu ve nöronal toksisite ve hasarı azalttığı

gösterilmiştir. Yine vitamin D'nin serbest radikalleri azaltarak ve kalsiyum kanallarını bloke ederek antioksidan etki gösterdiği ve nöronal nekrozu önlediği gösterilmiştir (10,11). Vitamin D seviyeleri ve periferik nöropatiler arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da yapılmıştır. Vitamin D seviyeleri ve diyabetik periferik nöropati arasındaki ilişkiyi inceleyen bir metaanalizde, polinöropatisi olan diyabet hastaları ile polinöropatisi olmayan diyabet hastalarında D vitamin seviyelerine bakılmış ve polinöropatisi olan grupta D vitamin seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (73).

Polinöropatisi olan 112 diabet hastasıyla yapılan prospektif bir çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış, bir gruba 8 hafta boyunca haftada 1 kez 50000 IU D3 verilmiş, 8 hafta sonra tedavi alan grupta plaseboya göre nöropati semptom skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır (74). KTS olgularında vitamin D düzeyinin daha düşük olduğu, vitamin D eksikliğinin KTS şiddetini arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (75).

2.2.2.4 Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Giovanucci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tüm diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak 25(OH) vitamin D seviyesi 30 ng/ml'nin üzerinde olan erkeklerde miyokard infarktüsü riskinin %50 azaldığı saptanmıştır (76). D vitamini eksikliğinde kardiyovasküler riskin artışı açıklayan çeşitli mekanizmalar arasında;

- Hidroksimetil glutaril Co-A redüktaz üzerinde D vitamini tarafından sağlanan inhibisyonun ortadan kalkması sonucu trigliserit seviyelerinde artış meydana gelmesi,
- Pankreasta bulunan ve insülin sentezleyen β hücrelerinin disfonksiyonu sonucu insülin direncinde artış, diyabet ve metabolik sendroma yatkınlık,
- Böbrekte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olması sonucunda, kan basıncında meydana gelen yükselme,
- Damar duvarında inflamatuvar cevapta artış sonucu ateroskleroza yatkınlık gelişmesi olarak sıralanabilir (77).

2.2.2.5 Kanser Gelişimi Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂ D vitamini proliferasyonu kontrol ederken, farklılaşmayı da uyarır ve böylece kanser oluşumunu önler. Kanser hücreleri de, vitamin D reseptörü bulundurmaktadırlar ve sahip oldukları 1 α hidroksilaz enzimi ile 25(OH) D vitamin düzeyi 30 ng/ml'den yüksek olduğunda, 1,25(OH)₂ D vitamini oluşturmaktadırlar. 1,25(OH)₂ D vitamininin proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine inhibe edici; diferansiasyon, apoptozis üzerine ise aktive edici etkileri sayesinde kanser hücrelerinin çoğalıp yayılmasının engellenmesinde rolü olduğu söylenebilir (78). Meme kanseri ile D vitamini arasındaki ilişkiyi ortaya koyan çalışmalarda 25(OH) D vitamin düzeyi yüksekliği ile meme kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (79). Vitamin D düzeyinin eksik olduğu durumlarda kolon, pankreas, prostat, akciğer ve hodgkin lenfoma gibi birçok kanserin görülme sıklığında artış saptanmıştır (78, 80).

2.2.2.6 Solunum Sistemi Üzerine Etkisi

D vitamini varlığında monosit ve makrofajların kemotaktik ve fagositik özelliklerini arttırdığı ve dolayısıyla antimikrobiyal özelliklerinin güçlendiği bilinmektedir. D vitamini eksikliğinde kas gücünde azalmaya bağlı (özellikle diyafragma ve interkostal kaslarda) solunum yollarında sekresyonlarının atılımında zorlanma ve enfeksiyona yatkınlık olduğu bilinmektedir. 1,25(OH)₂ D vitamini, katelisin başta olmak üzere antimikrobiyal peptitlerin yapımını uyararak solunum sistemi enfeksiyonlarına karşı koruyucu mekanizma oluşturabilir. D vitamini bu yolla tüberküloza karşı etkili olabilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin sadece tüberküloz için değil, otitis media ve üst solunum yolu enfeksiyonları için de risk oluşturduğu bildirilmiştir. Kistik fibrozisli hastalarda D vitamini düzeylerinin doğal immün yanıt, akciğer fonksiyonları ve kardiyovasküler sistem üzerine etkili bulunmuştur (81).

2.2.2.7 Romatolojik hastalıklar üzerine etkisi

Yapılan çalışmalarda vitamin D reseptörlerinin romatoid artrit hastalarının romatoid lezyonlarında, endotelial hücre, fibroblast, makrofaj ve lenfositlerde bulunduğu, fakat sağlıklı insanlarda sinoviyada bulunmadığı ve D vitamini eksikliği olan sistemik lupus eritematozus hastalarında serum interferon-alfa aktivitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca antinükleer antikor (ANA) pozitif sağlıklı bireylerde D vitamini eksikliği, ANA negatif sağlıklı bireylerden daha sık bulunmuştur (82).

2.2.3 D vitamin seviyesi

İnsan vücudunda D vitamini seviyesini belirleyen en önemli değer, 25(OH) D vitamin düzeyidir. 25 (OH) Vitamin D'nin;

- 10 ng/ml ve altındaki düzeyi ciddi eksiklik,
- 10 ile 20 ng/ml' nin (25-50 nmol/L) arasındaki düzeyi eksiklik,
- 20 ile 30 ng/ml (50-75 nmol/L) arasındaki düzeyi yetersizlik,
- 30 ng/ml' nin (75 nmol/L) üzerindeki düzeyini yeterli,
- 25(OH) D düzeyi >150 ng/ml olduğu durumlarda vitamin D intoksikasyonundan bahsedilir (9).

D vitamininin sadece % 10'luk kısmı besinlerden karşılanabilmektedir. Güneş ışınları ile deride üretim yapılmadan, besinler ile günlük D vitamini ihtiyacı karşılanamaz. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin en sık sebebi güneş ışığına yetersiz maruziyettir. Kapalı ortamlarda fazla zaman geçirilmesi, geleneksel giyim tarzı, yüksek faktörlü güneş kremi kullanımı, yüksek rakımlı bölgelerde yaşama, hava kirliliği gibi nedenler ile güneş ışığına maruziyet azalmakta ve bu da D vitamini yetersizliğine yol açmaktadır.

Tablo 1. D vitamini eksikliği nedenleri

Ciltte D vitamini sentezinin azalması	<ul style="list-style-type: none">•Yetersiz güneş ışığı mazuryeti•Kapalı giyim tarzı•Güneş koruyucu kullanımı•Cilt ten renginin koyu olması•Yaşlılık•Obezite
D vitamini emiliminin azalması	<ul style="list-style-type: none">•Kistik fibrozis•Crohn hastalığı•Çölyak hastalığı•Yağ Malabsorbsiyon Sendromu•Gastrektomi•Pankreas yetersizliği
D vitamini yıkımını artıran ilaçlar	<ul style="list-style-type: none">•Glukokortikoidler•Antikonvülzan ilaçlar (fenitoin, fenobarbital)•Antifungal ilaçlar (ketokonazol)•Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid)•Anti-retroviral ilaçlar
D vitamini deri dışı sentezinin azalması	<ul style="list-style-type: none">•Karaciğer yetmezliği•Kronik böbrek yetmezliği•Hiperfosfatemi•Hipoparatiroidi•1α hidroksilaz enzim eksikliği
D vitamini atılımının artması	<ul style="list-style-type: none">•Nefrotik Sendrom
Genetik hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">• D vitamini bağımlı rikets• Otozomal dominant hipofosfatemik rikets• X-bağımlı hipofosfatemik rikets
Granümatöz hastalıklar	<ul style="list-style-type: none">•Tüberküloz•Sarkoidoz
Kanserler	<ul style="list-style-type: none">•Bazı lenfomalar
Makrofajlarda 1 α -hidroksilaz aktivitesinin artışı	<ul style="list-style-type: none">•Hipertiroidizm

Vitamin D eksikliği sonucunda kemik turnover hızında artma, kemik kırılabilirliğinde artma gibi fizyolojik, klinik ve patolojik bulgular meydana gelebilmektedir. Aynı zamanda proksimal kas güçsüzlüğüne ve nöromusküler koordinasyonda bozulmaya da neden olduğundan düşmelere yatkınlığı artırıp, ağrı ve fonksiyonel kısıtlılığa neden olarak yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir.

D vitamini yetersizliği için toplum taraması önerilmemekle beraber riskli kişilerde 25(OH) D vitamini düzeyi ölçülmesi önerilmektedir. Bütün gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir. Yukarıda bahsedilen düşük D vitamini düzeyi için etyolojik faktörlere sahip kişiler ile aşağıdaki risk faktörlerine sahip kişilerde D vitamini eksikliği taranmalıdır.

Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar:

- Yaşlılar
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullanımı
- Güneşe yetersiz maruziyet
- Osteoporoz
- Nontravmatik (spontan) kırık oluşumu
- Osteomalazi , Raşitizm
- Malabsorbsiyon Sendromları
- Kronik böbrek yetmezliği
- Kronik karaciğer hastalıkları
- Hiperparatiroidi (9).

2.3 B12 VİTAMİNİ

2.3.1 B12 Vitamini ve Biyokimyasal Özellikleri

B12 vitamini moleküler ağırlığı 1355 gram/mol olan, suda çözünebilen bir vitamindir. B12 Vitamini, nükleotid benzeri kısımda 5,6 dimetil benzimidazol, α glikozid bağı ile D-riboza bağlanmıştır. Merkezindeki “korin” zincir sistemi porfirinlere benzemektedir. Korin halkasının iç kısımdaki azot atomu ile koordineli olup merkezde kobalt (Co) atomu içerir. Bu nedenle B12 kobalamin olarak da anılmaktadır. Başlıca 4 kobalamin formu bulunmaktadır ve bu formların isimlendirilmesi kobalamine bağlı olan ek grubun adı ile yapılmaktadır: Siyanokobalamin, hidroskobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin (83).

Siyanokobalamin ve hidroskobalamin kararlı olan formlardır. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise B12 vitamininin dokulardaki aktif görev yapan formlarıdır. Hidroskobalamin genellikle ilaç olarak kullanılmaz çünkü vücutta transkobalamin ile yaptığı komplekse karşı antikor meydana gelmektedir bu yüzden ilaç olarak daha çok siyanokobalamin kullanılmaktadır (83). Plazmada en fazla metilkobalamin formu mevcut iken (%60-80) dokularda ise en fazla 5'deoksiadenozilkobalamin formu bulunmaktadır (84).

İnsanlarda, B12 vitamini vücutta metilmalonil KoA mutaz ve metiyonin sentaz tarafından katalizlenen sadece iki reaksiyon için koenzim olarak işlev görür (85). B12 vitamini kalp ve dolaşım sistemi ile sinir sisteminin dengesinin korunmasına yardımcı olurken, kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda da etkilidir. Sinir hücrelerinin gelişiminde, özellikle sinir liflerinin korunmasında ve izolasyonunda görev alan miyelin kılıfın gelişiminde, önemli bir yeri vardır. Ayrıca aminoasitlerin ve nükleoproteinlerin metabolizması için de B12 vitaminine ihtiyaç vardır. Protein sentezi ve karbonhidrat ile yağların işlenmesine yardımcı olur (86).

2.3.2 B12 Vitamini Emilimi ve Metabolizması

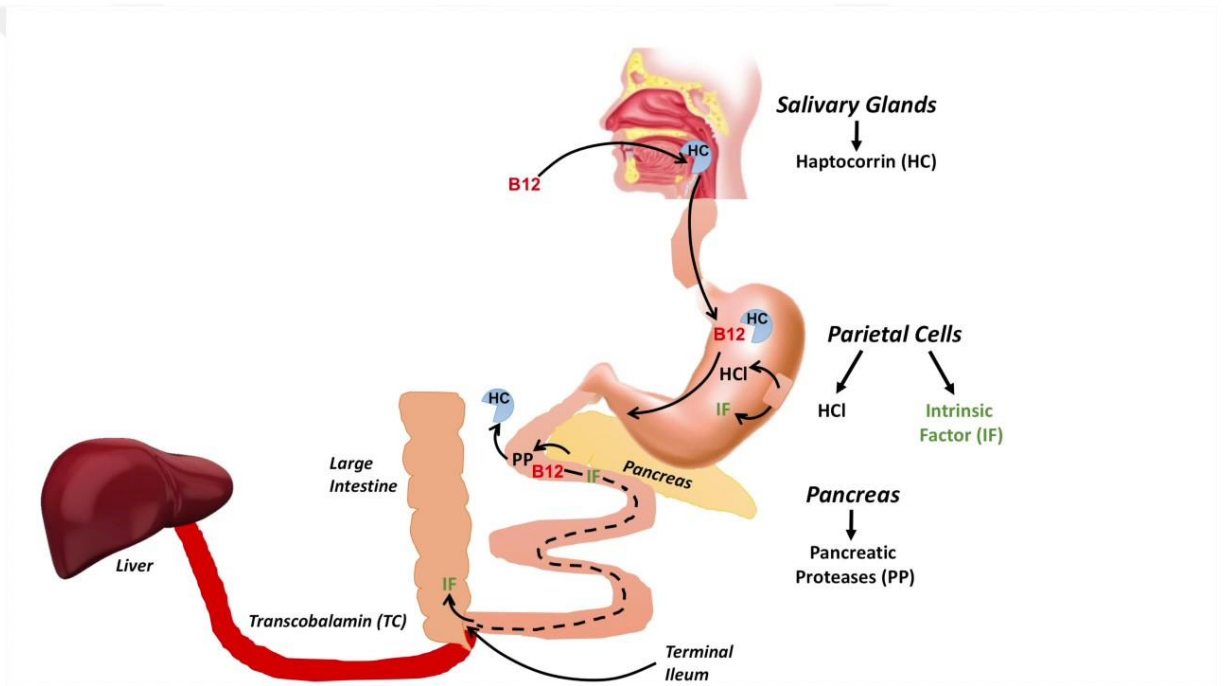
Doğadaki diğer B grubu vitaminleri bitkisel kaynaklı olmasına rağmen B12 vitamini farklı olarak bitkisel kaynaklı değildir. Bakteri ve bazı küf mantarları tarafından üretilir. Ancak bazı bitkisel kaynaklı besinlerin de B12 vitamini içerdiği gösterilmiştir. Alg ve maya gibi diğer kaynaklardan gelen kobalaminler muhtemelen biyolojik olarak aktif değildirler (85).

Vitamin B12 genel olarak toprak ve kontamine suda bulunur. Kolondaki bakteriler tarafından sentez edilen B12 vitamini emilim alanı olan ileumun distalinde kaldığı için emilim meydana gelmez, bu nedenle dışarıdan alınması elzem olan vitamindir. B12 vitamininden zengin gıdalar özellikle karaciğer, böbrek, kırmızı et, yumurta, peynir, süt ve deniz ürünleri gibi hayvansal besinlerdir. Dışarıdan alınan B12 vitamin formları adenoizkobalamin ve hidroksikobalamin (87).

Kobalamin günlük alımı azami erkekler ve gebe olmayan kadınlar için 2.4 µg, hamile olan kadınlar için 2.8 µg, 9-18 yaş arası çocuklar içinse 1.5-2 µg arasındadır. Etten, süt ve süt ürünlerinden, yumurtadan zengin ortalama bir batı diyetinde normal kobalamin düzeyi için yeterli olan 5-7 µg/gün kobalamin bulunmaktadır (88). Vejeteryan diyet, günde 0.5 µg'den daha az kobalamin içerdiğinde yeterli ölçüde kobalamin dengesi sağlanamaz ve dışarıdan desteklenmelidir. Toplam vücut B12 vitamin deposunun yaklaşık yarısı karaciğerde olmak üzere toplam 2 ile 5 mg arasındadır. B12 vitamini alımı kesildiğinde eksikliği hemen görülmez, genellikle bir ile iki yıl depolardan karşılanır.

B12 vitamini biyokimyasal olarak kompleks bir moleküldür. Emilimi için bir dizi mekanizmadan geçmesi gerekmektedir. Kobalamin dışarıdan alınan besinlerde genellikle koenzim formunda (deoksiadenozikobalamin ve metilkobalamin) proteinlere bağlı şekilde bulunur. Kobalaminin besindeki proteinden ayrılması için midedeki asidik ortamda gerçekleşen sindirim olmalıdır. Kobalamin bu sindirim neticesinde serbest kalır ve R proteinine yüksek bir ilgiyle bağlanır. R protein, kobalamin bağlayan bir protein olup tükürük ile gastrik sıvıda bulunmaktadır. Kobalamin-R protein kompleksleri duodenum 2. kısma gelir ve burada pankreatik proteazlar olarak adlandırılan sindirim enzimleri ile kobalamin ve R proteini birbirinden ayrıştırılır. Daha sonra, R proteininden ayrılan kobalamin, mide parietal

hücrelerden üretilen intrinsik faktör ile bağlanır. Kararlı durumdaki intrinsik faktör-kobalamin kompleksi ileuma kadar gelir ve burada ileal mukozal hücrelerin mikrovilusların membranlarındaki intrinsik faktör-kobalamin kompleks reseptörlerine bağlanır. Kobalamin, ileum mukoza hücreleri içinde transkobalamin 2'ye bağlanır ve buradan dolaşıma aktarılır. Hedef organların hücre membran yüzeylerinde bulunan transkobalamin 2 reseptörleri aracılığı ile kobalamin kolayca hücre içine alınmaktadır. Transkobalamin 1,serumdaki kobalaminin %75'ine bağlanır, daha çok kobalaminin kandaki deposunu oluşturan bu proteinin taşıma da görevi yoktur. Transkobalamin 3 ise sayıca daha az miktarda bulunan bir proteindir ve kobalaminin karaciğerden safra yolu ile atılmasını sağlar (89).



Şekil 9. B12 Vitamini Metabolizması

Vitamin B12 emilim basamakları şu şekilde özetlenebilir;

1. B12 vitaminin gıdadan ayrılması,
2. R faktöre (R protein) bağlanma,
3. Üst sindirim sisteminde R proteinin pankreas enzimlerince sindirilmesi ve intrinsik faktöre (İF) bağlanma,

4. B12- İF kompleksinin ince bağırsakta villuslara bağlanması ve hücre içine alınması,
5. Transkobalamin 2'ye bağlı Vitamin B12' nin portal dolaşımına ana depo bölgesi olan karaciğere taşınması.

2.3.3 B12 Vitamini Eksikliği ve Nedenleri

B12 vitamini eksikliği, çoğunlukla mide mukozasının sonradan meydana gelen otoimmün hastalığına bağlı olarak İF üretiminin veya fonksiyonunun azalmasından kaynaklanır (Pernisiyöz Anemi) (90). Plazma B12 vitamini plazma konsantrasyonu için kabul edilen eşik değer 148 pmol/L (200 pg/ml)'dir ve bu sınırın altındaki değerlere sahip olan kişilerde B12 vitamini eksikliğini belirtirler. 148 ile 220 pmol/L (200-300 pg/ml) arasında olan plazma kobalamin konsantrasyonu değeri sınırdaki eksikliği belirtir. Bebeklerde yapılan bir çalışmada, plazma B12 vitamini değeri 220 pmol/L'den az olduğunda plazma metilmalonik asit (MMA) önemli derecede yükselmiştir (B12 vitamini eksikliğini gösterir). İleri yaşlılardan Guatemala öğrencilerine kadar olan gruplarda ise plazma B12 vitamini 265 pmol/L (350 pg/ml) altına düştüğünde MMA değeri artmıştır (85).

Plazma kobalamin kullanarak B12 vitamini durumunun teşhisi, B12 vitamini eksikliğinde yükselen metabolit MMA ve homosistein için ek tahliller ile tamamlanabilir. MMA, metilmalonil-KoA'yı metilmalonil-KoA mutaz aracılığıyla süksinil-KoA'ya dönüştüremediği için plazma ve idrarda artmaktadır. Normal plazma MMA konsantrasyonu nanomol aralığındadır ancak kobalamin eksikliğinde mikromol aralığında bulunabilir. B12 vitamini eksikliğinde metiyonin sentezi gerçekleşemediği için homosistein de yükselebilir. Bununla birlikte, yüksek MMA, B12 vitamini eksikliğine özgü iken, yüksek maliyet ve özel ekipman ihtiyacı nedeniyle rutin olarak analiz edilmez. Yüksek homosistein, folik asit eksikliğini ya da hastalığının neticesi olabilir ve B12 vitamini eksikliğini spesifik olarak teşhis etmek için kullanımı sınırlıdır (85).

Kötü emilim ve dışarıdan yetersiz alım B12 vitamini eksikliğini temel nedenleri arasındadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan insanlar için, hayvansal kaynaklı besin tüketimi nispeten sık olduğunda, B12 eksikliğini nedeninin emilim bozukluğu olma ihtimali daha yüksektir. Bununla birlikte hayvansal kaynaklı besin alımı sınırlı olduğunda, yaşlılarda B12 vitamini eksikliğini ana sebebi genellikle kötü

emilim olmasına rağmen eksiklik riski vitamin alımının düşük olmasından kaynaklanmaktadır (85).

Sindirim sistemindeki bozukluklar sonucu B12 vitaminin kana geçişindeki problemlere bağlı B12 vitamini eksikliğine neden olmaktadır. Gebelik döneminde, bazı enfeksiyonlarda, büyüme çağındaki çocuklarda B12 vitamini ihtiyacı daha fazladır (91).

2.3.4 B12 Vitamin Eksikliğinin Klinik bulguları

B12 vitamini eritrositleri ve DNA'yı yapmak için gereklidir. Bütün hücrelerde genetik materyallerde bulunduğundan insan için çok önemli vitaminlerden biridir. Dışarıdan alınan besinlerdeki proteinine bağlı bulunan B12 vitamini, mide asidindeki sindirim sırasında proteinden ayrılarak serbest kalır. Serbest kalan B12 vitamini kan dolaşımına katılmadan önce intrinsik faktör ile kompleks oluşturur (86).

B12 vitamini eksikliği anemiye neden olur. Olgun eritrositlerin görevi dokulara oksijen taşımaktır, olgunlaşmamış eritrositler dokulara yeterli oksijen taşıyamaz. Bu nedenle, B12 vitamini eksikliği olan kişilerde devamlı yorgun ya da halsiz hissetme durumu olabilir. Folik asit anemiyi düzeltebilir, böylece B12 vitamini eksikliğini maskeleyebilir. B12 vitamini eksikliği düzeltilmezse kalıcı sinir hasarı oluşabilir. Erişkinlerde demansın gelişimine ve dengenin korunmasında problemlere yol açabilir (86).

Yedikleri B12 vitaminini absorbe edemeyen kişiler ve kırmızı et (sığır eti), balık, yumurta, süt veya süt ürünleri veya B12 takviye edici besin yemeyen katı vejetaryenler B12 vitamini eksikliği geliştirmede yüksek risk altındadır. Vücudun düzenli olarak bu vitaminin az miktarına ihtiyacı vardır. B12 vitamini kolayca mikrodalgada yok edilir. Erişkinlerde görülen eksiklik semptomlarının fark edilmesi yıllar alabilir çünkü karaciğer daha sonra kullanılmak üzere B12 vitamini depolar (86).

Vitamin B12 eksikliği makrositik anemi tablosundan nöropsikiyatrik hastalık kliniğine kadar geniş bir spektrumda bulgu verebilmektedir. Günümüzde, homosistein seviyelerindeki yükseklikte ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolünün yeni yeni farkına varılabilmektedir (92).

Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik sisteme etkileri DNA sentezindeki bozulma neticesinde gelişir ve bu durum folat eksikliğindeki duruma benzerdir. Vitamin B12 eksikliğinin hematolojik sisteme etkilerini, folat eksikliğine bağlı hematolojik bulgulardan ayırt etmek epey zordur. Hastalar, en çok anemi sonucunda ortaya çıkan semptomlardan Őikayetidirler (89). Anemiye bağlı orataya çıkabilecek halsizlik, yorgunluk, çabuk yorulma, sinirlilik gibi genel semptomlar vitamin B12 veya folat eksikliği olan çoğu hastada görülebilir. Hastada iskemik kalp hastalığı olması durumunda aneminin derinliğine göre doku hipoksisine ve organ iskemisine bağlı göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi sekonder semptomlar görülebilir. Daha Şiddetli anemisi olan hastalarda ise ciltte solukluk meydana gelebilir ve hemoliz nedeniyle hafif sarılık eşlik ettiğinde, bu durum cildin "tuhaf bir limon-sarı rengi" görünümüne sebep olabilir (89).

Gastrointestinal sistem (GİS) bulguları, vitamin B12 eksikliği olan hastalarda sıkça karşımıza çıkabilmektedir. GİS mukoza hücreleri sürekli yenilenme kapasitesine sahiptir. Bu hücrelerde DNA sentezi yüksek olmasından dolayı GİS, vitamin B12 eksikliğine karşı son derece hassastır (92). Dilde ağrı, Şişlik, kızarıklık, tat almada bozulma, Hunter dili (kırmızı-papillar atrofik dil) Şeklindeki tablo ile karşımıza çıkan glossite vitamin B12 eksikliği neden olabilir. Malabsorbsiyona neden olan hastalıklar genellikle vitamin B12 eksikliğine de yol açar. GİS'de otonomik disfonksiyon sonucu motilite bozuklukları, anoreksi, kabızlık, diyare, iştahsızlık gibi bulgular vitamin B12 eksikliğinin nörolojik komplikasyonları arasında görülebilmektedir (93).

Hem vitamin B12 hem de folat eksikliği sonucunda nöropsikiyatrik bulgular ortaya çıkabilir. Nörobilişsel ve diğer değişikliklerin sıklıkla B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak geliştiği söylense de folat eksikliği ile de bu tabloların görülebildiği bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de B12 vitamini eksikliğindeki bu değişikliklerin nöronal miyelinsiyondaki problemlerden dolayı kaynaklandığı düşünülmektedir. Nöropati tipik olarak simetriktir ve genellikle alt ekstremiteleri st ekstremitelerden daha sık etkiler. Omurilikte dorsal (posterior) ve lateral kolonların myelin kaybı sonucu ortaya çıkan subakut kombine dejenerasyon tablosu, B12 vitamin eksikliğindeki klasik nörolojik bulgudur (94). Nörolojik bulgular anemi olmadan da meydana gelebilir, aneminin süresi veya Şiddeti ile ilişkili değildir. Ayıca nörolojik tablosu ilerlemiş hastalarda tedaviden fayda görmeme riski de bulunmaktadır.

Posterior kolon tutulumu vibrasyon ve iki nokta ayırımı gibi duyu kusuruna yol açarken, lateral kolon tutulumuna bağlı olarak da spastisite, reflekslerde hiperaktivite ve ekstansör plantar yanıtlar görülebilir (94).

2.3.5 B12 Vitamini Eksikliğinin Tedavisi

Vitamin B12 eksikliği saptanan tüm bireyler tedavi edilmelidir. B12 vitamini eksikliği olan bireylerin çoğu rastlantısal olarak saptanır çünkü semptomların gelişmesi yavaştır ve hastalar asemptomatiktir. Bazı durumlarda erken müdahale etmek yararlıdır. Semptomatik anemisi olan veya nörolojik, nöropsikiyatrik bulguları olan hastalar, gelişmekte olan fetüsün etkilenebileceğinden dolayı gebe hastalar, gelişimleri etkilenebilecek yenidoğan ve bebekler öncelikli olarak tedavi edilmelidir (95).

B12 vitamini, siyanokobalamin formunda ağırlıklı olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır ve hidroskobalamin ise ağırlıklı olarak Avrupa'da kullanılmaktadır; her ikisi de vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde etkilidir. Farmakokinetikleri farklılık gösterir ve sonuç olarak, siyanokobalaminin idame dozları aylık olarak uygulanır; hidroskobalamin ise daha az sıklıkta uygulanır (96).

Oral tedaviyi tolere edemeyen veya oral tedavinin etkisiz olduğu hastalar (örn. pernisiyöz anemi, malabsorbsiyon), parenteral olarak tedavi edilirler. Yetişkinler için tedaviye bir hafta boyunca her gün 1000 µg şeklinde başlanır sonra bir ay boyunca haftada bir 1000 µg dozunda tedaviye devam edilir. İdame tedavisi olarak da ayda bir 1000 µg şeklinde eksiklik nedeni düzeltilinceye kadar veya ömür boyu (örn. pernisiyöz anemi, total gastrektomi veya ileal rezeksiyon) devam edilir (93). Oral tedavi vitamin B12 eksikliği düşük diyet alımına bağlı olan ve oral takviyeleri alma kapasitesine sahip olanlar için yeterlidir (96). Oral tedavi ise bir hafta boyunca her gün 250-1000 µg, devamında iki hafta boyunca haftanın iki günü, sonrasında iki hafta boyunca haftada bir gün, en son olarak ayda bir şeklinde tedavi verilir. Oral tedavi yapılan hastalarda, yeterli dozu aldığından emin olmak için, B12 vitamini düzeylerinin aralıklı ölçümü gerekmektedir. Daha çok, hafif-orta düzeyde B12 vitamini eksikliği olan yaşlı hastalarda önerilir. Çocuklarda da kullanım kolaylığı nedeniyle yine oral tedavi tercih edilebilir (97).

2.4. FOLİK ASİT

2.4.1 Folik Asit Yapısı ve Metabolizması

Folik asit, suda çözünebilen önemli bir B vitamini. Ayrıca folat, folasin, vitamin B9, vitamin M, F vitamini, Folitin, Asifolik, Folcidin olarak da bilinir. İnsanlar tarafından sentez edilemez. Doğal olarak, bitkisel ve hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur (98). Maya, yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokoli, kuşkonmaz, marul gibi), karaciğer, böbrek, turunçgiller, baklagiller, yumurta sarısı, tahıl taneleri, balık, süt, süt ürünleri, fıstık ve badem folik asitten zengindir. Günlük folat ihtiyacının 1/3'ü ekmek ve tahıllardan, 1/3'ü meyve ve sebzelerden, diğer kalan 1/3'ü ise et ve balıktan sağlanır. Doğal olarak besinlerde bulunan folat, pişirme, dondurma ve saklama koşullarından olumsuz olarak etkilenebilir. Isıya dayanıklılığı fazla değildir. Besinlerdeki oranı, folat açık havada durmakla da bozulabildiği için bayatlamış veya dondurulmuş gıdalarda zamanla azalmaktadır. Buzdolabında saklanmazsa sebzelerdeki folik asitin %70'i 3 günde kendiliğinden, suda pişirmekle de %50-90 oranında azalmaktadır. Vücuttaki folat depoları, eğer dışardan besinler ile alımı olmazsa; özellikle folat ihtiyacının arttığı dönemlerde, 3 aydan sonra boşalır. Rakamlar değişken olmakla birlikte hızlı büyüme dönemi olan adolesan dönemde ve gebelik döneminde ihtiyaç daha yüksektir (99,100).

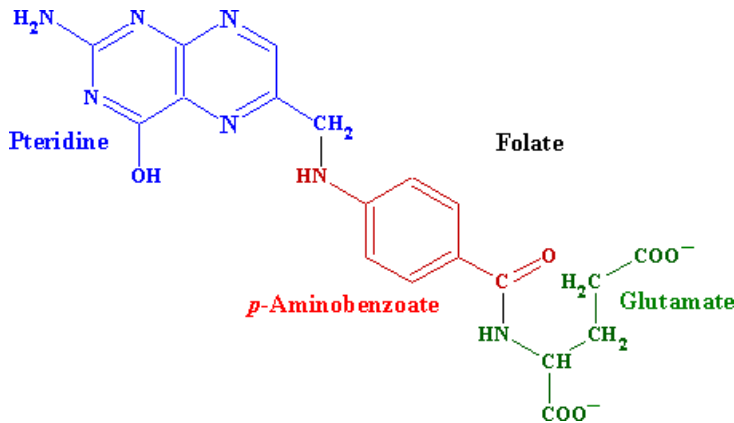
Tablo 2. Yaşa ve fizyolojik duruma göre folat gereksinimi

YAŞ	GÜNLÜK GEREKSİNİM (mcg /gün)
0-6 ay	65
7-12 ay	80
1-3 yaş	150
4-8 yaş	200
9-13 yaş	300
14-18 yaş	400
19+	400
Gebelik	600
Laktasyon	500

Dışarıdan besinlerle alınan folat poliglutamattır, insan vücudunda kullanılabilmesi için monoglutamat formuna çevrilmesi gerekmektedir (101). Bağırsak epitel hücrelerince 5-metil tetrahidrofolata dönüştürülür, jejunumdan emilerek dolaşıma geçer (101, 102, 103). Barsaklardan emildikten sonra 5-metil tetrahidrofolat portal dolaşıma salınır. Çoğunluğu karaciğer tarafından alınan 5-metil tetrahidrofolatın az bir kısmı ise safraya verilir ve enterohepatik sirkülasyon ile tekrar plazmaya alınır. Folatın yaklaşık üçte biri serbest dolaşır; üçte ikisi serumda proteinlere bağlı olarak bulunur (101, 103). Hücre içine alımı ise, redükte folat taşıyıcıları veya reseptör aracılı endositoz ile gerçekleşir. Hücre içinde folatlar tekrar poliglutamat forma çevrilirler. Değişik folat depoları vardır, 100 güne kadar olan değişik dönüşüm hızına sahiptir. Folat yeterli alınmadığı zaman birkaç ayda hematopoezi sağlayamayacak kadar azalır (101).

2.4.2 Folik Asit Fonksiyonları

Folik asit pteridin, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan pteroilglutamik asit yapısında bir vitamindir (şekil 10).



Şekil 10. Folik asitin biyokimyal gösterimi

Folik asitin organizmadaki görevi tek karbon metabolizmasındaki taşıma işemidir; pürin ve timidilat sentezi ile fosfolipidler, proteinler, DNA ve nörotransmitterleri içeren temel biyolojik maddelerin metilasyonu için gerekli tek

karbon birimlerini sağlar. Böylece nükleik asitlerin yapımı ve bazı aminoasitlerin birbirine dönüşmesini (serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşümü ve histidinin glutamik asite katabolizması) sağlar. Nükleik asitlerin sentezinde görevi olan folik asit; hematopoetik dokular, gastrointestinal kanal mukoza hücreleri ve embriyonun gelişimi gibi DNA turnover hızının fazla olduğu dokularda primer bir maddedir (104). Folat eksikliğinde özellikle bu gibi dokularda anormal DNA metilasyonu, DNA kırıkları, kromozom segregasyonunda bozukluklar ve anormal gen ekspresyonu gibi sonuçlar meydana çıkabilir (103).

Folik asidin diğer önemli görevlerinden biri de plazmadaki homosistein seviyelerinin düzenlenmesidir. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi homosistein metabolizmasında görevli bir enzimdir ve bu enzimin aktivitesindeki azalma, homosistein seviyesini etkilemektedir. Normal MTHFR aktivitesi metionin ve folat döngüsünün devamına yardımcı olur ve homosistein oluşumunu önler. Çeşitli hastalıklar için risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüriye, MTHFR genindeki meydana gelen bazı mutasyonlar sebep olabilir (98). Folik asit eksikliği sonucunda homosistein seviyelerinin yükselmesi, dopamin salgılayan beyin hücrelerinin azalmasına ve bunun sonucunda da çeşitli nörolojik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir (104).

2.4.3. Folik Asit Eksikliği ve Bulguları

2.4.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular:

Folik asit eksikliğinde megaloblastik anemi, ağız ülserleri, malabsorbsiyon, steatore, artmış enfeksiyon sıklığı, büyüme geriliği ve ilerleyici nörolojik bozukluklar meydana gelebilir. Nöropsikiyatrik olarak, simetrik veya asimetrik periferik nöropati, myelopati, huzursuz bacak sendromu, reflekslerde azalma, derin duyuda azalma ve kaybolma, optik nöropati, görme kaybı, irritabilite, entellektüel fonksiyon kaybı, spinal kord sendromu, insomnia, depresyon gibi tablolar karşımıza çıkabilmektedir (104).

MTHFR eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir. Folat metabolizmasının en sık görülen bozukluğudur. Hematolojik olarak, megaloblastik anemi görülmez. Genellikle süt çocukluğu döneminde semptom vermeye başlar. Hipotoni, mental

retardasyon, konvülziyon gibi klinik bulgular görülebilir. Plazma homosistein düzeyi artar ve homosistinüri görülür. Bu hastalarda, homosistein artışına bağlı tromboza eğilim vardır. Tedavide folat, metionin, piridoksin, kobalamin ve karnitin kullanılır (105).

Folik asit eksikliği sonucunda; DNA sentezinde azalma, DNA tamirindeki bozukluklar ve bunun sonucunda değişmiş genetik materyaller, hastalarda kolorektal, meme ve prostat kanser gelişme riskini artırır. Yine folik asit eksikliğinde de vitamin B12 eksikliğinde olduğu gibi homosistein seviyelerindeki artmanın sonucunda ateroskleroz ve tromboz gibi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişme riski artmaktadır (104).

Folik asit yetersizliğinde; gebelerde eritrositlerin olgunlaşmasının tamamlanamadığı, megaloblastik anemi, anensefali ve spina bifida gibi nöral tüp defekti meydana gelebildiği gösterilmiştir (106).

2.4.3.2. Laboratuvar Bulguları:

Tam kan sayımında anemi ile birlikte lökopeni ve trombositopeni de görülebilir. Periferik yaymada makrositoz, anizositoz, makroovalositler, poikilositoz ve parçalanmış eritrositler görülebilir. Periferik yaymada folik asit ve B12 vitamin eksikliğinin tipik olarak erken bulgusu, nötrofillerdeki hipersegmentasyondur. Kemik iliği aspirasyonunda megaloblastik değişiklikler gözlenir. Erken eritroid seri hücrelerinde ve eritroid/myeloid hücre oranında artış vardır. Eritroid öncü hücrelerde nükleus/sitoplazma oranı azalmıştır, sitoplazmada normal matürasyon ve hemoglobin oluşumu göstermesine rağmen, nükleus immatür görünümündedir. Diseritropoz (Howell-jolly cisimcikleri, multinükleuslu eritroid progenitörler) görülebilir (104, 105).

Serum ve eritrosit folat düzeylerinin normal aralığı varyasyonlar göstermektedir. 6 ng/ml'den az serum folat değerleri düşük olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (107). Son iki-üç aylık süredeki folat düzeyleri ile ilgili bilgiyi eritrosit folat düzeyleri, serum folat düzeyinden daha iyi göstermektedir. Eritrosit folat seviyesi normal aralığı 74-640 ng/mL'dir (101).

İndirek bilirubin seviyesinde ve LDH'da artış, inefektif eritropoeze bağlı olarak görülebilir. Folik asit düzeyi normal iken açıklanamayan makrositoz veya nörolojik bulgu varlığında serum homosistein düzeyinin istenmesi akla getirilmelidir (104). Ancak homosistein düzeyi genellikle folik asit ve B12 vitamin eksikliğinin her ikisinde de artar. Ayrıca konjenital ve edinsel durumlarda da arttığı için spesifik değildir (101).

2.4.4. Folik Asit Eksikliğinde Tedavi ve Korunma

Başarılı bir tedavi için folik asit eksikliğinin ilaçla tedavisi, altta yatan hastalığın tedavisi, folik asitten zengin diyet verilmesi ve belirli aralıklarla hastaların klinik durumlarının izlenmesi şeklinde kombine olarak değerlendirilmelidir (108).

Tedavide, hastalara günde 1-5 mg folik asit oral olarak verilmelidir. Tedavi ortalama 1-4 ay veya hematolojik bulgular düzeline kadar sürdürülmelidir. Folik asit tedavisinden önce varsa B12 eksikliği tedavi edilmelidir, aksi takdirde kontrol edilemeyen nörolojik bozukluklar görülür. Eğer folat malabsorbsiyonu varsa 5-15 mg/gün folat desteği verilir (101,104).

Gebelik öncesinde folik asit kullanımının nöral tüp defektlerini önlediği ve kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri üzerine yüksek folik asit kullanımının olumlu yönde etkilerinin araştırmalar sonucu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi, doğum anomalilerinin önlenmesi için doğurganlık çağındaki kadınların günde 0.4 mg (400 mcg) folik asit almalarını ve bunu sağlamak için de besinlerin folik asitle zenginleştirilmesini önermiştir. Bunun üzerine Amerika Birleşik Devletlerinde kadınların günlük folik asit alımında 0,1 mg (100 mcg) artış sağlanacağı düşünülerek 1998 yılı başından itibaren bütün tahıl ürünlerine 1.4 mg /kg dozda folik asit eklenmesi zorunluluğu getirilmiştir (107).

Yapılan araştırmalar sonucunda gebelikte folat kullanımının kardiyovasküler anomalileri de önlemede etkisinin olduğu gösterilmiştir (109).

Yüksek dozda folik asit alınmasının bazı olası yan etkileri olduğu düşünülmektedir. Fazla miktarda folik asit alımının, özellikle gelişmiş ülkelerde yaklaşık 1/1000 sıklığında görülen ve yaşla beraber artan B12 vitamini eksikliğinin irreversibl nörolojik tablolarına neden olabilen pernisiyöz aneminin teşhis edilmesini

zorlařtırabilmektedir. Amerik Birleřik Devletlerinde yaklařık 1 milyon insanın pernisiyöz anemi olduđu dűřünűlmektedir. Bazı arařtırmaların sonuçlarına dayanarak nűral tűp defektlerini ۆnlemek için daha dűřűk dozlarda yani gűnde 1 mg'dan az folik asit kullanımının yeterli olduđu sűylenbilir (110).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25.09.2018 tarihli 18-KAEK-219 numaralı onayı alındıktan sonra, gönüllülük esasına dayanarak, tüm hastalardan imzalı onam formu alınarak, Ekim 2018 ve Nisan 2019 tarihleri arasında, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ellerinde ağrı, uyuşma, karıncalanma gibi şikayetlerle başvuran hastalar üzerinde yapıldı. Hastaların tanısı fizik muayene ve EMG ile netleştirildi; tüm gruptan D vitamini, B12 vitamini ve folat düzeyleri için kan alındı. Semptom, fizik muayene ve EMG sonucuna göre 100 hasta vaka grubu ve 40 hasta kontrol grubu olarak ikiye ayrıldı.

Polikliniğe bu şikayetlerle gelen tüm hastalara fizik muayenede phalen, tinel, ters phalen, kompresyon testi, spurling ve Adson testi yapıldı. Elin ve ilgili üst ekstremitenin motor ve duyu muayenesi, derin tendon refleksleri ve patolojik refleksleri değerlendirildi. Hastalar KTS'nin ayırıcı tanısında olan hastalıklar açısından dirsek, omuz ve boyun muayenesi ile de değerlendirildi ve çalışma boyunca Helsinki Bildirgesi prensiplerine bağlı kalındı.

3.1. Çalışmadan Dışlanma ve Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş altı ve 70 yaş üzeri hastalar,
- Diabetes mellitus,
- Tiroid hastalığı,
- El bileği kırığı, tendon ve bağ dokusu hastalığı,
- Romatoid artrit,
- Osteoporoz,
- Renal yetmezlik ve kronik ağrıya neden olan hastalıklar,
- Kalıtsal veya edinilmiş polinöropati,
- Servikal radikülopati
- Torasik Outlet Sendromu
- Nörolojik ve psikiyatrik öyküsü olan hastalar
- Hali hazırda D vitamini ve B12 vitamini tedavisi alanlar
- Daha öncesinde geçirilmiş KT cerrahisi olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

18-70 yaş arası, klinik ve elektrofizyolojik olarak tanı konulmuş, yakın zamanda D vitamin, B12 vitamin ve folik asit tedavisi almayan KTS hastaları çalışmaya alınmıştır.

3.2. Değerlendirme Yöntemleri

Hastanın demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, semptom süresi, meslek, ek hastalık, operasyon öyküsü gibi) kaydedildi. Hastaların ağrı şiddetini belirlemek için visüel analog skala (VAS) ve The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) ağrı skalası; yine semptom ve fonksiyonel durum için Boston KTS anketi (semptom şiddet skalası ve fonksiyonel durum skalası) doldurulmuştur.

3.2.1 VAS

Hastaların ağrı şiddetinin belirlenmesinde VAS anketi kullanıldı. Hastalara, 0 ile 10 arasındaki rakamların işaretlendiği 10 cm lik düz çizginin olduğu bir kağıt verilmiştir. Hastadan bu kağıt üzerinde bir rakam işaretlemesi istenmiştir. Hastalara 0'ın hiç ağrı olmadığı durumu, 5'in orta düzeyde ağrıyı temsil ettiğini, 10'un ise o ana kadar hayatında yaşadığı en fazla ağrıyı ifade ettiği anlatılmıştır. Hastanın subjektif olarak ağrı şiddetini belirlemesi amaçlandı.

3.2.2 Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi

Çalışmaya alınan tüm hastalara Boston KTS anketi uygulandı. Anket iki bölümden oluşmaktadır: Semptom şiddet skalası ve fonksiyonel durum skalası. Toplam 19 adet soru içermektedir. Semptom şiddet skalasında 11 soru, fonksiyonel durum skalasında 8 sorudan oluşmaktadır. Cevaplar çoktan seçmelidir ve her soru için beş seçenek vardır ve her cevabın bir ile beş puan arasında karşılığı vardır. En hafif semptom ya da en iyi fonksiyonel durumu bir puan, en ağır semptom ya da en kötü fonksiyonel durumu ise beş puan temsil etmektedir. Hastalar, semptom şiddet skalasından 11-55 arasında bir puan almaktadırlar. Fonksiyonel durum skalasından ise 8-40 arasında puan almaktadırlar. Hasta ne kadar yüksek puan alırsa şikayetlerin o kadar şiddetli veya fonksiyonel kapasitesinin o derece yetersiz olduğunu gösterir. Semptom şiddeti skoru 11 sorudan elde edilen toplam puandır. 11 soru için elde edilen

toplam puanın on bire bölünmesiyle ortalama semptom şiddet skoru elde edilir. Fonksiyonel kapasite skoru, sekiz sorudan elde edilen toplam puandır. Bu puanın sekize bölünmesiyle ortalama fonksiyonel kapasite skoru elde edilir (111). Levine ve ark. tarafından 1993 yılında geliştirilen bu anketin Türk toplumu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sezgin ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (112).

3.2.3 LANSS Ağrı Skalası

Çalışmaya alınan tüm hastalara LANSS ağrı skalası uygulandı. Anketin amacı nöropatik ağrı olup olmadığını ve şiddetini belirlemektir. İki bölümden oluşmaktadır: ağrı anketi ve duyu değerlendirmesi. Ağrı anketi 5 adet soru içermektedir. Her bir soru, evet veya hayır şeklinde iki seçenek içermektedir. Her bir soruya verilen hayır yanıtında 0 puan almaktadır. Evet yanıtında, her bir soru için farklı puanlar almaktadır. Beş sorunun tamamına evet yanıtı veren hasta 16 puan almaktadır. Duyu değerlendirmesi ise 2 adet testten oluşmaktadır. İlki allodini testidir. Allodini, normalde ağrı oluşturmaması beklenen bir uyarının ağrı veya rahatsız edici olarak algılanmasıdır. Bir pamuk parçası önce ağırlı olmayan bölgeye ardından ağırlı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirildi. Ağırlı olmayan bölgede duyu normal ancak ağırlı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama gibi) oluşuyorsa allodini var olarak işaretlendi ve 5 puan olarak değerlendirildi. Her iki bölgede aynı yanıt alındıysa allodini yoktur denildi ve puan almadı. Diğer pin prick testidir. Pin prick eşik değerini belirlemek için kullandık. Pin prick testi, sivri bir cisimle uyar verilmesiyle keskin bir yanıt alınmasıdır. Keskin yerine künt bir yanıt alınması pin prick eşik değerinin yükseldiğini ifade eder. Pin prick eşik değeri (PPT)'ni belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23G enjektör iğnesi (iğnenin ucu enjektörden dışarı çıkacak şekilde), nazikçe önce ağırlı olmayan sonra ağırlı bölgede cildin üzerine temas ettirilerek iki bölge karşılaştırıldı. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken, ağırlı bölgede his alınmaması veya kaba, künt gibi farklı bir his alınması durumunda veya çok keskin bir his alınması durumunda pin prick eşik değeri değişmiş olarak değerlendirdik. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmediyse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırıldı ve test tekrarlandı. Testin sonucunda iki bölgede eşit his varsa, hayır cevabı işaretlendi ve puan almadı. Eğer ağırlı bölgede pin prick eşik değeri değişmiş olarak bulunduysa

evet cevabı işaretlendi ve 3 puan olarak değerlendirildi. LANSS ağrı skalasının duyu değerlendirmesinde hastalar en yüksek 8 puan en düşük 0 puan aldı. Ağrı anketi ve duyu değerlendirmesinde hasaların aldıkları puanlar toplandı ve toplam puan elde edildi. Bu toplam puan 0 ile 24 arasındadır. Toplam puan 12 puanın üzerindeyse nöropatik ağrı var, 12 puanın altındaysa nöropatik ağrı yok olarak değerlendirildi (113).

3.2.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastaların elektrofizyolojik değerlendirmeleri, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim dalı, EMG laboratuvarında aynı kişi tarafından, Neuropack ε (Nihon Kohden) elektromyografi cihazı ile yapılmıştır. Cilt ısısı sinir iletim çalışmalarını etkileyebildiğinden, elektrodiagnostik çalışma öncesi, hastaların ellerinin cilt ısısı kontrol edildi. Cilt ısısı düşük olan hastaların elleri kızıl ötesi lamba ile ısıtılarak sinir iletim çalışmaları boyunca 32°C'de veya üzerindeki sıcaklıklarda olması sağlanmıştır (76). Tüm sinir ileti çalışmaları hastalar supin pozisyonda iken değerlendirilmiştir.

1) Median Sinir Motor İletim Çalışması:

Motor iletim çalışmasında, median sinir için kayıt elektrotu abduktor pollicis brevis kasına ve ulnar sinir için abduktor digiti minimi kası üzerine yerleştirildi. Referans elektrotlar ise distal tendinöz insersiyoya yerleştirildi. Median sinir motor iletim çalışmasında stimülasyon distal ve proksimalden olmak üzere iki noktadan verildi. Distal stimülasyon el bileğinden ve kayıt elektrotunun 5 cm proksimalinden yapılır iken, proksimal stimülasyon fossa antekübite brakial arterin medialinden yapıldı. Ulnar sinir motor iletim çalışmasında ise, yine distal stimülasyon el bileğinden ve kayıt elektrotunun 5 cm proksimalinden uygulanırken, proksimal uyarım ise dirsek seviyesinde ulnar oluktan yapıldı. Ulnar sinirde dirsek seviyesindeki tuzaklanma ayırıcı tanısı için, daha proksimalden yani distal humerus seviyesinde de ulnar sinir uyarımı yapıldı. Uyarı şiddeti; supramaksimal uyarıya ulaşıncaya kadar, uyarım süresi 200 µsn olacak şekilde, her defasında 5-10 mA artırıldı. Dirsek tam ekstansiyonda iken, el bileği ve antekübital fossada uyarı verilen yerler arası uzaklık mezura ile

ölçülerek sinir iletim hızı hesaplandı. Stimulus başlangıcından birleşik kas aksiyon potansiyelinin ilk defleksiyonu başlangıcına kadar ölçülerek motor latanslar kaydedildi, tepeden tepeye ölçüm ile de amplitüdler kaydedildi.

EMG laboratuvarımızın normal standart değerleri, median sinirde distal latansın 3.8 ms ve daha düşük olması, sinir iletim hızının 49.7 m/s ve daha yüksek olması ve BKAP amplitüdünün 4.3 mV ve daha fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Ulnar sinirde ise distal latansın 3.3 ms ve düşük olması, sinir iletim hızının 49.9 m/s ve daha yüksek olması, BKAP amplitüdünün 7 mV ve daha fazla olması şeklinde tanımlanmıştır. Median ve ulnar sinirin normal F-dalga latansı ise 32 ms'nin altındaydı.

2) Duyu ve Mix Sinir İletim Çalışmaları:

Duyusal sinir iletim çalışmalarında ortodromik metod kullanıldı. Ortodromik metod normal fizyolojiye uygun biçimde periferden uyarı verip proksimalden kaydetme şekline uygulanır. Antidromik metotta ise fizyolojik iletiminin tersi yönünde uyarı verilerek kayıt alınır ve küçük BKAP' lerini bozabilecek eşlik eden motor cevaplar gibi dezavantajları mevcuttur.

Median sinirin duyu sinir iletim hızını belirlerken, 1, 2, 3. parmaklara ve avuç içine olmak üzere aktif stimülasyon elektrotu, el bileğine ise referans elektrotu yerleştirildi. Ulnar sinir duyu iletiminde ise, 5. Parmağa aktif stimülasyon elektrotu, el bileğine referans elektrotu yerleştirilir. Daha sonra yine el bileği nötral pozisyonda ve dirsek tam ekstansiyonda olacak şekilde, stimülasyon noktası ile el bileği arasındaki mesafeler mezura ölçüldü ve duyu sinir iletim hızları hesaplandı. Duyusal latanslar duyu sinir aksiyon potansiyelinin negatif tepe değerinden, amplitüdler ise tepeden tepeye ölçüldü.

EMG laboratuvarımızın normal standart değerleri, median sinir duyu sinir iletim hızı 1. parmakta 32.9 m/s, 2. parmakta 39.4 m/s, 3. parmakta 39.6 m/s ve avuç içi-bilek 35.2 m/s şeklindeydi. Bu değerlerden daha yavaş olan sonuçlar anormal olarak kabul edildi. Ulnar sinir duyu sinir iletim hızı 5. parmak için 37.3 m/s şeklindeydi. Bu değer in altındaki sonuçlar anormal kabul edildi.

KTS tanısı alan hastalar elektrofizyolojik bulgularına göre hafif, orta ve ağır derecede KTS olarak gruplara ayrıldı. Semptom, fizik muayene ve elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konulan hastalar, dışlama kriteri olmayanlar, gönüllü oldukları takdirde çalışmaya dahil edildi.

EMG sonucunda hastanın her iki elinde farklı evrede KTS ile uyumlu geldiyse, hangi taraftaki sonuç daha ileri ise, o sonuç kabul edildi ve istatistiklere bir hastanın bir EMG sonucu olarak işlendi. Tüm hasta grubundan D vitamin, B12 vitamin ve folik asit değeri için kan alındı. Tüm hastalara KTS tanısı konulduktan sonra tedavisi düzenlendi, tenar atrofisi, EMG' si ağır derecede KTS ile uyumlu olan hastalar cerrahiye yönlendirildi.

3.2.5 D Vitamin, B12 Vitamin ve Folat ölçümü

Polikliniğe KTS ön tanısı ile başvuran tüm hastalara, yakın zamanda D vitamin, B12 vitamin ve folat kullanıp kullanmadıkları soruldu. Kullanmayan hastalardan bu vitamin değerleri için kan alındı ve immünassay yöntemi ile çalışıldı. Sonuçlara göre D vitamin değeri 30 ng/ ml altında düşük kabul edildi. 20-30 ng/ml arası vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği, <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul edildi. B12 Vitamin değeri, 126.5 ve 505 pikogram/ml arası, laboratuvarımızın normal aralık referans değerleriydi. Folat düzeylerinde ise, 3.1 ve 17.5 nanogram/ml arası normal aralık referans değerlerimizdi. Vaka ve kontrol grubunun vitamin değerlerini karşılaştırdık.

3.3 İstatistiksel Yöntem ve Analiz

Verilerin analizi için, IBM SPSS statistics version 23 paket programı kullanıldı. Çalışma grupları hakkında genel bilgi vermek için tanımlayıcı analizler yapıldı. Nicel değişkenlere ait normal dağılım gösteren veriler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler ise median (Interquartile range) şeklinde; nitel değişkenlere ait veriler ise sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Normal dağılım gösteren nicel verilerin gruplar arası ortalamalarını karşılaştırırken iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis H test ve

farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare test kullanıldı. Parametreler arası ilişki değerlendirilmesinde ise, Pearson ve Spearman's korelasyon analizi ve çapraz tablolar yapıldı. Analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. (Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testinde $p < 0.017$ anlamlı kabul edildi.)



4. BULGULAR

Çalışmamıza 18-70 yaş arasında yakın zamanda D vitamini, B12 vitamini ve folik asit tedavisi kullanmayan; semptom, fizik muayene ve EMG incelemesine göre KTS tanısı konulan 100 hasta ve polikliniğimize yine ellerinde ağrı, uyuşma, karıncalanma gibi şikayetlerle gelen fakat fizik muayene ve EMG si KTS ile uyumlu olmayan 40 hasta dahil edilmiştir. Hastaların EMG sonucu, sağ veya solda farklı evrelerde KTS ile uyumlu geldiyse hangisi ileri evrede ise o kabul edilmiştir. Bilateral eşit evrede KTS ile uyumlu geldiyse yine tek bir tanesi kabul edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubu hastalar, cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, meslek, ek hastalık varlığı, semptom süresi, operasyon öyküsü gibi verileri kaydedildi, istatistiksel analizi yapıldığında, gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0.001$). Diğer parametreler açısından vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Grupların sosyodemografik verileri

	Vaka(n=100) Ort±SS	Kontrol(n=40) Ort±SS	p
Yaş(yıl)	52.65±11.74	44.87±13.52	0.001*
Vücut ağırlığı (kg)	79.94±17.4	76.30±12.87	0.234
Boy (m)	160.02±6.83	160.87±6.67	0.502

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4. Grupların sosyodemografik verileri

	Vaka(n=100)		Kontrol(n=40)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	84	84	35	87.5	0.793
Erkek	16	16	5	12.5	
Meslek					
çalışıyor	25	25	9	22.5	0.926
çalışmıyor	75	75	31	77.5	
Operasyon öyküsü					
var	63	63	18	45	0.221
yok	37	37	22	55	
Ek hastalık					
var	66	66	19	47.5	0.067
yok	34	34	21	52.5	
Semptom süresi					
1 yıldan az	30	30	11	27.5	0.844
1-5 yıl arası	54	54	21	52.5	
5 yıldan fazla	16	16	8	20	

Vaka grubundaki hastaların, EMG şiddetine göre sınıflandırılmasının demografik özellikler ile karşılaştırılmasında cinsiyet, meslek, ek hastalık, operasyon öyküsü ve semptom süresi arasında ilişki analizi açısından çapraz tablolar yapılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 5)

Tablo 5. EMG sonucu ile demografik verilerin karşılaştırılması

	EMG SONUCU			p
	Hafif KTS	Orta KTS	Ağır KTS	
Cinsiyet	n	n	n	
Kadın	26	41	17	0.857
Erkek	4	8	4	
Meslek				
Çalışıyor	7	14	4	0.679
Çalışmıyor	23	35	17	
Ek Hastalık				
Var	19	31	16	0.541
Yok	11	18	5	
Operasyon Öyküsü				
Var	18	29	16	0.371
Yok	12	20	5	
Semptom Süresi				
1 yıldan az	10	14	6	0.979
1-5 yıl arası	16	27	11	
5 yıldan fazla	4	8	4	

Vaka ve kontrol grubunda D vitamin, B12 vitamin ve Folik asit değerleri karşılaştırılmıştır. Hem vaka grubu hem de kontrol grubunda D vitamin değeri normal değerlere göre düşük bulunmuştur fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. B12 vitamin ve folat düzeyleri vaka ve kontrol grubunda ortalama değerleri, normal referans aralık değerleri arasındaydı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarında vitamin değerleri

	Vaka (n=100) ort±ss	Kontrol(n=40) ort±ss	p
D vitamini (ng/ml)	16±10.86	16.33±11.66	0.963
B12 vitamini (pikog/ml)	343.37±163.80	328.32±121.46	0.501
Folat (ng/ml)	8.58±3.88	8.27±2.79	0.338

Vaka ve kontrol gruplarının VAS skoru, Boston semptom şiddet skalası, Boston fonksiyonel durum skalası ve LANSS ağrı skalası ile değerlerine bakıldığında, VAS skoru vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (p=0.002). Her iki grupta da Boston KTS anketi ve LANSS ağrı skalasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Vaka ve kontrol gruplarında ölçekler arasındaki ilişki

	Vaka (n=100) ort±ss	Kontrol(n=40) ort±ss	P
VAS	7.51±1.66	6.50±1.70	0.002*
Boston Semptom şiddet skalası	32.54±9.89	30.97±10.13	0.402
Boston Fonksiyonel durum skalası	23.57±8.46	24.22±8.11	0.676
LANSS ağrı skalası	12.36±6.84	12.10±6.57	0.838

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

VAS: Vizüel analog skala

Vaka ve kontrol gruplarında, D vitamini, B12 vitamini ve Folat değerleri ile skalalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (Tablo 8)

Tablo 8. Skalalar ve Vitamin değerleri arası korelasyon

	D Vitamini		B12 Vitamini		Folat	
	r	p	r	p	r	p
VAS						
Vaka	0.145	0.151	0.047	0.644	0.047	0.640
Kontrol	0.065	0.691	0.148	0.363	0.089	0.587
BSSS						
Vaka	0.140	0.165	0.025	0.803	0.167	0.098
Kontrol	0.026	0.875	0.068	0.675	0.280	0.080
BFDS						
Vaka	0.192	0.055	0.005	0.963	0.142	0.158
Kontrol	0.038	0.806	0.253	0.116	0.199	0.288
LANSS						
Vaka	0.143	0.157	0.078	0.442	0.121	0.229
Kontrol	0.112	0.491	0.076	0.640	0.001	0.995

VAS: Vizüel analog skala, BSSS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Gruplar arasında değerlendirme ölçeklerinin meslek ve cinsiyete göre farklılıklarına bakıldığında, vaka grubunda Boston fonksiyonel durum skalası ve LANSS ağrı skalası hastanın çalışıp çalışmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Sırasıyla p değerleri; $p=0.001$ ve $p=0.003$ 'tür. Yine vaka grubunda fonksiyonel durum skoru cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir $p=0.008$ ' tür. Kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. (Tablo 9)

Tablo 9. Gruplarda değerlendirme ölçeklerinin meslek ve cinsiyete göre farklılığı

	Cinsiyet			Meslek		
	Kadın	Erkek	p	çalışıyor	çalışmıyor	p
VAS						
Vaka	7.63±1.66	6.88±1.58	0.097	7.00±1.78	7.68±1.60	0.077
Kontrol	6.43±1.66	6.80±2.04	0.653	6.89±1.69	6.35±1.70	0.412
BSSS						
Vaka	32.77±10.22	31.31±8.05	0.591	30.72±8.89	33.15±10.18	0.290
Kontrol	31.29±9.67	28.80±14.13	0.614	31.89±12.52	30.71±9.55	0.763
BFDS						
Vaka	24.54±7.91	18.50±9.68	0.008*	18.84±8.84	25.15±7.77	0.001*
Kontrol	24.89±7.72	19.60±10.23	0.176	21.67±11.29	24.97±7.00	0.425
LANSS						
Vaka	12.90±6.74	9.50±6.87	0.068	8.92±6.24	13.51±6.68	0.003*
Kontrol	12.63±5.67	8.40±7.32	0.455	10.33±10.01	12.61±5.31	0.527

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

VAS: Vizüel analog skala, BSSS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Vaka ve kontrol grupları arasında, değerlendirme ölçeklerinin ek hastalık ve operasyon öyküsüne göre değerlendirmeye bakıldığında, vaka grubunda Boston semptom şiddet skalası, Boston fonksiyonel durum skalası ve LANSS ağrı skalası ek hastalığa sahip olup olmamaya göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Sırasıyla p değerleri; p=0.048, p=0.012 ve p=0.004' tür. Operasyon öyküsünün gruplar arasında ölçekler açısından istatistiksel anlamlı farkı yoktur. (Tablo 10)

Tablo 10. Gruplarda değerlendirme ölçeklerinin operasyon öyküsü ve ek hastalığa göre farklılığı

	Operasyon öyküsü			Ek hastalık		
	var	yok	p	var	yok	p
VAS						
Vaka	7.43±1.67	7.65±1.67	0.527	7.52±1.84	7.50±1.28	0.962
Kontrol	6.15±1.75	6.80±1.60	0.230	6.79±1.54	6.19±1.80	0.270
BSSS						
Vaka	32.21±9.93	33.11±9.93	0.662	33.94±10.17	29.82±8.83	0.048*
Kontrol	30.80±10.75	31.15±9.74	0.915	30.89±11.29	31.05±9.23	0.963
BFDS						
Vaka	23.57±8.56	23.45±8.41	0.998	25.09±8.15	20.62±8.39	0.012*
Kontrol	24.45±8.49	24.00±7.93	0.863	23.95±9.05	24.48±7.38	0.840
LANSS						
Vaka	12.62±6.85	11.92±6.89	0.624	13.76±6.85	9.65±6.04	0.004*
Kontrol	11.05±5.56	13.15±7.44	0.319	11.47±7.69	12.67±5.49	0.573

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

VAS: Vizüel analog skala, BSSS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Vaka ve kontrol grubunda semptom süresinin, değerlendirme ölçekleriyle kıyaslanmasına bakıldığında:

Vaka grubunda; 1 yıldan az ve 1 ile 5 yıl arası semptom süresi, BSSS açısından istatistiksel olarak birbirinden anlamlı derecede farklıdır. (p=0.012) BFDS açısından 1 yıldan az semptoma sahip olmakla 1-5 yıl arasında semptom süresine sahip olmak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p=0.012) Yine 1 yıldan az ve 5 yıldan fazla semptom süresi BFDS açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır. (p=0.005) 1 yıldan az ve 1 ile 5 yıl arası semptom süresi, LANSS ağrı skalası açısından istatistiksel olarak birbirinden anlamlı derecede farklıdır. (p=0.001)

Kontrol grubunda; 1 yıldan az ve 5 yıldan fazla semptom süresi veya 1-5 yıl arası ve 5 yıldan fazla semptom süresi VAS açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Sırasıyla p değerleri p=0.001 ve p=0.004'tür. 1 yıldan az ve 5 yıldan fazla semptom süresi veya 1-5 yıl arası ve 5 yıldan fazla semptom süresi LANSS ağrı skalası açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Sırasıyla p değerleri p=0.005 ve p<0.001'tür. (Tablo 11)

Tablo 11. Semptom süresinin değerlendirme ölçekleriyle karşılaştırılması

	Semptom Süresi			p	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
	1 yıldan az(1)	1-5 yıl arası(2)	5 yıldan fazla(3)				
VAS	median(IQR)	median(IQR)	median(IQR)				
Vaka	7(2)	8(1)	8(3)	0.089			
Kontrol	5(2)	6(2)	8(1)	0.002*	0.315	0.001**	0.004**
BSSS							
Vaka	30(17)	35(11)	34.5(18)	0.041*	0.012**	0.143	0.654
Kontrol	26(22)	29(14)	35.5(11)	0.134			
BFDS							
Vaka	20(12)	25(14)	26(9)	0.008*	0.012**	0.005**	0.336
Kontrol	21(14)	25(9)	29.5(12)	0.142			
LANSS							
Vaka	9.5(9)	15.5(10)	11.5(9)	0.002*	0.001**	0.187	0.108
Kontrol	8(15)	10(5)	21.5(9)	0.001*	0.691	0.005**	0.001**

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**p<0.017 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IQR: Interquartile range, VAS: Vizüel analog skala, BSSS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Vaka grubunda, EMG sonucu hafif, orta ve ağır şeklinde olmasının skalalara göre ilişkisine baktığımız zaman:

1. VAS skoru ve EMG sonucu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. (p=0.007, r=0.267)

2. BSŞS ve EMG sonucu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. ($p=0.008$, $r=0.263$)

3. LANSS ağrı skalası ve EMG sonucu arasında pozitif yönde zayıf bir ilişki saptanmıştır. ($p=0.007$, $r=0.268$) (Tablo 12)

Tablo 12. EMG sonucu ile skalalar arasındaki ilişki-1

	EMG SONUCU						r	p
	Hafif KTS		Orta KTS		Ağır KTS			
	n	ort±ss	n	ort±ss	n	ort±ss		
VAS	30	7.00±1.66	49	7.53±1.70	21	8.19±1.36	0.267	0.007*
BSŞS	30	29.20±8.17	49	32.82±10.01	21	36.67±10.58	0.263	0.008*
BFDS	30	21.57±8.01	49	23.61±8.10	21	26.33±9.47	0.194	0.053
LANSS	30	9.63±6.30	49	13.18±7.02	21	14.33±6.23	0.268	0.007*

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

VAS: Vizüel analog skala, BSŞS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Vaka grubunun EMG sonuçları ile skalalar arasındaki ilişkiyi gösteren tablo 9 da, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara baktığımızda, bu sonucun hangi iki grup arasındaki farklılık olduğunu belirlemek için ikili karşılaştırmalar yapılmıştır. Ölçek değerlerininin EMG sonucu değişkenine göre anlamlı farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla Kruskal Wallis-H testi kullanıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. İkili karşılaştırmalar için ise, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.017$ anlamlı kabul edildi. Buna göre, hafif ve ağır KTS; VAS, BSŞS ve LANSS açısından birbirinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermektedir. Sırasıyla p değerleri $p=0.010$, $p=0.011$, $p=0.008$ 'dir. (Tablo 13)

Tablo 13. EMG sonucu ile skalalar arasındaki ilişki-2

EMG SONUCU							
	Hafif KTS	Orta KTS	Ağır KTS				
	median(IQR)	median(IQR)	median(IQR)	p	p(1-2)	p(1-3)	p(2-3)
VAS	7(3)	8(2)	8(1)	0.029*	0.097	0.010**	0.148
BSŞS	30.5(15)	34(12)	36(12)	0.033*	0.091	0.011**	0.178
BFDS	23(10)	23(13)	28(11)	0.151			
LANSS	10(10)	13(11)	15(11)	0.018*	0.019	0.008**	0.701

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IQR: Interquartile range, VAS: Vizüel analog skala, BSŞS: Boston semptom şiddet skalası, BFDS: Boston fonksiyonel durum skalası, LANSS: LANSS ağrı skalası

Vaka grubundaki hastaların EMG sonuçlarına göre evrelerinin, vitamin değerleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde, vitamin değerlerinin EMG sonucu ile istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmamıştır. (Tablo 14)

Tablo 14. EMG sonucu ile vitamin değerleri arasındaki ilişki

EMG SONUCU								
	Hafif KTS		Orta KTS		Ağır KTS			
	n	ort±ss	n	ort±ss	n	ort±ss	r	p
D Vit.	30	18.93±14.08	49	14.88±8.86	21	14.44±9.50	0.091	0.367
B12 Vit.	30	371.02±204.38	49	341.97±156.84	21	307.12±103.28	0.115	0.254
Folat	30	8.83±3.86	49	8.08±4.02	21	9.37±3.57	0.063	0.534

5.TARTIŞMA

KTS, el bileğinde median sinir kompresyonundan kaynaklanan ve median sinirin iletim hızında yavaşlamaya neden olan en sık görülen periferik tuzak nöropatisidir. Bu kompresyon sonucu, klinik tablo ağrı, yanma, uyuşma ve karıncalanma gibi semptomlar görülmektedir (1). KTS, genel popülasyonda % 3-5 oranında ve 40 yaş üstü kadınlarda % 6 prevalansa sahiptir (2). KTS, erkeklere göre kadınlarda 3 kat daha fazla oranda görülmektedir. (3). Tanı, hastanın klinik semptomlarına, fizik muayene bulgularına, elektrofizyolojik bulgulara ve gerekli durumlarda uygun görüntüleme yöntemlerine göre konulur. Tedavi konservatif ve cerrahi yaklaşım seçeneklerini içermektedir. Hafif ve orta dereceli KTS de öncelikle konservatif tedavi yöntemleri uygulanırken; atrofi, kas gücü kaybı gibi bulguların olduğu ağır KTS’de öncelikle cerrahi tedavi uygulanmaktadır.

Biz çalışmamızda, KTS tanısı konulmuş hasta grubu ile aynı şikayetlerle polikliniğe başvuran fakat fizik muayene ve EMG ile değerlendirme sonucu KTS tanısını dışladığımız kontrol grubunda; vitamin D, vitamin B12 ve folat arasındaki ilişkiyi, birbiri arasındaki korelasyon olup olmadığını inceledik. Daha önceki çalışmalara baktığımızda KTS ile D vitamini arasındaki ilişkiyi içeren ve D vitamin eksikliği olan KTS’li hastalarda D vitamin replasmanı sonrası klinik durumu inceleyen çalışmalar mevcuttu (17). Ancak KTS ile D vitamin, B12 vitamini ve folat arasındaki üçlü ilişkiyi içeren çalışma gözlemlemedik. Yine çalışmamızda, hastalık şiddetini belirlemede, EMG incelemesinin yanısıra VAS, Boston KTS anketi, LANSS ağrı skalası da kullanılmıştır. Bu anket sonuçları ile EMG sonucu da karşılaştırılmıştır.

Demiryürek ve ark. yaptığı çalışmada KTS semptomları olan hastalarda D vitamini eksikliği ile elektrofizyolojik bulgular ve ağrı düzeyi arasındaki ilişki incelenmiştir. Vitamin D eksikliği olan 70 hasta ve vitamin D değeri normal değerlerde olan 61 hasta olmak üzere 131 hasta ile yapılan çalışmada; vitamin D değeri düşük olan hastalarda KTS oranı daha yüksek oranda bulunmasına rağmen, vitamin D değeri düşük olan grup ile KTS şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (114). Gürsoy ve ark. vitamin D değerleri ile KTS arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 108 KTS semptomu olan ve 52 sağlıklı kontrol grubunda D vitamin

değerlerini ölçmüşlerdir. Elektrofizyolojik çalışmalarla doğrulanmış KTS olan 57 hasta ve elektrofizyolojik çalışmanın negatif olduğu 51 semptomatik hasta olarak ayrılmış ve kontrol grubu ile birlikte 3 grup şeklinde incelenmiştir. Her üç grupta da D vitamin eksikliği yüksek oranda bulunmuştur ve KTS semptomları olan hasta gruplarında (elektrofizyoloji pozitif veya negatif) kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulunmuştur ve EMG bulguları negatif olsa bile KTS hastalarında, D vitamin düzeyinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (115). Yine, Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada Vitamin D'nin nöroproteksiyondaki rolü gösterilmeye çalışılmıştır. D vitamin düzeyinin KTS ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. 135 KTS'si olan kadın ve 135 normal sağlıklı kadın ile karşılaştırılmıştır. KTS olan ve sağlıklı grup arasında D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamışlardır. 50 yaş altı KTS olan kadınlarla, aynı yaş aralığındaki sağlıklı grupları karşılaştırıldığında, D vitamin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olarak bulunmuştur. 50 yaş altında, KTS ile D vitamin düzeyi arasında ilişkiyi düşündürmekle beraber bir nedensellik ortaya koyamamışlardır (116). Tanık ve ark. çalışmalarında D vitamini düzeyleri ile KTS arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Çalışmaya hafif ve orta dereceli 90 hasta dahil etmişlerdir ve D vitamin düzeylerini ölçmüşlerdir. Ayrıca her bireyin ağrı seviyesi için VAS ve Douleur Neuropathique 4 Anketi kullanılmıştır. D vitamin düzeyi düşük olan grupta %75, normal olan grupta %47.1 olarak KTS şiddeti, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu bulgulara göre, KTS'nin D vitamini eksikliği ile tetiklenebileceğini ve KTS şiddetinin D vitamini eksik olan grup seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (117).

Mühürdaroğlu ve ark. KTS ile vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki saptamak için çalışmaya toplam 158 hasta dahil etmişlerdir. 77 KTS ve 81 tane elektrofizyolojik olarak KTS saptanmayan hastanın B12 vitamin seviyeleri retrospektif olarak incelenmiştir. KTS'si olan hastalarda, B12 vitamin eksikliğinin sayı ve oran olarak daha fazla olmasına rağmen elektrofizyolojik olarak KTS saptananlar ile saptanmayanlar arasında B12 vitamin eksikliği karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (118). Nagreo ve ark. yaptığı çalışmada, semptomatik periferik nöropatili hastalarda üridin monofosfat, B12 vitamin ve folat tedavisinin hastanın kliniğine olan etkisi incelenmiştir. Kırk sekiz KTS'si olan hasta çalışmaya

dahil edilmiş ve 2 ay boyunca üridin monofosfat + B12 vitamini + folat kapsül olarak verilerek tedavi edilmiş ve 2 ay sonra Pain DETECT anketi kullanılarak hastaların yanıtları incelenmiştir. Ağrı global skoru, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüş göstermiştir (119). Sato ve ark. tarafından yapılan diğer bir araştırmada, inmeli hastalarda etkilenim olmayan taraftaki subklinik KTS semptomları olan hastalarda metilkobalamin ile iyileşme olup olmadığı incelenmiştir. 135 hasta iki gruba ayrılıp, 67 hastaya 2 yıl boyunca günde 2 defa 1500 mcg metil kobalamin tedavisi verilmiş, diğer 68 kişilik kontrol grubuna verilmemiştir. Bütün hastaların elektrofizyolojik incelemeleri hem tedavi öncesi, hemde tedavi sonrasında değerlendirildiğinde, 2 yıl sonunda metilkobalamin ile tedavi edilen grupta paretik olmayan tarafın tüm elektrofizyolojik incelemeleri, önemli ölçüde iyileşmiş olarak bulunmuş ve oral metilkobalamin tedavisinin inmeli hastalarda KTS için güvenli ve potansiyel olarak etkili bir tedavi yöntemi olduğu vurgulanmıştır (120). Yapılan bir derlemeye göre, KTS ile B12 vitamini arasındaki ilişki incelenmiştir. Metil kobalaminin sinir tamirinde ihtiyaç duyulan bir B12 vitamin analogu olduğu belirtilmiştir. Metil kobalaminin periferik sinir nöropatisinde olumlu etkisi olmasına rağmen etki mekanizmasının tam olarak bilinmediği söylenmiştir. B12 vitamininin aktif formu olan metil kobalaminin DNA ve protein metileasyonu için gerekli enzimin koenzimi olduğu ayrıca metilkobalaminin nörit büyümesini kolaylaştırıp, Erk1 / 2 ve Akt sinyal yollarından nöral apoptozu inhibe ettiğine değinilmiştir. Hayvan modellerindeki periferik sinir nöropatisinin ve KTS'nin amiyotrofik lateral sklerozlu hastalarda, yüksek dozlarda metilkobalamin ile tedavide semptomları ve negatif elektrofizyolojik bulguları iyileştirdiği bildirilmiştir. Yüksek doz metil kobalamin tedavisinin birçok sinir sistemi hastalıklarında potansiyel olabileceği ve metil kobalamin ile çalışmaların diğer sinir sistemi hastalıklarında tedavinin aydınlatılmasında yol gösterici olabileceği vurgulanmıştır (121).

Bizim çalışmamızda vaka grubunun ortalama D vitamin değeri 16 ± 10.86 ng/ml, kontrol grubunun D vitamin değeri ortalaması 16.33 ± 11.66 ng/ml olarak sonuçlandı. Her iki grubunda D vitamin seviyeleri düşük olarak bulundu, birbiri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulamasak da, özellikle ilerlemiş olgularda, EMG ve klinik olarak ağır KTS grubunda D vitamin düzeyi diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. (Ağır KTS' de D vitamin değeri ortalaması 14.44 ± 9.50

idi.) Bunun sonucu olarak hastalık şiddeti ile D vitamin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu söyleyebiliriz. Vitamin B12 ve folat değerlerine baktığımız zaman, çalışmamızda vaka ve kontrol grubunda ortalama Vitamin B12 ve folat değerleri normal sınırlarda idi ve birbiri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak yine D vitamin değerinde olduğu gibi Vitamin B12 düzeylerinin de hastalık şiddeti arttıkça daha düşük düzeylerde olduğunu gözlemledik. Ağır KTS olan hastalar, orta ve hafif KTS grubuna göre daha düşük ortalama Vitamin B12 düzeyine sahiptir. (Ağır KTS'li hastalarda Vitamin B12 değeri ortalaması 307.12 ± 103.28 idi.) İstatistiksel olarak vaka ve kontrol grubunda anlamlı farkın olmaması; kontrol grubuna dahil edilenlerin, polikliniğe vaka grubuna benzer semptomlarla başvuran hastalardan seçilmiş olmasından kaynaklanıyor olabilir. Folat düzeylerinde hastalık şiddeti ile arasında fark saptamadık. Sonuç olarak D vitamin ve Vitamin B12 düzeylerinin istatistiksel olarak, vaka grubu ve kontrol grubu arasında fark olmasa da, vaka bazında incelediğimizde ağır KTS olan hasta grubunda diğer hastalara göre daha düşük olduğunu gördük. Folat düzeyleri için böyle bir durum söz konusu değildi (Bkz tablo 6 ve tablo 14). Di Geronimo ve ark. KTS'nin tedavisinde alfalipoik asit/gamma linolenik asit ile B vitamin kompleksi (150 mg B6 vitamini, 100 mg B1 vitamini, 500 microg B12 vitamini) arasındaki farkı incelemişlerdir. 112 hasta çalışmaya dahil etmişlerdir ve birinci gruba alfalipoik asit ve gamma linolenik asit verip ikinci gruba B vitamin kompleksi vermişlerdir. Sonuç olarak birinci grupta, hem semptom skorlarında hemde fonksiyonel durumda iyileşme olurken, ikinci grupta semptomlarda hafif bir iyileşme görürken fonksiyonel durumda kötüleşme olduğunu gözlemlemişlerdir (122). Wu SF ve ark. KTS'nin tedavisi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada, 61 hastanın 90 elini çalışmaya dahil ederek, 5 gruba ayırıp; B6 ve B12 vitaminleri, lokal steroid enjeksiyonu, el ateli, vitaminlerle beraber atel kullanımı ve lokal steroid enjeksiyonu ile beraber atel kullanımı şeklinde tedaviye almışlardır. Tedavi sonucunda duyu iletim çalışmaları ile karşılaştırma yapmışlar ve sadece vitamin tedavisi verilen grubun diğer tedavilerin uygulandığı gruplara göre daha geri planda kaldığı sonucuna varmışlardır ve KTS'de tek başına B6 ve B12 vitamin tedavisinin konservatif tedavide uygun yaklaşım olmadığını belirtmişlerdir (123). Bizim çalışmamızda da B12 vitamin eksikliğinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farkının olmadığını göz önüne alırsak, KTS ile vitamin B12 eksikliği

arasında direkt bir ilişki kurmasak da her iki durumunda kronik ağrı etyolojisinde rol oynadığını ve birbirlerinin etkilerini artırıyor olabileceklerini söyleyebiliriz.

Taverner ve ark. folik asit eksikliği ile periferik nöropati arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Birleşik Krallık temel bakım veri tabanını kullanarak yaklaşık 3.7 yıllık takipleri sonucunda, 40 yaş altı hastalarda folat eksikliği olanlarda periferik nöropati gelişme riski daha fazla iken, 40-70 yaş arasında böyle bir ilişki saptamamışlardır (124). Mottaghi ve ark. folik asit tedavisinin diyabetik polinöropatisi olan hastaların elektrofizyolojik bulgularına etkisini araştırdıkları bir çalışmada 40 hastaya 16 hafta boyunca 1 mg folik asit, 40 kontrol grubuna da plasebo vermişlerdir. Çalışmanın sonucunda folik asit tedavisi alan grubun elektrofizyolojik incelemelerinde sural sinir iletiminde önemli derecede düzelme bulurken, peroneal ve tibial sinirde bir farklılık saptamamışlardır (125). Literatürde direkt KTS ile folik asit seviyelerini karşılaştıran veya tedavide folik asit kullanılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda folik asit seviyeleri ortalamaları vaka ve kontrol grubunda normal aralıkta bulunmuştur. Hastalık şiddeti ile folik asit seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

KTS, yaklaşık %65-80 oranında olmak üzere, kadınlarda daha sıktır ve erkeklere oranla yaklaşık 3 kat daha fazla görülür. En sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. Lee IH ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KTS'li hastalarda demografik özellikleri incelenmiştir. Kore ulusal verileri incelenmiş ve bu hastalar, yaş, cinsiyet, meslek ve ek hastalık yönünden araştırılmıştır. 278.624 kişide KTS olduğu saptanmış ve bunların 171.106'sının kadın olduğu görülmüştür. (%61.41) Yaş olarak incelendiğinde, erkeklerde 40-49 yaş aralığında en fazla oranda görülürken (%29.2), kadınlarda 50-59 yaş aralığında en yüksek oranda (% 39.5) bulunmuştur (126). Lam ve ark. yaptığı bir çalışmada, Yeni Zelanda da, KTS ile yaş, cinsiyet, obezite ve meslek arasındaki ilişki incelenmiştir. KT cerrahisi geçiren 512 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve kadınlarda KTS'nin 3 yıllık dönem prevalansının erkeklere göre iki kattan fazla olduğunu ve 55 yaşın üzerinde genel popülasyona göre daha fazla hasta olduğunu; KTS'nin ılımlı el işlerinde çalışan kadınların sayısının genel kadın nüfusa oranla altı kat, ağır ofis / büro işlerinde çalışan erkeklerin oranının ise genel erkeğe göre orantılı olarak iki kat daha fazla görüldüğünü; KTS'li hastaların genel popülasyona göre iki kat daha fazla kilolu olduğunu (VKI >25) ve kadın hastaların

genel popülasyondan iki kat daha fazla obez olduğunu (VKI>30) göstermişlerdir (127). Bizim çalışmamızın sonucunda da literatür verilerine uyumlu şekilde, vaka ve kontrol grubumuzda kadınların oranı ağırlıktaydı (%84 ve %87.5 oranında) ve vaka grubunda yaş ortalaması 52.65 ± 11.74 iken, kontrol grubunda 44.87 ± 13.52 idi (Bkz tablo 3 ve 4).

Nageeb ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KTS'li hastalarda vücut kitle indeksi ile D vitamin değerlerinin, hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiştir. 50 KTS hastası, 50 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiş ve hasta grubunda vücut kitle indeksinin istatistiksel olarak yüksek, D vitamin düzeylerinin ise istatistiksel olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Yine ayrıca D vitamin seviyeleri ile elektrofizyolojik bulgular arasında negatif korelasyon gözlenmiştir. KTS'nin özellikle yüksek vücut kitle indeksi olan hastalarda D vitamin düzeyi düşüklüğü ile ilişkili olabileceği söylenmiştir (128). Mansoor ve ark. tarafından yapılan çalışmada, KTS ile obezite arasındaki ilişki incelenmiş ve 112 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların % 65'i kadın imiş. 38 hasta (%34) gibi yüksek bir oranda obez olarak bulunmuş ve KTS ile obezite arasında neden –sonuç ilişkisi olabildiğini vurgulamışlardır (129). Bizim çalışmamızda da vaka grubunun kilo ortalaması 79.94 ± 17.4 kg ve boy ortalaması 160.02 ± 6.83 cm idi. Kontrol grubunun kilo ortalaması 76.30 ± 12.87 kg ve boy ortalaması 160.87 ± 6.67 cm idi. Bu sonuçlara göre, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamasa bile obez hasta sayısı ve hastaların vücut kitle indeksi değerlendirildiğinde, obezite ile KTS arasında ilişki söylenebilmektedir (Bkz tablo 3).

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında hastaların VAS skoruna baktığımızda, vaka grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha yüksek olarak bulunmuştur. (sırasıyla ort. 7.51 ± 1.66 ve 6.50 ± 1.70) BSŞS, BFDS ve LANSS ölçeklerine baktığımızda vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Fakat yine vaka bazında değerlendirdiğimizde; BSŞS ve LANSS skalası vaka grubunda daha yüksek oranda görülmektedir. BSŞS ortalama değeri vaka grubunda 32.54 ± 9.89 iken kontrol grubunda 30.97 ± 10.13 olarak bulunmuştur. LANSS skalası ise yine vaka grubunda ortalama değeri 12.36 ± 6.84 iken kontrol grunda 12.10 ± 6.57 olarak bulunmuştur. BFDS'de ise böyle bir ilişki gözlemlenmedi. Böyle bir sonuç, hem çalışmamızda hafif ve orta dereceli KTS hastalarının oranının sayıca

ağır KTS'li olan hastalardan fazla olması hem de kontrol grubuna alınan hastaların da polikliniğe yine ellerde ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi subjektif semptomlarla gelen hastalar olması olabilir. Deluca ve ark. yaptığı bir derlemede, D vitaminin etkileri incelenmiş ve hem sinir sistemi sağlı ve hem de hastalıklarındaki rolü incelenmiştir. D vitamininin çoğalma, farklılaşma, nörotrofizm, nöroproteksiyon, nörotransmisyon ve nöroplastisitede önemli bir rolü olduğuna dair kanıtlar sunulmuştur ve birçok nörolojik ve psikiyatrik hastalık ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca, D vitamin eksikliğinin ağrı şiddeti ile ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bunu da D vitamininin antienflamatuvar etkinliğine dayandırmışlardır (10). Bizim çalışmamızda VAS skorlarının vaka grubunda daha yüksek olması, olgu bazında vaka grubunda D vitamin düzeyinin daha düşük olması olabilir. (Bkz Tablo 7)

Ölçekler ile vitamin değerlerini karşılaştırdığımız zaman vaka grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Boston semptom şiddet ve fonksiyonel durum skalası, LANSS ağrı skalasının ile vitamin D, vitamin B12 ve folat değerleri arasında bir ilişki gözlemedik. (Bkz tablo 8)

Mattioli ve ark. yaptıkları bir çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen KTS'li hastaların mesleki ve mesleki olmayan risk faktörlerini araştırmışlardır. 18-65 yaş arası 220 hasta çalışmaya dahil etmişler ve beden gücüyle çalışan işçi grubunda, ev hanımlarında, obez olanlarda, kardeşinde KTS öyküsü olanlarda ve beraberinde tetik nokta eşlik eden hasta grubunun daha riskli olduğu sonucuna varmışlardır (130). Mattioli ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, cerrahi tedavi edilen KTS'li olguları mavi yakalı, beyaz yakalı çalışan işçiler ve ev hanımı şeklinde mesleki durumuna göre incelemişlerdir. 25-59 yaş arası 8801 vaka incelenmiş ve her yaşta ev hanımlarının oranının, beyaz yakalı kadın işçilere göre çok daha yüksek olarak bulmuşlardır. En riskli grubun mavi yakalı kadın işçiler ve ev hanımları olduğunu belirtmişlerdir (131). Kendi çalışmamızda değerlendirme ölçekleriyle cinsiyet ve meslek arasındaki ilişkiye baktığımız zaman çalışmamız sonucunda BFDS için, vaka grubundaki kadın ve erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Vaka grubundaki kadın ve erkeklerin BSŞS ortalaması sırasıyla 24.54 ± 7.91 ve 18.50 ± 9.68 idi. Yine BSŞS için, vaka grubundaki hastaların çalışan olup olmamasına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. Vaka grubundaki çalışan ve çalışmayanların BFDS ortalaması

sırasıyla 18.84 ± 8.84 ve 25.15 ± 7.77 idi. Yani vaka grubundaki kadın cinsiyette ve çalışmayan grupta BSŞS daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç da literatür verileri ile uyumlu olarak yorumlanmıştır. LANSS ağrı skalası da, vaka grubunda meslek ilişki yönünden incelendiğinde çalışmamız sonucunda, çalışmayan grupta çalışanlara istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Diğer ölçekler ile cinsiyet ve meslek arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Bkz tablo 9).

Diyabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, el osteoartriti, bağ doku hastalıkları gibi romatolojik hastalıkların KTS etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu gibi hastalıklar KTS'nin ayırıcı tanısında da rol oynamaktadır (132). Çalışmamızda bu hastalıkları olan hastaları, çalışmaya dahil etmedik. Bu hastalıkların dışında ek hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda, değerlendirme ölçekleriyle herhangi bir operasyon geçirme durumu ile ek hastalık olma durumu arasındaki ilişki incelenmiş; vaka veya kontrol grubunda herhangi bir operasyon geçirme durumu ile VAS, BSŞS, BFDS, LANSS ağrı skalası arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. BSŞS ile vaka grubundaki hastaların ek hastalık olan grup ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış, sırasıyla ortalama skorları 33.94 ± 10.17 ve 29.82 ± 8.83 olarak bulunmuştur. BFDS skorları da vaka grubunun ek hastalığı olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur. (sırasıyla 25.09 ± 8.15 ve 20.62 ± 8.39) LANSS ağrı skalası ile ek hastalık arasındaki ilişkiye bakıldığında, yine vaka grubu için ek hastalığı olan grubun LANSS ağrı skalası skor ortalamaları, ek hastalığı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. (sırasıyla 13.76 ± 6.85 ve 9.65 ± 6.04) VAS skorlarında, ek hastalık ile ilişkisinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. (Bkz tablo 10) Bu sonuçlar VAS skorlarının diğer skalalara göre biraz daha subjektif olabilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Ek hastalık eşlik etmesi, hastada olası psikiyatrik faktörlerinde etkisiyle ağrı algısını ve ifadesini artırıp, mevcut ağrı eşik değerini düşürüyor olabilir.

Chen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, KTS şiddeti ile klinik semptomların süresi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 135 hasta ve 212 KTS'li el çalışmaya dahil edilmiştir. Sinir iletim çalışmalarının şiddeti ile klinik semptomların süresi arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır (133). Masud ve ark. yaptığı çalışmada, KTS klinik semptomlarının süresi ile cerrahi tedaviden sağlanan fayda arasındaki ilişkiyi

incelemişlerdir. 45 tane cerrahi olarak tedavi edilen KTS hastasını çalışmaya dahil etmişler ve hastaları cerrahi öncesindeki semptom süreleri yönünden 3 gruba ayırmışlar; 6 aydan az, 6-12 ay arası ve 1 yıldan fazla. Semptomatik ve fonksiyonel olarak düzelmenin en hızlı ve en etkili olarak 6 aydan az sürede, en az iyileşmenin ise 1 yıldan uzun süredir semptomları olan hasta grubunda olduğunu belirtmişlerdir (134). Biz çalışmamızda, hastaları 1 yıldan az semptom süresi olanlar, 1-5 yıl arası ve 5 yıldan fazla süredir semptomları olanlar şeklinde 3 gruba ayırdık. Vaka grubunda VAS skorları ile semptom süreleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmasa da, semptom süresi 5 yıldan uzun süredir olan hastalarda VAS skorlarını daha yüksek olarak gözlemledik. Yine vaka grubundaki hastalarda, BSŞS, BFDS ve LANSS ağrı skalası incelendiğinde semptom süreleri arttıkça anket toplam skorları da artacak şekilde istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. İkili incelemelere baktığımız zaman bu anlamlı farkın BSŞS’de daha çok süresi 1 yıldan az grup ile 1-5 yıl arası süresi olan grup arasında; BFDS’de 1 yıldan az grup ile 1-5 yıl arası grup arasında ve 1 yıldan az grup ile 5 yıldan fazla süre olan grup arasında; LANSS ağrı skalasında yine 1 yıldan az süre ile 1-5 yıl arası süre arasındaki farktan kaynaklandığını gözlemledik. Kontrol grubundaki hastalarda VAS ve LANSS skalalarında semptom süresi ile arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (Bkz tablo 11). Bu durum hastalık süresinin artmasının yarattığı muhtemel anksiyete ve duygudurum bozukluğu nedeni ile etkileniyor olabilir. Biz de çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir şekilde, KTS semptom süreleri ile hastalık şiddeti arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı.

Nuran ve ark. yaptığı bir çalışmada, klinik semptom şiddeti ve fonksiyonel durumun elektrofizyolojik parametreler ile korelasyonu incelenmiştir. 52 KTS’li hasta 96 el çalışmaya dahil edilmiş ve semptom şiddeti ve fonksiyonel durum, boston KTS anketi ile değerlendirmişlerdir. Semptom şiddet skalası ile elektrofizyolojik olarak KTS şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlar fakat fonksiyonel durum skalası ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (135). Bizim çalışmamızda elektrofizyolojik incelemelerin sonucundaki KTS şiddeti ile değerlendirme ölçeklerini karşılaştırdığımızda VAS skorları, BSŞS ve LANSS ağrı anketi skorları KTS şiddeti ile pozitif korele olarak istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır. BFDS’de ise istatistiksel

olarak anlamlı bir fark saptanmasa da ağır KTS'li hastalarda skorların daha yüksek olduğunu görmekteyiz. (ağır KTS'de 28 iken hafif ve orta dereceli KTS'de BFDS skor ortalaması 23 olarak bulunmuştur) Daha sonra elektrofizyolojik inceleme sonrasında hafif- orta- ağır şeklindeki KTS şiddet farklılıklarının daha çok hangi ikisi arasından kaynaklandığını anlayabilmek için ikili incelemeler yapılmıştır. VAS, BSŞS, LANSS ağır anketi ile KTS şiddeti arasındaki anlamlı farkın, daha çok hafif KTS ile ağır KTS arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür. Bu sonuç da elektrofizyolojik inceleme sonuçları ile hastaların semptomlarının şiddeti arasında pozitif yönlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir. (Bkz tablo 12 ve tablo 13)



6. SONUÇ

KTS, ellerde daha çok geceleri olan ilerleyen süreçte gündüz de meydana gelen ağrı, uyuşma, karıncalanma ve keçeleşme gibi semptomlar ortaya çıkaran, 40-50 arasındaki kadınlarda daha sık görülen, üst ekstremitelerde en sık görülen periferik tuzak nöropatisidir. D vitamini eksikliği ülkemizde çok sık görülmektedir. Birçok organ ve sistem üzerinde etkileri mevcut olan D vitamininin özellikle sinir sistemi üzerinde, nöronları koruyucu etkisinin olduğu, nöronal hasarı azalttığı, serbest radikalleri azalttığı, antioksidan özelliği gösterdiği ve nöronal nekrozu engellediği bilinmektedir. Vitamin B12 ve folik asitin de, nörolojik ve hematolojik sistem üzerinde çeşitli etkileri mevcuttur.

Çalışmamızda, klinik semptom, fizik muayene ve elektrofizyolojik olarak KTS tanısı konulan 100 hasta ve KTS tanısı olmayan 40 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların semptom şiddetleri, VAS, Boston KTS anketi ve LANSS ağrı skalası ile ölçülmüştür. Vaka ve kontrol grubunun kanları alınarak D vitamini, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri değerlendirildi ve hastalık şiddeti ile vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışmanın sonucunda D vitamini, B12 vitamini ve folat düzeyleri için, vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık. Fakat çalışmaya dahil edilen bütün gruplarda, D vitamini düzeyini düşük olarak bulduk. Kontrol grubunda da görülen yaygın D vitamini eksikliği, bu gruba seçilen hastaların ellerinde ağrı, keçeleşme, uyuşma gibi klinik semptomların etyolojisinde rol oynuyor olabilir. B12 vitamini düzeyleri de, yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, KTS tanısı alan hastalarda daha düşük düzeylerde saptadık.

Ellerde ağrı, uyuşma, karıncalanma gibi semptomlarla başvuran hastaların ayırıcı tanısı yapılırken, D vitamini ve B12 vitamini eksikliği de göz önünde bulundurulmalıdır ve kronik ağrı etyolojisinde bu vitamin eksikliklerinin klinik tabloyu artırabileceği unutulmamalı, eksikliğinde uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

7.KAYNAKLAR

- 1) Musolin KM, Ramsey JG. Carpal tunnel syndrome prevalence: an evaluation of workers at a raw poultry processing plant. *Int J Occup Environ Health*. 2017;23(4):282-290.
- 2) Dec P, Zyluk A. Bilateral carpal tunnel syndrome – A review. *Neurol Neurochir Pol* 2018;52(1):79-83.
- 3) Kothari MJ. Carpal tunnel syndrom: etiology and epidemiology. Literature review current through: Mar 2019. This topic last updated: Nov 02, 2018.
- 4) Koyuncuoglu HR, Kutluhan S, Yesildag A ve ark. The value of ultrasonographic measurement in carpal tunnel syndrome in patients with negative electrodiagnostic tests. *European Journal of Radiology*. 2005;56(3):365-9.
- 5) Kang S, Kwon HK, Kim KH ve ark. Ultrasonography of median nerve and electrophysiologic severity in carpal tunnel syndrome. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2012;36(1):72-9.
- 6) Muller M, Tsui D, Schnurr R ve ark. Effectiveness of hand therapy interventions in primary management of carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Journal of hand therapy: Official Journal of The American Society of Hand Therapists*. 2004;17(2):210-228.
- 7) Linskey ME, Segal R. Median nerve injury from local steroid injection in carpal tunnel syndrome. *Neurosurgery*. 1990;26(3):512-5.
- 8) O'Connor D, Marshall S, Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):CD003219. Review.
- 9) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2019;13:119-120.
- 10) DeLuca GC, Kimball SM, Kolasinski J ve ark. Review: the role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(5):458–84.

- 11) Chabas JF, Stephan D, Marqueste T et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Improves Myelination and Recovery after Nerve Injury. *PLoS One*. 2013;8(5):e65034.
- 12) Requejo H. Patología neurológica por déficit de vitaminas del grupo B: tiamina, folatoy cobalamina. *Nutrición Hospitalaria*. 35,2018/09/07.
- 13) Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M ve ark. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res*. 2019;41(4):364-368.
- 14) Means RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin b12 and folate deficiency. Upto date Literature review current through: Jan 2020. | This topic last updated: Sep 27, 2019.
- 15) Yeşil E. Yaşlılarda B12 vitamini ve folik asit. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Güncel Gastroenteroloji 21/4. Ankara, 2017.
- 16) Demiryurek B, & AG. The effect of vitamin D levels on pain in carpal tunnel syndrome. *Orthop Traumatol Surg*. 2017;103(6):919–22.
- 17) Korkut A. Vitamin D düzeyinin düşük olduğu karpal tünel sendromu olgularında D vitamin replasmanının karpal tünel semptom ve bulgularına etkisinin değerlendirilmesi, , Uzmanlık Tezi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, 2018.
- 18) Ellis H. *Clinical Anatomy*. 8th ed. London: Blackwell Scientific Publications;1992.207-5.
- 19) Bayot ML, Varacallo M. *Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Brachial Plexus*. Marlon L. Bayot; Matthew Varacallo. Last Update: February 15, 2019.
- 20) Fidancı S. Karpal tünel sendromunda kullanılan farklı tanısal elektrofizyolojik yöntemlerin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, 2015.
- 21) Dumitru D, Zwarts M. Focal peripheral neuropathies. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts M. *Electrodiagnostic Medicine*, second edition. Philadelphia: Hanley & Belfus. 2002; 4: 1043-1070.
- 22) Bagatur AE. Karpal Tünel Sendromu. *Türkiye Klinikleri J. Surg Med Sci* 2006; 2(17):52-63.

- 23) Abdullah AF, Wolber PH, Ditto EW 3rd. Sequelae of carpal tunnel surgery: rationale for the design of a surgical approach. *Neurosurgery*. 1995;37(5):931-5; discussion 935-6.
- 24) Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Cumhur M (Çeviri Editörü). Üst Ekstremité İnsan Anatomi Atlası. 3. baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005: 399-466.
- 25) Atroshi I, Englund M, Turkiewicz A et al. Incidence physician of diagnosed carpal tunnel syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2011; 171:943.
- 26) Gelfman R, Melton LJ 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology*. 2009;72(1):33-41.
- 27) Pourmemari MH, Heliövaara M, Viikari-Juntura E ve ark. Carpal tunnel release: Lifetime prevalence, annual incidence, and risk factors. *Muscle Nerve*. 2018;58(4):497-502.
- 28) Davis L, Vedanarayanan VV. Carpal tunnel syndrome in children. *Pediatr Neurol*. 2014;50(1):57-9.
- 29) Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R ve ark. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA*. 1999;282(2):153.
- 30) De Krom MC, Kester AD, Knipschild PG ve ark. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol*. 1990;132(6):1102.
- 31) Stevens JC, Witt JC, Smith BE ve ark. The frequency of carpal tunnel syndrome in computer users at a medical facility *Neurology*. 2001; 56(11):1568-70.
- 32) Stevens JC, Sun S, Beard CM ve ark. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology*. 1988;38(1):134.
- 33) De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD ve ark. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(4):373-6.
- 34) Werner RA, Albers JW, Franzblau A ve ark. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1994;17(6):632-6.
- 35) Jackson R, Beckman J, Frederick M ve ark. Rates of Carpal Tunnel Syndrome in a State Workers' Compensation Information System, by Industry and Occupation - California, 2007-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(39):1094-1097.

- 36) Chammas M, Boretto J, Burmann LM ve ark. Carpal tunnel syndrome – Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Rev Bras Ortop.* 2014; 49(5): 429–436.
- 37) Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol* 2004;14(1):71–5.
- 38) Rempel D, Dahlin L, Lundborg G. Pathophysiology of nerve compression syndrome: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(11):1600–10.
- 39) Leblebicioğlu G. Tuzak nöropatiler, *TOTBİD Dergisi* 2015;14:475–480.
- 40) Thomas MA, Therattil M. (Çev: On AY). Periferik Nöropati. Ed: Delisa JA. Gans BM (Çev Ed: Arasıl T, Eskiuyurt N.) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*, Güneş Tıp Kitabevleri Ankara, 2014, s: 741-57.
- 41) Paşaaazgınoşmanoğlu FM. İdiyopatik Karpal Tünel Sendromunda Steroid Fonoforezi, ESWT ve Splint tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 2015.
- 42) Çevik DM. Karpal Tünel Sendromunda Klinik, Elektrodagnostik ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Karşılaştırılması, *Tıpta Uzmanlık Tezi*, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2006.
- 43) Tubiana R, Thomine JM, Mackin E (Ed; Öksüz Ç, Oskay D). *El ve El Bileği Mıyanesi*, Hipokrat kitabevi, Ankara, 2018:328-354.
- 44) Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2007;38:141-146.
- 45) Beyazova M, Kutsal YG. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Güneş Kitabevi, Ankara, 2016;31:391-401.
- 46) Practice parameter for carpal tunnel syndrome (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 1993;43(11):2406-9.
- 47) Ibrahim I, Khan W, Goddard N et al. Carpal tunnel syndrome: a review of recent literature. *Open Orthop J*, 2012;6: 69-76.
- 48) Alfonso C, Jann S, Massa R et al. Diagnosis treatment and follow-up of the carpal tunnel syndrome: a review. *Neurolog Sci.* 2010;31(3):243–52.

- 49) Ertekin C. Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık; 2006. 387-453 p.
- 50) Bengston KA, Brault JS. Hand Disorders. In: Delisa J A. Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice. 3th Ed. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2005:843-54.
- 51) Serarslan Y, Melek MĐ, Duman T. Karpal tünel sendromu. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1: 45-49.
- 52) Ertekin C. Santral ve Periferik EMG Anatomi – Fizyoloji - Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri 2006;387-453.
- 53) Nadler SF, Schuler S, Nadler JS. Kümülatif Travma Bozuklukları. Delisa JA. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar (Çeviri Ed. Arasıl T.) Ankara: Güneş Kitabevi 2007;615-30.
- 54) Thomas MA, Felsenthal G, Fast A ve ark. Peripheral Neuropathy. DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, eds. Physical Medicine and Rehabilitation. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 2005;895-911.
- 55) Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. American Family Physician. 2003;68(2): 265-272.
- 56) Weiss ND, Gordon L, Bloom T ve ark. Position of the wrist associated with the lowest carpal-tunnel pressure: implications for splint design. J Bone Joint Surg Am 1995;77: 1695-9.
- 57) Burke DT, Burke MM, Stewart GW ve ark. Splinting for carpal tunnel syndrome: in search of the optimal angle. Arch Phys Med Rehabil 1994;75:1241-4.
- 58) Gravlee JR, Durme DJV. Braces and splints for musculoskeletal conditions. American Family Physician 2007;75(3): 342-8.
- 59) McGrath MH. Local steroid therapy in the hand. J Hand Surg Am 1984; 9(6): 915-921.
- 60) Saunders RS. Manuel of Physical Therapy Practise. Canada: Saunders Company; 1995.101-07 p.
- 61) Öztürk C, Aksit R. Tedavide sıcak ve soğuk. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon, II. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri. 2004;13: 333-351.
- 62) Koyuncu H, Karacan İ. Temel elektroterapi. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Tıbbi Rehabilitasyon, II. Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri. 2004;18: 411-431.

- 63) Porrata H, Porrata A, Sosner J. New carpal ligament traction device for the treatment of carpal tunnel syndrome unresponsive to conservative therapy. *J Hand Ther.* 2007;20(1):20-7; quiz 28.
- 64) Pizzillo MF, Soptereanos DG, Tomaino MM. Recurrent carpal tunnel syndrome: treatment options. *Journal of Southern Orthopedics Association.* 1999;8(1): 28-36.
- 65) Hopurcuoğlu D. Hashimoto Tiroditli Hastalarda D Vitamin Metabolizması; 25(OH) D vitamini, 1,25 (OH)₂ D Vitamini Oranı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, 2019.
- 66) Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Guidelines on Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–1930.
- 67) Karagüzel G. Vitamin D and bone. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):24-28.
- 68) Hasanoğlu A. Vitamin D: Osteoporosis. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2012;8(2):52-57.
- 69) Tezcan Fİ. Vitamin D and immun system. *Türkiye Klinikleri J Pedatr Sci* 2012;8(2): 66-68.
- 70) Eyles DW, Smith S, Kinobe R ve ark. Distribution of the Vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005;29(1):21–30.
- 71) Soni M, Kos K, Lang IA ve ark. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012; 243: 79–82.
- 72) Hoogendijk WJG, Lips P, Dik MG ve ark. Depression Is Associated With Decreased 25-Hydroxyvitamin D and Increased Parathyroid Hormone Levels in Older Adults. *Arch Gen Psychiatry.* 2008; 65(5):508-12.
- 73) Guang-Bo Qu, Ling-Ling Wang, Xue Tang ve ark. The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017; 9: 25–31.
- 74) Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N ve ark. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):250–6.
- 75) Tanik N, Balbaloğlu Ö, Ucar M ve ark. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):835–9.

- 76) Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW ve ark. 25-hydroxyvitamin d and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:1174-1180.
- 77) Lee JH, O'Keefe JH, Bell D ve ark. Vitamin d deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52:1949-1956.
- 78) Lappe J, Travers-Gustafson D, Davies K ve ark. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1586–1591.
- 79) Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2012; 33(3):456-492.
- 80) Gorham ED, Garland CF, Garland FC et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer. A quantitative meta analysis. *Am J Prev Med*. 2007; 32(3):210-216.
- 81) Mete E, Akelma Z. Vitamin D: Respiratuar diseases and Asthma. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci*. 2012;8(2):128-133.
- 82) Cutulo M, Pizzorni P, Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmüny Rev*. 2011;11(2):84–87.
- 83) Scott JM. Bioavailability of vitamin B12. *European journal of clinical nutrition*. 1997;51(1):49-53.
- 84) Üstüdal M KL, Testereci H, Kuş S. ve ark. *Biyokimya 1 Baskı* Ankara, Pelikan Yayıncılık. 2005:841-98.
- 85) Coates PM, Blackman MR, Cragg GM ve ark. Vitamin B12. *Encyclopedia of Dietary Supplements*. USA, Marcel Dekker. 2005; 735-743.
- 86) Zborower J. Signs of Vitamin B12 Deficiencies: Who's At Risk -- Why -- What Can Be Done (Food and Nutrition Series Book 5). LLC. 2013;1-36.
- 87) Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998.

- 88) Intakes IoMSCotSEoDR. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: National Academies Press (US); 1998.
- 89) Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-11.
- 90) Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P ve ark. The functional cobalamin (vitamin B12)–intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004;103:1573-1579.
- 91) Metintaş S, Tayfur M, Ünlüoğlu İ ve ark. B12 Vitamini. Çavuşoğlu H, Editör. Aile Sağlığı. Anadolu Üniversitesi. 2002; 60-61.
- 92) Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American Family Physician*. 2003; 67(5):979-986.
- 93) Çağatay Ü GB. Megaloblastik Anemiler, Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. Baskıdan Çeviri. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri. 2004:674-80.
- 94) Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-60.
- 95) Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008;112(6):2214-21.
- 96) Hoffbrand AV. Megaloblastic anemias. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 18 Edition. 2012;1:870-1.
- 97) B12 Vitamini Eksikliği Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Türk Hematoloji Derneği Ulusal Tedavi Kılavuzu 2011:5-6.
- 98) Keser N, Pazarbaşı A, Özpak L. Metilentetrahidrofolat redüktaz aktivitesi ve folatmetabolizması. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2014;23(2):237-56.
- 99) Coşkun T. Folik Asit. *Katkı Pediatri Dergisi*. 2003:489-98.
- 100) Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji; Megaloblastik anemilerin tedavisi.8.baskı, 2.Cilt Hacettepe Taş Kitapçılık: Ankara;1998:1580–9.
- 101) Sipahi T. Nutrisyonel Anemilerde Yenilikler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı, Isparta. 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu.

- 102) Chandler CJ, Wang TT, Halsted CH. Pteroylpolyglutamate hydrolase from human jejunal brushborders. Purification and characterization. *J Biol Chem.* 1986;261(2):928-33.
- 103) Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000;71(1-2):121-38.
- 104) Ünal S. Folik asit eksikliklerinde tanı, klinik ve tedavi yaklaşımları. *Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi.* 2008; 85-90.
- 105) Erduran E. Kobalamin eksikliği. *Türk Pediatrik Hematoloji Dergisi.* 2009;85-90.
- 106) Benoist B. Impact of folate deficiency on health. World Health Organization (Facsimile) 1998.
- 107) Daly S, Mills JL, Molloy AM et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet.* 1997;350(9092):1666-9.
- 108) Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology; Sixth Edition,* 2016.
- 109) Czeizel AE. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation for the prevention of neural tube defects and cardiovascular malformations. *Ann Nutr Metab.* 2011;59:38-40.
- 110) Iqbal MM. Prevention of neural-tube defects by periconceptional use of folic acid. *Pediatrics in Review.* 2000; 21:58-66.
- 111) Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, Katz JN. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(11):1585-92.
- 112) Sezgin M, Incel NA, Serhan S et al. Assessment of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome: Reliability and functionality of the Turkish version of the Boston Questionnaire. *Disabil Rehabil.* 2006;28:1281-5.
- 113) Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57.
- 114) Demiryürek BE, Şentürk A. Correlation of vitamin D levels with electrophysiological findings and pain in the patients with Carpal Tunnel Syndrome. 2017;70(9-10):315-320.

- 115) Gürsoy AE, Bilgen HR, Dürüyen H ve ark. The evaluation of vitamin D levels in patients with carpal tunnel syndrome. *Neurol Sci.* 2016;37(7):1055-61.
- 116) Lee SH, Gong HS, Kim DH ve ark. Evaluation of vitamin D levels in women with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(6):643-7.
- 117) Tanik N, Balbaloğlu Ö, Ucar M ve ark. Vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome? *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(4):835-839.
- 118) Mühürdaroğlu M, Agadayı E. Karpal Tünel Sendromunda B12 Vitamin Eksikliği Risk Faktörü Olabilir mi? *Abant tıp dergisi.* Cilt 8, sayı 2, yıl 2019.
- 119) Negrão L, Nunes P. Portuguese Group for the Study of Peripheral Neuropathy. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag.* 2016;6(1):25-9.
- 120) Sato Y, Honda Y, Iwamoto J ve ark. Amelioration by mecobalamin of subclinical carpal tunnel syndrome involving unaffected limbs in stroke patients. *J Neurol Sci.* 2005;231(1-2):13-8.
- 121) Tanaka H. Old or new medicine? Vitamin B12 and peripheral nerve neuropathy *Brain Nerve.* 2013;65(9):1077-82.
- 122) Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L ve ark. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009; 13(2):133-9.
- 123) Wu SF, Chan RC, Hsu TC. Electrodiagnostic evaluation of conservative treatment in carpal tunnel syndrome. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1991;48(2):125-30.
- 124) Taverner T, Crowe FL, Thomas GN ve ark. Circulating Folate Concentrations and Risk of Peripheral Neuropathy and Mortality: A Retrospective Cohort Study in the U.K. *Nutrients.* 2019;11(10). pii: E2443.
- 125) Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M ve ark. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurol Res.* 2019;41(4):364-368.
- 126) Lee IH, Kim YK, Kang DM ve ark. Distribution of age, gender, and occupation among individuals with carpal tunnel syndrome based on the National Health

Insurance data and National Employment Insurance data. *Ann Occup Environ Med.* 2019;31:e31.

127) Lam N, Thurston A. Association of obesity, gender, age and occupation with carpal tunnel syndrome. *Aust N Z J Surg.* 1998;68(3):190-3.

128) Nageeb RS, Shehta N, Nageeb GS ve ark. Body mass index and vitamin D level in carpal tunnel syndrome patients. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2018;54(1):14.

129) Mansoor S, Siddiqui M, Mateen F ve ark. Prevalence of Obesity in Carpal Tunnel Syndrome Patients: A Cross-Sectional Survey. *Cureus.* 2017;9(7):e1519.

130) Mattioli S, Baldasseroni A, Bovenzi M ve ark. Risk factors for operated carpal tunnel syndrome: a multicenter population-based case-control study. *BMC Public Health.* 2009;9:343.

131) Mattioli S, Baldasseroni A, Curti S ve ark. Incidence rates of surgically treated idiopathic carpal tunnel syndrome in blue- and white-collar workers and housewives in Tuscany, Italy. *Occup Environ Med.* 2009;66(5):299-304.

132) Milind J Kothari, DO. Carpal tunnel syndrome: Etiology and epidemiology. Literature review current through: Jan 2020. | This topic last updated: Jan 20, 2020.

133) Chen SF, Lu CH, Huang CR ve ark. Ultrasonographic median nerve cross-section areas measured by 8-point "inching test" for idiopathic carpal tunnel syndrome: a correlation of nerve conduction study severity and duration of clinical symptoms. *BMC Med Imaging.* 2011;11:22.

134) Masud M, Rashid M, Malik SA ve ark. Does the Duration and Severity of Symptoms Have an Impact on Relief of Symptoms after Carpal Tunnel Release? *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj.* 2019;14(1):e1-e8.

135) Gün N. Karpal Tünel Sendromunda Semptom Şiddeti ve Fonksiyonel Durumun Elektrofizyolojik ve Ultrasonografik İncelemeler ile Korelasyonu, Uzmanlık Tezi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, 2007.

8.EKLER

EK 1: Demografik Veriler

DEMOGRAFİK VERİLER

Adı, Soyadı:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Semptom süresi:

Boy:

Kilo:

Operasyon öyküsü:

Meslek:

Ek hastalık:

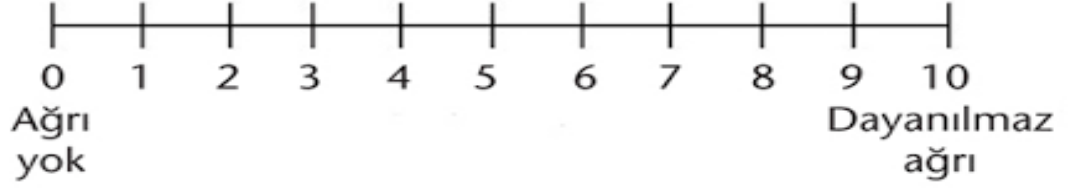
VAS Skoru:

Vitamin d seviyesi:

Vitamin b 12 seviyesi:

Folik asit seviyesi:

EK 2: Vizüel Analog Skala (VAS)



EK 3: Boston Karpal Tünel Sendromu Anketi

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Semptom Şiddet Skalası;

Aşağıdaki sorularda, son iki hafta süresince bir gün içinde yaşadığınız şikayetlerinizi gösteren bir cevabı işaretleyiniz.

Gece el veya el bileği ağrınızın derecesi nedir?

- ₁ Gece el veya el bileğimde ağrı olmuyor
₂ Hafif ağrı
₃ Orta derecede ağrı
₄ Şiddetli ağrı
₅ Çok şiddetli ağrı

Elinizde karıncalanma hissi oluyor mu?

- ₁ Olmuyor
₂ Hafif karıncalanma oluyor
₃ Orta derecede karıncalanma oluyor
₄ Ciddi derecede karıncalanma oluyor
₅ Çok ciddi derecede karıncalanma oluyor

Son iki hafta içinde el veya el bileği ağrısı nedeniyle bir gecede ortalama kaç defa uyandınız?

- ₁ Hiç
₂ Bir defa
₃ İki-üç defa
₄ Dört-beş defa
₅ Beş defadan fazla

Son iki hafta içinde ortalama bir gecede kaç kez elinizde his kaybı veya karıncalanma ile uyandınız?

- ₁ Hiç
₂ Bir
₃ İki-üç defa
₄ Dört-beş defa
₅ Beş defadan fazla

Gündüz el veya el bileğinizde ağrınız oluyor mu?

- ₁ Gündüz hiç ağrı olmuyor
₂ Gün içinde hafif ağrı oluyor
₃ Gün içinde orta derecede ağrı oluyor
₄ Gün içinde şiddetli ağrı oluyor
₅ Gün içinde çok şiddetli ağrı oluyor

Elinizdeki his kaybı ve karıncalanma gece ne kadar şiddetli oluyor?

- ₁ Gece karıncalanma ve his kaybı olmuyor
₂ Hafif
₃ Orta
₄ Ciddi derecede karıncalanma oluyor
₅ Çok ciddi derecede karıncalanma oluyor

Gündüz kaç defa el veya el bileğinizde ağrınız oluyor?

- ₁ Hiç
₂ Günde bir-iki defa
₃ Günde üç-beş defa
₄ Günde beş defadan fazla
₅ Devamlı ağrı oluyor

Anahtar veya kalem gibi küçük resimleri tutmak ve kavramakta zorluk çekiyor musunuz?

- ₁ Hayır
₂ Hafif zorlanıyorum
₃ Orta derecede zorlanıyorum
₄ Şiddetli zorlanıyorum
₅ Çok şiddetli zorlanıyorum

Gündüz bir ağrı dönemi ortalama ne kadar sürüyor?

- ₁ Gündüz hiç ağrı olmuyor
₂ 10 dakikadan az
₃ 10-60 dakika arası
₄ 60 dakikadan daha uzun
₅ Gündüz devamlı ağrı oluyor

Fonksiyonel Durum Skalası;

Son iki hafta içinde sıradan bir günde, el ve el bileği şikayetleriniz aşağıdaki aktiviteleri yapmakta ne kadar zorluk çekmenize sebep oldu? Aktiviteyi yapabilirliğinizi en iyi tanımlayan rakamı yuvarlak içine alınız.

Aktivite Zorluk Derecesi

Aktivite	1	2	3	4	5
1-Yazı yazmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2-Giysilerin düğmesini ilikleme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3-Okurken kitabı tutmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Telefon ahizesini tutmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Kavonoz açmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6-Alışveriş torbalarını taşımak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7-Günlük ev işleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8-Banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SŞS Skoru: _____

FDS Skoru: _____

Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH (1993) J Bone Joint Surg Am. 1993 Nov;75(11):1969-75



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Salbaş 2016

EK 4: LANSS Ağrı Anketi

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1

Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan hisler oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

- ₀ HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
₅ EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.

2

Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

- ₀ HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
₅ EVET, -Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.

3

Ağrınız, o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

- ₀ HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok.
₃ EVET, - İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.

4

Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden, ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

- ₀ HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
₂ EVET, -Sıklıkla böyle hissediyorum.

5

Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

- ₀ HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
₁ EVET, -Sıklıkla böyle hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Allo
dini

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

- ₀ HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
₅ EVET, -Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).

Pin
Prick

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

- ₀ HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
₃ EVET, -Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

EK 5: Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Karpal Tünel Sendromlu hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerini araştırmak ve karşılaştırmak ve hastalık şiddeti ile korelasyonunu araştırmak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Karpal Tünel Sendromlu hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerinin karşılaştırılması”dır.

Karpal Tünel Sendromu tanısı konan ve klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 18-70 yaş aralığında, karpal tünel sendromu tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, tarafından gerçekleştirilecektir.

Bu araştırmada ellerde ağrı, uyuşma, karıncalanma, keçeleşme gibi şikayetiyle polikliniğe başvuran hastalarda, klinik ve laboratuvar olarak Karpal Tünel Sendromu tanısı koyduktan sonra bu hastalarda vitamin D, vitamin B12 ve folik asit düzeylerini ve hastalıkla korelasyonunu araştırmayı hedefliyoruz.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlığınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemelerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ tarafından, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı dahilinde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağı da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr. Öğr. Üyesi Hülya DEVECİ 'ye 0505 644 3260 numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (gönüllü) olarak yer alma kararımı tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :
Adres :
Telefon :
İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)

EK 6: Etik Kurul Onay Formu

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 83116987 - 414
Konu : Etik Kurul Kararı
Toplantı Tarihi : 25.09.2018
Toplantı No : 2018/13
Proje No : 18-KAEK-219

10.10.2018

Sayın, Dr. Öğretim Üyesi Hülya DEVECİ

Etik Kurulumuzun 25.09.2018 tarihli toplantısında görüşülen 18-KAEK-219 kayıt numaralı "Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Vitamin D, Vitamin B12 ve Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması" başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç.Dr. Faruk KUFLUTÜRK
Başkan