

T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI
Tez Yönetici
Yard. Doç. Dr. Numan KARAARSLAN

**KARPAL TÜNEL SENDROMUNDA MATRİKS
METALLOPROTEİNAZ -3,8,13 ENZİMLERİNİN
TRANSKARPAL LİGAMENT
HİPERTROFİSİNDEKİ ROLLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Abdullah Talha ŞİMŞEK

TEKİRDAĞ-2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KARPAL TÜNEL SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2.Tarihçe.....	4
2.1.3. Anatomi.....	4
2.1.4. Epidemiyoloji.....	9
2.1.5. Etyoloji.....	10
2.1.6. Patofizyoloji.....	14
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	17
2.1.8. Tanısal testler.....	18
2.1.9. Laboratuvar.....	23
2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.1.11. Elektrodiagnostik Testler.....	26
2.1.12. Ayırıcı Tanı.....	29
2.1.13. Tedavi.....	32
2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMPS):.....	39
2.2.1 MMP Aktivitesinin Düzenlenmesi.....	42
2.2.2 MMP-3 (Stromelysin-1):.....	46
2.2.3 MMP-8:(Kollajenaz 2).....	46
2.2.4 MMP-13:(Kollajenaz 3).....	46
3. MATERYAL VE METOD.....	48
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	53
5. BULGULAR.....	54
6. TARTIŞMA.....	68
7. SONUÇ.....	76
8. ÖZET.....	78
9. OLGU SUNUMLARI.....	82
10.KAYNAKLAR.....	84

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim süresince bana yardımını ve katkılarını esirgemeyen ve eğitimim süresince her zaman yanımda olan tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Numan KARAARSLAN hocama, yine uzmanlık eğitimimde her zaman destek ve katkılarını gördüğüm değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Tamer TUNÇKALE'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Tezcan ÇALIŞKAN'a ve Sayın Prof. Dr. Özkan ATEŞ'e;

Uzmanlık eğitimim süresince 9 ay çalıştığım Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji kliniğinde başta çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Yaşar Kaynar'a ve diğer hocalarıma, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmamda bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Meltem Öznur'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer ÖZÇAĞLAYAN'a, ayrıca tezimin istatistiksel analizinde katkılarını esirgemeyen Sayın Emire BOR hanım'a;

Beraber çalışmaktan zevk aldığım ve çok sevdiğim hepsi birbirinden değerli nöroşirürji klinik-poliklinik-yoğun bakım hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personel arkadaşlarıma, her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarıma;

Ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmadan, hayatımın her dakikasında yanımda olan, en büyük destekçilerim anneme ve babama, yine manevi desteğini esirgemeyen sevgili kız kardeşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdullah Talha ŞİMŞEK

KISALTMALAR

ANA	Anti Nükleer Antikor
AP-1	Aktivatör protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Servikal
Cm	Santimetre
DAP	Duyusal aksiyon potansiyelleri
Dk	Dakika
DML	Distal Motor Latansı
EMG	Elektromiyografi
EGF	Epitelial Growth Factor
FR	Fleksör retinakulum
IGF-beta	İnsülin Like Growth Faktör beta
IL-6	İnterlökin 6
KTS	Karpal Tünel Sendromu
M	Kas
Mm	Milimetre
mmHg	Milimetre civa
MMPs	Matriks Metalloproteinazlar
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRNA	Messenger RNA
n	Nervus

NSAİD	Non Steroid Anti İnflamatuar Drug
Örn	Örnek
PGE2	ProstaglandinE2
Sn	Saniye
T	Torakal
TGF-B	Transforming growth factor beta
TIMPs	Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri
TKL	Transvers Karpal Ligaman
TNF	Tümör nekroz Faktör
u PA	Urokinase plasminogen activator (ürokinaz plazminojen aktivatörü)
USG	Ultrasonografi
vb	Ve benzeri
VEGF	Vasküler Endotelyal Growth Faktör

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karpal Tünel Sendromu (KTS), el bilek seviyesinde median sinirin tuzaklanmasıyla ortaya çıkan patolojik durumdur. Tüm periferik tuzak nöropatiler içerisinde görülme sıklığı en fazla olan tuzak nöropati tipidir (1). KTS'nin etyolojisinde birçok neden ortaya konulmuş olmasına rağmen, olguların büyük bir kısmında altta yatan neden saptanamamıştır. KTS hastalarının çoğunluğunda dominant elin etkilendiği, görülme sıklığının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu ve genellikle 4. ve 5. dekatlarda ortaya çıktığı saptanmıştır (2).

Median sinir, karpal tünel içinde palmaris longus tendonunun altında fleksör kas grubu tendonlarının üzerinde ilerler. Tünelin çatısını fleksör retinakulum oluşturur (3). Median sinir karpal tünele girmeden hemen önce proksimalde palmar kutanöz duyu dalını verir. Bu duyu dalı, subkutanöz olarak ilerleyerek elin tenar bölgesinin duyusunu almaktadır. Motor dal ise karpal tünel içinde ilerleyerek 1. ve 2. lumbrikal kasları innerve eder. Ayrıca karpal tünel içerisinde, tenar bölge kaslarının çoğunu, opponens pollisis, abduktor pollisis brevis ve fleksör pollisis brevisin yüzeyel başını innerve eden rekürren tenar motor dalı verir. Karpal tünel içinden geçen duyu dalı distale doğru ilerleyerek başparmak medialini, II., III. ve IV. parmağının lateral kısmının duyusunu alır (4).

Karpal tünel hacminin azalması veya karpal tünel içerisindeki yapıların volümlerinin artışı ya da her ikisi birden KTS'ye neden olmaktadır (5). Fizyolojik şartlarda el bileği ekstansiyondayken karpal tünel içerisindeki basınç 30 mmhg iken, fleksiyonda 31 mmhg dir. El nötr pozisyonda iken ise bu basınç 2,5 mmhg dir. Kanal içi basıncın en düşük olduğu pozisyon el bileği 2 derece fleksiyon 3 derece ulnar deviasyon şeklindedir. KTS'da kanal içi basınç artmaya başlamakta, bu basınç 30 mmhg yi geçtiğinde ise olgularda klinik semptomlar

ortaya çıkmaktadır (6). İdiyopatik olgular üzerinde yapılan çalışmalarda KTS'nin, transvers karpal ligamanın (TKL) tenosinovitine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak yapılan histopatolojik araştırmalarda KTS patofizyolojisinde, TKL daki inflamasyon bulgularının minimum seviyede olduğu, buna karşın ödem, vasküler skleroz ve fibrozisin ön planda olup hastalığın gelişiminde daha fazla rol aldıkları görülmüştür (4). Ayrıca KTS'de TKL'deki ödem ve fibrozisin varlığı, el bilek ultrasonografisi (USG) ve konvansiyonel el bilek magnetik rezonans görüntüleme (MR) tetkikleri ile gösterilmiştir (7).

KTS'de median sinirin, karpal tünel içerisinde herhangi bir nedenle kompresyonuna ve buna ikincil ortaya çıkan sinir dokusu iskemi sonucu ilk olarak nöral dokuda demyelinizasyon başlamaktadır. Patolojik sürecin devamında ise aksonal kayıp gelişir (4). Karpal tünelin travmatik, kongenital, sistemik (diabet, hipotiroidi, gebelik, akromegali), inflamatuvar gibi nedenlerle daralması ve kanal içi basıncın artmaya başlamasıyla birlikte klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Görülen ilk semptomlar, median sinirin inerve ettiği el bileği ve parmak trasesinde uyuşma, elektriklenme ve ağrıdır. Patolojik sürecin devamında ise kas atrofileri, parmaklarda motor defisitler ve kontraktürler ortaya çıkabilmektedir. Whitley ve Mc Donnel tarafından KTS'nin şiddeti göz önüne alınarak olgular klinik olarak klasifiye edilmiştir. Bu klasifikasyona göre KTS şiddetine ve klinik bulgularına göre 3'e ayrılmıştır. Erken dönemde, hastalarda uyuşukluk, karıncalanma, geceleri ağrı görülürken, orta evrede sürekli ağrı, kavrama, dokunma hissinde zayıflık ve kas atrofisi görülmüştür. İleri evrede ise tenat atrofi, ince el becerilerinde yetersizlik, iki nokta ayırım hissinde(diskriminasyonunda) kayıp saptanmıştır (2).

Karpal Tünel sendromunun etyolojisinde birçok etkenin rol oynadığı kanıtlanmış olsada olguların çoğu idiyopatiktir. Çalışmamızda bu etkenler ayrıntılı olarak incelenmiş olup, bunun ışığında KTS etyopatogenezinde, çok fazla araştırma yapılmamış olan ekstrasellüler matriks proteinlerinden matriksmetalloproteinaz-3(MMP-3), matriksmetalloproteinaz-8(MMP-8) ve matriksmetalloproteinaz (MMP-13)'ün rolünü incelemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARPAL TÜNEL SENDROMU

2.1.1. Tanım

Karpal tünel sendromu en sık görülen periferik sinir tuzak nöropatisidir. Median sinir el bileği lokalizasyonunda karpal tünel içerisinde seyretmektedir. Karpal tünelin sınırlarını, medial ve lateralde karpal kemikler, altta fleksör kas grubu tendonları, üstte ise transvers karpal ligamandan oluşmaktadır (8). KTS ise median sinirin, el bileği hizasında karpal tünelden geçerken, karpal tünel çapının ve hacminin azalması ve kanal içi basıncın artmasına bağlı olarak bası altında kalması sonucu ortaya çıkan patolojik bir durumdur (9,10,11,12,13,14,15).

Periferik sinirler vücutta belli bölgelerde tuzaklanmaya müsait dokulardır (16). Karpal tünelde median sinirin sıkışması ise en sık görülen periferik tuzak nöropati tipidir (17). Genelde tuzaklanma bilateral olmakla beraber dominant elde daha baskındır. Ayrıca karpal tünel sendromu %34 ulnar oluk sendromuyla birlikte seyreder. Bu patolojilere, sık mikrotravmalar, kanal hacminin azalmasına ve kanal içi basıncının artmasına neden olan altta yatan nedenler sebep olmakta ve median sinir basısına bağlı kompleks semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır (18). Bu semptomlar, özellikle geceleri ortaya çıkan ağrı, uyuşukluk ileri evrelerde motor kayba bağlı olarak tenar atrofi gibi bulgulardır. Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, KTS toplumda oldukça fazla karşılaşılan bir hastalık olup, bu durum iş gücü kaybına neden olmakta ve ülke ekonomilerine negatif etkide bulunmaktadır (19,20,21,22,23).

2.1.2.Tarihçe

Tarihte ilk kez, travmaya bağlı izole median sinir tuzaklanmasına bağlı tenar atrofi gelişen hasta, 1854 yılında Paget tarafından tariflenmiştir (24). Klinik tablo ise ,1911 yılında Ramsey Hunt tarafından tanımlanmıştır (25). 1913'de Marie ve Foix tenar atrofi kadavradan yaptığı otopside median sinirin kronik kompresyona bağlı patolojik değişiklikleri göstermiştir. Aynı çalışmada fleksör retinakulum altında ve distalinde myelin kaybı gözlemlenmiş ve bağ doku artışı ile birlikte fibrozis olduğu saptanmıştır (26).

İlk cerrahi dekompresyon ise, 1933 yılında Learmonth tarafından, posttravmatik osteofit nedeni ile median sinirin el bileği hizasında tuzaklanması saptanan olguya uygulanmıştır (27). 1938 yılında Moersch, patoloji ayrıntılı olarak tarifleyip bu sendroma kendi adını vermiş. Karpal tünel sendromu terimi ise, ilk kez 1947 yılında Brain Wright ve Wilkinson tarafından, klinik semptomları tariflenen ve cerrahi dekompresyondan fayda görmüş hasta grubunda kullanılmıştır (28). Phalen 1966 yılında 654 olguluk cerrahi dekompresyon uygulanan KTS serisinin cerrahi sonuçlarını yayınlamıştır (29).

1941'de Gaynor ve Hart KTS olgularında el bileği seviyesindeki osseöz değişiklikleri direk grafilerle incelemişlerdir (30). Pinkoff ve ark. 1981 yılında el bileği BT tetkiki ile karpal tünelin anatomik yapısını görüntülemişler, Fornage ve ark ise ultrasonografi (USG) ile KTS olgularında TKL kalınlaşmasını tespit etmişlerdir. Bu olgularda el bileği manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise 1986 yılında kullanılmaya başlamış ve yıllar içinde popülerite kazanmıştır.

2.1.3.Anatomi

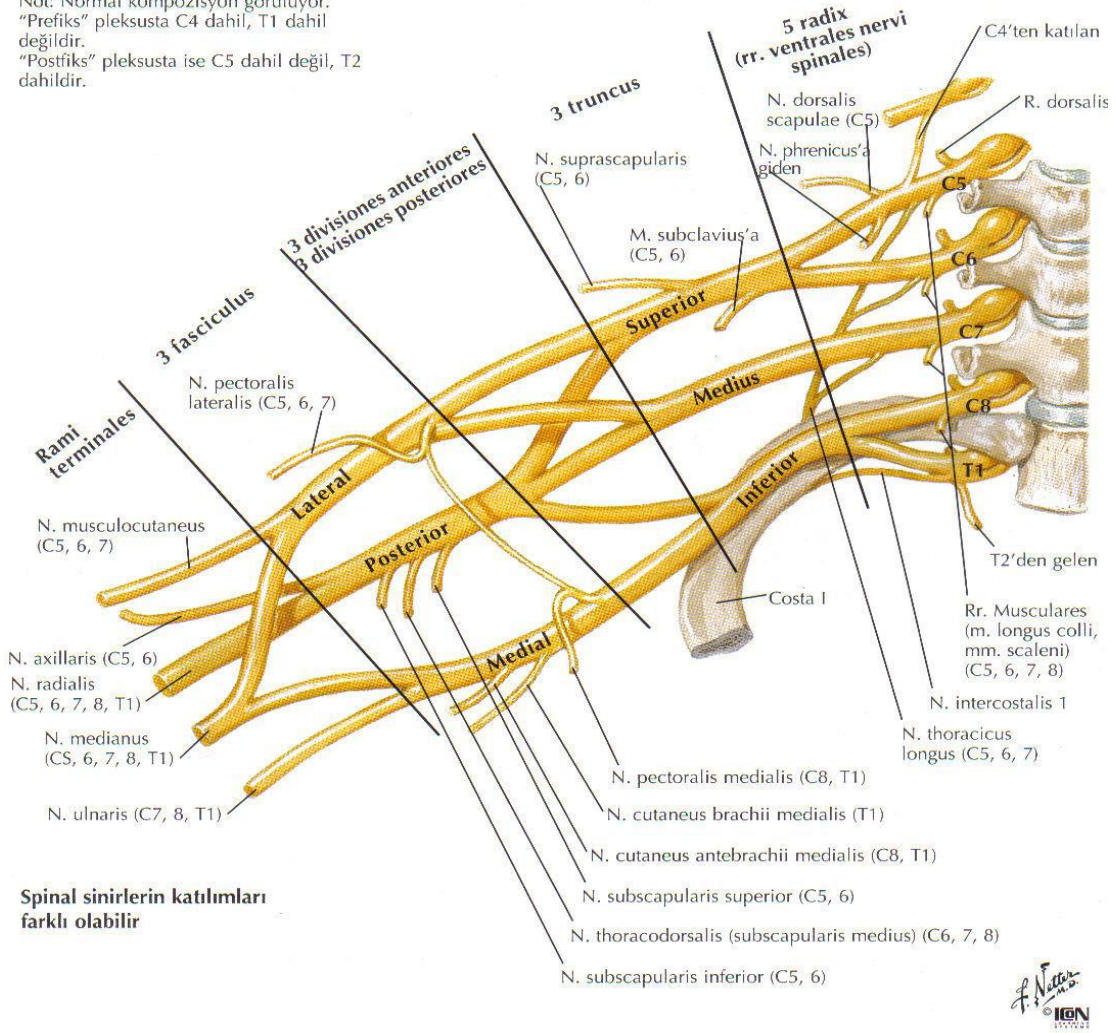
Median siniri brakial pleksusun medial ve lateral dalları oluşturmaktadır. Sinir servikal 5 - torakal 1 (C5-T1) köklerinden dallar almakla beraber, median siniri C6 kökü oluşturur (31) (**şekil 1**).

Lateral kök, C5 ve C6 köklerinin birleşmesiyle oluşur. Başparmak, tenar bölge, işaret ve orta parmağın duyusunu, ön kol proksimal kaslarının motor innervasyonunu sağlar. Medial kök C8-T1 köklerinden oluşur. IV. parmağın lateral yarımının duyusunu, el ve distal ön kol kaslarının motor innervasyonunu sağlar (32).

Brakial pleksustan çıkan median sinir brakial arterle beraber dal vermeden fossa cubitalis anterior'a gelir. Burda pronator teres kasının içine girer. Kasın içinde motor dal verir. Pronator teres, fleksor karpi radialis, fleksor digitorum superficialis, palmaris longus kaslarını innerve eder. Pronator kasını geçince saf motor dal olan nervus interosseus anterior dalını verir (**şekil 3**).

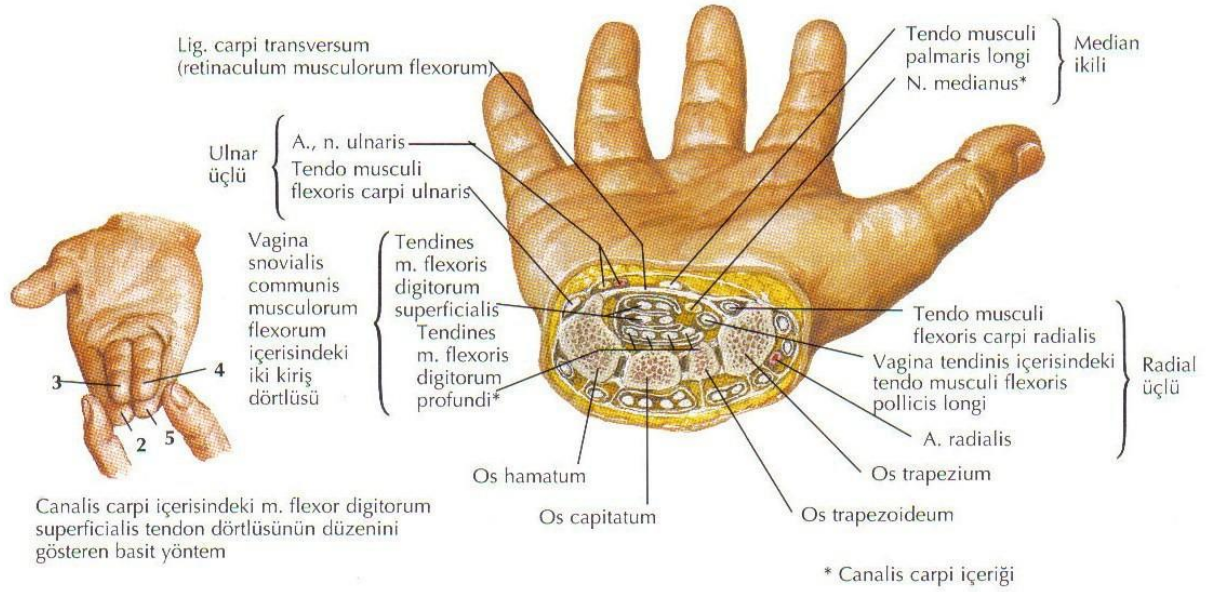
Median sinir el bileğinde karpal tünele girerken yassılaşıır. Fleksör retinakuluma girmeden 5 cm proksimalinde palmar duyu dalı verir. Bu dal tenar bölgenin duyusunu alır (33). Median sinir karpal tüneli geçtikten sonra motor ve duysal dallara ayrılır. Motor dal işaret ve orta parmağı ve rekürren motor dal ile tenar kasları innerve eder. Rekürren dal çeşitli anatomik varyasyonlar göstermektedir. Duyu dalı ise başparmak, işaret parmak, orta parmak ve yüzük parmağın lateral duyusunu alır (32 ,34).

Not: Normal kompozisyon görülüyor.
 "Prefiks" pleksusta C4 dahil, T1 dahil değildir.
 "Postfiks" pleksusta ise C5 dahil değil, T2 dahildir.



Şekil 1: Brakial pleksus anatomik görüntüsü (35)

Karpal tünelin sınırı proksimalde el bileği çizgisi distalde 3.metakarpal kemik kaidesinin üzeridir. Karpal tünelin ön ve arka yüzleri açıktır. Tünelin içinden median sinir ile beraber 9 adet tendon geçer. 4 tanesi fleksör digitorum profundus, 4 tanesi fleksör digitorum süperficialis 1 tanesi fleksör palmaris longus tendonudur. Tünelin üst yüzeyi proksimalde fleksör retinakulum, ortada transvers karpal ligaman distalde tenar ve hipotenar kasların aponevrozundan oluşur (36,37) (Şekil 2).



Şekil 2: Karpal tünelin anatomik olarak enine kesit görüntüsü (38)

Kolda median sinir brakial arter tarafından beslenir. Önkolda anterior interosseal arterin dalı aracılığı ile beslenir. Bu arter vakaların yaklaşık %1'inde median sinir ile birlikte karpal tünele girer. Arcus palmaris süperficialis ile anastomoz yapar. Radial arter atrofiye uğrar. Median sinir sensoriyel sinir olarak ilerler. Dirsek sinoviyasına, el bileğine, radius ve ulnar kemiklerine, metakarpal, falangeal kemiklere dallar verir. Vasomotor lifler arterle temas ettiği yerlerde sinirde dallar şeklinde ayrılır. Özellikle bu dallar sulkus bicipitalis medialis, regio kubiti, palmar aponevroz bölgelerindedir (39).

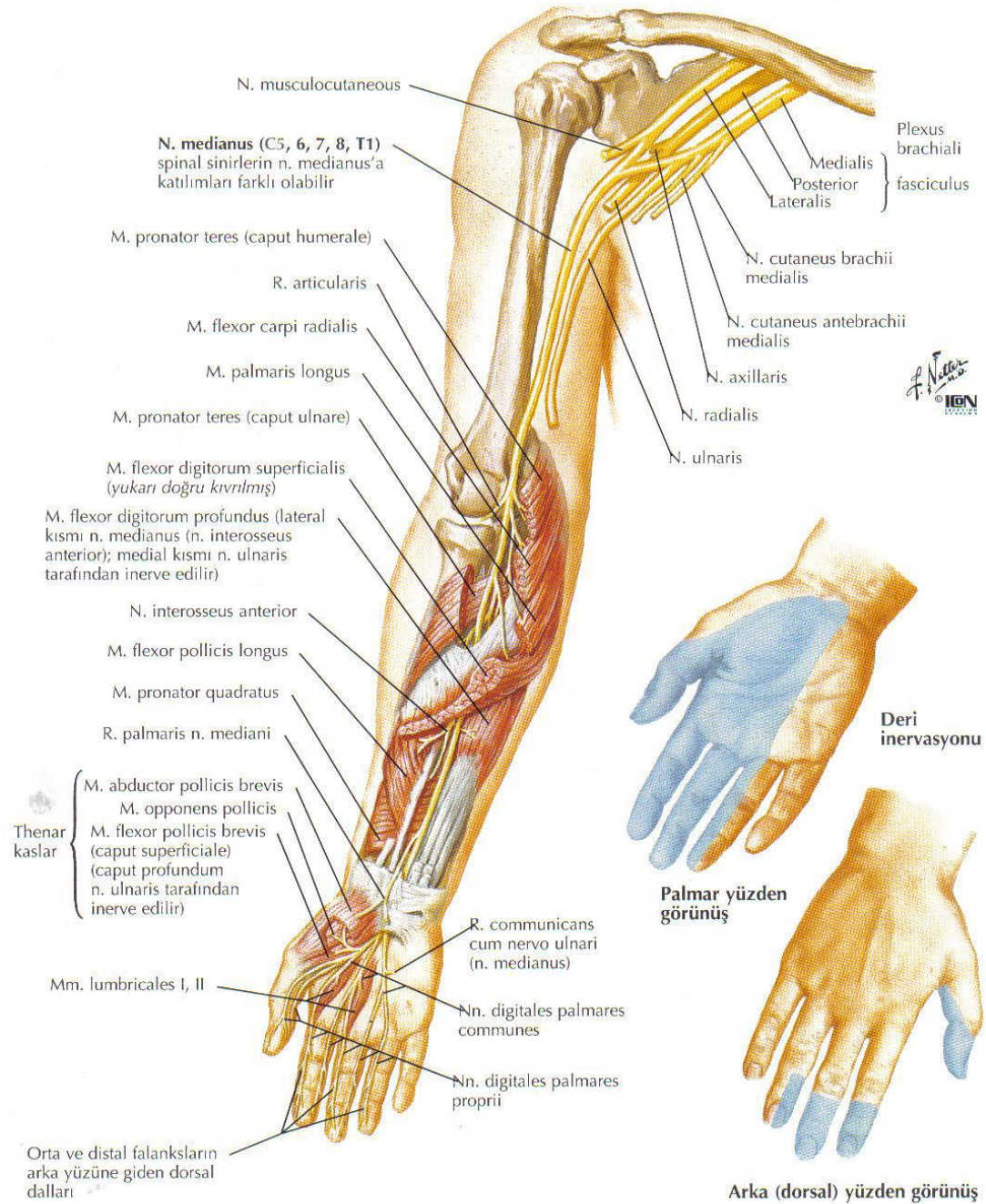
Karpal tünel alanı patolojik durumların dışında el hareketleri ile değişebilmektedir. Fleksiyonda radius ile fleksör retinakulumun proksimal yüzü arasındaki alan, yani kanalın giriş bölgesi daralır. Ekstansiyonda ise lunatumun kanalın distal kısmında içeri giren çıkıntısı inferiora doğru itilir. Böylece kanal hacmi daralır. Nötral pozisyona göre fleksiyonda ve ekstansiyonda kanal içi basınç artar. Ekstansiyonda yaklaşık 3 kat basınç artar (40,41).

Kanalın çapı seviyesine göre değişir. Kanalın en dar yeri girişten 2,5 cm distaldedir. Bu alanda karpal kemikler ince, oluk derin fakat transvers karpal ligaman kalın olduğu için dardır. Kanalı dar olanlarda KTS riski artmaktadır. Kanal çapı bilgisayarlı tomografi (BT) ile ölçülebilir. Elini kullanarak çalışanlarda ve klinik bulguları olanlarda kesit alanı $1,75 \pm 0,21 \text{ cm}^2$, şikayeti olmayan hastalarda $2,53 \pm 0,15 \text{ cm}^2$ olarak bulunmuştur. El bileği çapı ölçülerek karpal tünel çapı ölçülemez. (42). Kanal içi hacim ve çap, el hareketleri ile

değişmektedir. Kanal içi kateter yardımıyla basınç ölçüldüğünde normal bireylere göre klinik bulguları olan hastalarda nötr pozisyonda basınç 32 mmhg bulunmuştur. Bu yaklaşık 2,5 kat fazladır. El bileği 90° fleksiyonda iken 94 mmhg, 90° ekstansiyonda iken 110 mmhg olarak ölçülmüştür (41,43).

Önden görünüş

Not: Sadece n. medianus tarafından inerve edilen kaslar gösterilmiştir



Şekil 3: Median sinirin anatomik seyri (44)

2.1.4. Epidemiyoloji

KTS, toplumda sık görülen periferik tuzak nöropati tipidir. Tuzak nöropatileri içinde %90 sıklıkla en sık görülen tuzak nöropati tipidir (45,46,47,48,49). Yapılan çalışmada Amerika'da her yıl 1000000 kişi Kts nedeniyle medikal tedavi görmekte 400000-500000 kişi KTS nedeniyle opere edilmektedir (50,51). Einhorn ve Leddy'nin yaptığı bir çalışmada toplumda KTS prevalansı %1 iken, yüksek güç gerektiren işlerde çalışanlarda prevalans %5 olarak saptanmıştır

(52). İngiltere'de yapılan çalışmada yıllık 100 000'de 43-47 arasında cerrahi dekompresyon yapılmaktadır (53). Diğer bir çalışmada klinik bulgular, elektrofizyolojik çalışmalara bakıldığında elinde ağrı, uyuşma, karıncalanma hisseden hastaların 1/5'i KTS dir (54).

KTS toplumlarda, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş aralığı değerlendirildiğinde ise, en çok göre kadınlarda daha sık görülmesinin sebebi fleksör tendon çapının aynı fakat kanal içi 3. ve 5. dekatlar arasında görülür (55). Bazı araştırmacılar alanın daha dar olmasına bağlamaktadırlar (56). De Krom ve ark. (57) 1000 yetişkin bireyi elektrofizyolojik ölçümlerle değerlendirmişler ve bunlardan %3,4 bayanda KTS olduğunu, bunların da %5,8'nin nedeninin bilinmediğini bulmuşlardır. De Krom ve ark. (57) 1983-1985 yılları arasında Hollanda'da, 64 hastada (13 erkek, 51 bayan) gece oluşan parestezi sıklığına bakmışlardır. Erkek hastaların prevalansı %0,6 bulunmuştur. Tüm hastalarda diagnostik değer %38, bayan hastalarda ise %45 olarak tespit edilmiştir. Atroshi ve ark. (58) İsveç'te yaptıkları prevalans çalışmasında, kadın:erkek oranını, 1,4:1 saptamış ve önceki çalışmalara göre bu oranı düşük bulunmuştur. Aynı zamanda bu çalışmada yaşla beraber kadınlardaki prevalansın arttığı (4:1) görülmüştür. Kadınlardaki oranın yüksek oluşu, karpal tünel çapının daha az olmasına, romatizmal hastalıkların bu cinste sık görülmesine bağlamışlardır (59).

KTS'nin prevelansı yaş aralığı, gebelik, obezite, bazı meslek grupları ve ırka göre artış göstermektedir. KTS sıklığı, kadınlarda menapozla artarken erkeklerde yaşla birlikte artış gösterir (60). Orta yaşlı kadınlarda siktir. (61). Hamilelikte görülen en sık nörojenik komplikasyondur. Sıvı retansiyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (62,63). KTS prevelansı özellikle gebelerde artmakta en sık 3.trimestr da görülmektedir ve genellikle bilateraldir. Doğum sonrası spontan olarak gerilemekte medikal tedaviyle iyileşmektedir (64,65,66,67).

. KTS insidansı, yaş ve obezite ile artmaktadır (68). Yapılan bir çalışmaya göre 63 yaşın üzerinde olmak ve genç yaşlarda obez olmanın elektrofizyolojik çalışmalar sonucu KTS açığa çıkarabildiği görülmüştür (69). İleri yaşlarda görülme nedeni dejeneratif değişikliklere de bağlanabilir. 1999 yılında ABD Çalışma Bakanlığı istatistiklerine göre Kts'ye bağlı alınan izin süresi diğer hastalık ve yaralanmalara göre daha yüksektir (70). Bunun sebebi olarak da artmış yaşam süresi ve artmış diyabet ve obez hasta sayısı ile açıklanmaktadır. KTS'deki bu artış el cerrahlarının bu konuyla özellikle ilgilenmelerini ve önem vermelerini beraberinde getirmiştir. (71). ABD'de yapılan başka bir çalışmada ise en önemli prediktif değer ırk olduğu görülmüş beyaz ırkta 1,8 kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (72,73). KTS, çocuklarda ise yaygın değildir. Multigenetik nedenler, lizozomal depo hastalıkları ve makrodaktili buna predispozisyon sağlar. Çoğu idiyopatiktir. Ancak pek çoğunda tanı geç koyulduğu için tenar atrofi bu çocuklarda sıklıkla görülür. Bu nedenle klinik olarak şüphelenildiğinde elektrofizyolojik testleri çocuklarda da yapmak gerekir (74).

Mondelli ve ark. (75,76) ile Roquelaure ve ark. (77,78,79) Fransa'da meslek grupları üzerinde KTS varlığı üzerine araştırmalar yapmışlardır. Bu araştırmalarda bir ayakkabı fabrikasında 199 işçide KTS varlığını araştırmışlardır. Değerlendirmelerin ilkinin 1996 yılında ve tekrarını da 1997 yılında yapmışlardır. 1996 yılındaki ölçümlerde KTS prevalansı %16,6 ve 1997 yılındaki ölçümde ise %11,7 bulunmuştur.

2.1.5 Etyoloji

Karpal tünel sendromunda, karpal tünel içi basınç yaklaşık 30 mmHg dır. El bileği ekstansiyonda basınç 110 mmHg'ya çıkmaktadır. Basınç artışıyla beraber ilk olarak epinöral ödem ardından endonöral ödem gelişir. Basıya bağlı kapiller iskemi oluşur. Akson lifleri hasar görür. Klinik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (60,80).

KTS'nin en sık sebebi idiyopatiktir (18). Bunun yanı sıra, fazla sayıda etyolojik çalışmada, KTS'ye sebep olan birçok neden suçlanmıştır. Özellikle, romatolojik hastalıklar, diyabet, obezite, yaş, ailesel yatkınlık, travma, depo hastalıkları, gebelik gibi birçok nedenin KTS etyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür.

KTS'nin görülme sıklığı romatolojik hastalıklarda artış gösterir. En sık bu artış romatoid artritte görülür. Sistemik nedenler genellikle kanalın deformasyonuna neden olarak ya da o bölgenin hacmini azaltacak materyal birikimine neden olarak sendroma neden olur. Örneğin romatoid artrit eklem deformitesi yaparak kanal içi basıncı artırır. Miksödem, akromegali ve

amilodozda kanal içi hacim azalır ve sinir tuzaklanması ortaya çıkar. Bazı sistemik hastalıklarda ise kanal içi basıncını arttıran bir sebep yok iken diabetiklerde olduğu gibi nöron metabolizmasında bozukluğa bağlı tuzak nöropatileri gelişebilmektedir. GUT hastalığında ise, kanal içinde artan gut tofusleri veya gut tenosinovitine bağlı olarak da KTS oluşabilir. Kalsiyum fosfat birikimi de KTS'ye neden olabilir (81,82,83,84). Yine romatolojik hastalıklardan olan osteoartritte ve özellikle 1. karpometakarpal eklem osteoartritte, KTS sıklığı artmıştır. Amiloidoz ve polimiyaljiya romatika KTS'nin diğer sebepleri arasındadır. Kronik peritoneal diyaliz veya hemodiyaliz hastalarında KTS görülme sıklığı, yapılan bir çalışmada %20-%33 arasında saptanmıştır (85). Metabolizma hastalıkları ve endokrinopatilerde KTS görülme sıklığının arttığı saptanmıştır. Örneğin myelom, primer amiloidoz ve çocukluk çağı mukopolisakkaridozlarda kanal içinde yer kaplayıcı lezyonlara bağlı intrakanal basınç artarak KTS'ye yol açabilir (40). Diabetes mellitus'ta TKL hipertrofisine bağlı KTS'ye sebep olurken, yine diabetes mellitusa bağlı polinöropati KTS'nin klinik bulgularını baskılayabilmektedir. Bu nedenle diabetik hastalarda yapılan cerrahi dekompresyon sonrası duyu semptomlarının iyileştiği görülebilmektedir. Akromegali ve hipotiroidide KTS sıklığının arttığı diğer endokrinolojik hastalıklardır. Kadınlarda menapoz ve gebelik gibi hormonal düzensizliklerin görüldüğü periyotlarda KTS riskini arttırmaktadır (40,86) .

KTS'de ailesel yatkınlık pek görülen bir durum değildir. Bilateral KTS olan bir hastanın ailesi incelendiğinde ailede 18 kişide klinik bulgular saptanmıştır. Bilateral KTS olan hastaların üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise fleksör tenosinoviyumun kalınlaştığı görülmüş. Bunun yanında, ailesel konnektif doku hastalığı olanlarda ise KTS görülme sıklığının arttığı görülmektedir (87).

KTS'nin travmalar ile ilişkisini öne süren çalışmalar incelendiğinde ise, colles fraktürü, karpal kemiklerin fraktürü ve dislokasyonları, radius distal uç kırıkları gibi travmaların akut KTS'ye neden olabileceği saptanmıştır. Yine karpal tünel lokalizasyonlu yer kaplayıcı lezyonlardan, tendon kılıfı dev hücreli tümörü, lipom, lipofibromatöz hamartom, hemangiom, gangliom, osteoid osteom gibi tümöral lezyonların da median sinirin kanal içi basısına bağlı olarak KTS'ye neden olabileceği ileri sürülmektedir (40,61).

Literatür incelendiğinde, enfeksiyöz nedenlere bağlı KTS vakaları bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda, mikobakterilere ve nadir de olsa leishmaniozise bağlı ortaya KTS olguları rapor edilmiştir (88,89).

KTS'nun yaşam şekli ve mesleki ilişkisine yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar incelendiğinde, iş yerlerinde çalışanlarda, mekanik etkiye bağlı olarak KTS riski artmaktadır. Özellikle montaj işi ile uğraşanlarda, fabrika işçilerinde, bilgisayar ve daktilo ile çalışanlarda, el becerisinin yoğun olarak kullanıldığı iş kollarında KTS riski artmaktadır (90). KTS etyolojisine yönelik yapılan diğer bir araştırmada ise karpal tünel volar yüzde görülen kas seyri varyasyonları kanal içi basıncı artırarak KTS'ye neden olduğu ileri sürülmüştür (10,40). Örneğin fleksör digitorum süperficialis kasının varyasyonu, palmaris longus kasının varyatif seyretmesi, median sinirin palmar dalına bası yapabildiği saptanmıştır. Ayrıca yılan ısırması ve haşere ilaçlarına bağlı kongenital hipertrofik kolda dekortike postürde, toksik şoktan sonra ödem ve mekanik etkilere bağlı olarak da KTS gelişen olgular raporlanmıştır (91).

Yukarıda açıklanan etyolojik nedenleri maddeler halinde sıralayacak olursak (92,93,94);

1) İdiyopatik

2) Anatomik

(a) Küçük karpal tünel

(b) Kalın transvers karpal ligaman

(c) Sinir, kas, bursa anomalileri (Örn.: Bifid median sinir)

(d) Aberran arter (Aberran persistan median arter)

3) Travma

(a) Akut travma:Fraktür ve dislokasyonlara bağlı ve sonucunda oluşan hematomlara bağlı oluşabilmektedir.

(b) Kronik travma: (Ellerin sürekli kullanımını gerektiren, müzisyenler, daktilograflar/sekreterler, marangozlar, demirciler, hizmetçi kadınlar, halı dövenler, terziler, diş hekimleri, sekreterler gibi meslek gruplarında gözlenen kronik süreç, mesleki nöropatiler

olarak adlandırılır ve bu durumlar mekanik etkilere bağlı ligamanın kalınlaşmasına neden olmaktadır.)

4) Yer kaplayıcı oluşumlar:

(a) Ganglion / Sinovyal Kist

(b) Lipom

(c) Fibrom

(d) Nörinom

5) Sinovit yapan faktörler

(a) Romatoid artrit

(b) Skleroderma

(c) Sistemik lupus eritematozus

(d) Dermatomyozit

(e) Seronegatif spondilartropatiler

(f) Granülomatoz ve non-granülomatoz infeksiyonlar

(g) Kristal depo hastalıkları

6) Sistemik hastalıklar

(a) Diabetes Mellitus

(b) Tiroid hastalıkları

(c) Hipoparatiroidizm

(d) Amiloidoz

(e) Akromegali

(f) Mukopolisakkaridozlar

(g) Polimiyaljia Romatika

- (h) Osteoartroz
- (i) Gebelik
- (j) Oral kontraseptif kullanımı
- (k) Piridoksin eksikliği
- (l) Gut
- (m) Sarkoidoz
- (n) Kronik böbrek yetmezliği
- (o) Paget hastalığı olarak sıralanmaktadır.

2.1.6.Patofizyoloji

KTS patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak hastalığın gelişiminde, vasküler staza bağlı ödem ve iskemi, tenosinovite bağlı mekanik kompresyon ve vibrasyon suçlanan nedenlerdir (95).

Fizyolojik koşullar altında, el bileği ekstansiyonu ile karpal tünel kanal içi basıncı 10 kat artar. Fleksiyonda ise 8 kat artar (96,97). Ekstansiyon ile karpal ligamanın kanal içi yapılar basısı artar. Fleksör retinakulum bası etkisini azaltmaya çalışır. Ekstansiyon ile radial kemik ve karpal kemikler arası eklem kapsülü şişer ve kanalı sıkıştırır (95). Ekstansiyon ile fleksör tendonların distal kısma göre daha kalın olan proksimal kısmı karpal ligamana doğru kayar ve alan daralır (95). KTS olgularında ise patolojiye bağlı olarak zaten hacmi azalan karpal tünel hacmi fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile daha da azalmakta ve sinir dokusu üzerine bası etkisi ortaya çıkmaktadır. Kanal içi basıncın bu artışı sonucu nöral dokudaki iskemik süreç ortaya çıkmaktadır.

Karpal tünel sendromu, çoğunlukla median sinirin karpal tünel içerisinde kronik kompresyona bağlı gelişir. Bu süreçte vasküler staza bağlı median sinir üzerinde iskemik değişiklikler görülür. Sonuç olarak, tuzak bölgesinde median sinirin kronik ve lokalize deformasyonu sonucunda myelinli liflerde basının olduğu bölgelerde segmental demyelinizasyon görülür (98). Bu bağlı bazı liflerde impuls iletim bloğu, bazı liflerde ise sinir iletimi yavaşlaması görülmektedir. İleri evrede aksonal degenerasyon gelişir. Kronik basıya

rağmen bir yandan da remyelinizasyon ve regenerasyon devam etmektedir. Basıya bağlı sinirde konstruksiyon görülürken distal ve proksimalde endonöral ve perinöral kılıfların şişmesiyle kalınlaşmış bir görüntü ortaya çıkar. Basıya bağlı rejenere olan lifler sıkışan yeri geçemez. Geç kalınmış olgularda bu yüzden tedavilerdeki başarı oranı düşmektedir (61). Ayrıca bu bası sonucunda tendonların sinoviyumu kalınlaşarak mekanik basıya katkı yaparlar (95). Median sinirde akson hasarı ve myelin kılıf dejenerasyonu gelişir. Akut kompresyon, vaso nervosumlarda sıkışmaya ve iskemiye neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda mekanik bası etkisiyle myelin hasarı oluşmaktadır. İskemiye bağlı ise akson hasarı gelişir (95,99). Cerrahi dekompresyon sonrası hastanın semptomları düzelmeye başlar. Bu durum iskeminin azaldığının göstergesidir. İskemide akut dönemde fizyolojik hasar gelişir. Histolojik zarar gelişmez. Uzun süreli iskemi ise enfarkta neden olur. Devam eden bu mekanik bası, venöz göllenme ve nervosumlara bası yaparak nöral iskemiye neden olur. İskemi 3 evrede görülür (95).

1-İntrafuniküler basınçta artış

2-Kapiller hasar sonrası sızıntı ve ödem

3-Arteriyel akımın kesilmesi

Karpal tünel sendromlu hastalarda oluşan iskemi paresteziyi arttırır. Cerrahi olanlar ile olmayanlar arasında yapılan çalışmada dekompresyon sonrasında interlökin 6 (IL-6), maloionaldehit, prostoglandin E2 (PGE2) düzeylerinin cerrahi yapılan olgularda 5 kat arttığı saptanmıştır. Bu durum reperfüzyon hasarının göstergesidir (95). Yine cerrahi sırasında median sinir sıkıştığı yerde inceldiği görülmüş, proksimalde ise aksoplazma birikimine bağlı şişme ve kronik inflamasyona bağlı fibrozis geliştiği gözlemlenmiştir.

Bu patofizyolojik çalışmalara ek olarak yapılan araştırmalarda, tuzak nöropatilerinde iki fizyopatolojik değişiklik ortaya konulmuştur. Bunlar; 1-İskemi 2-Double-crush fenomenidir. İskemiye bağlı venöz dönüş tıkanmasına bağlı sinir liflerinde iskemi, aksonal dejenerasyon gelişir. İskemi çevre konnektif dokuda da görülür. Hastada geceleri görülen ağrı ve uyuşmanın basıya bağlı lokalize demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon ile oluştuğu öne sürülmüştür. İskeminin bası altındaki kalın myelinli liflerde spontan nöral boşalimler yaptığı bunun uyuşmayı açıkladığı saptanmıştır. Buna karşılık ağrının, tuzak bölgesindeki geniş ve küçük çaplı sinir liflerinin mekanik irritasyonuyla ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Tuzak yerinde minör bir sinir hasarı olsa bile proksimalinde önceden var olan patoloji mevcutsa

tuzak nöropati bulguları daha belirgin ortaya çıkabilir. Bu duruma "Double-crush" fenomeni denir. Proksimal patoloji spondiloza bağlı servikal disk hernisi veya polinöropati ye bağlı sinir lifi içindeki aksonal transportun azalmasıyla açıklanmıştır (61).

KTS'de mekanik basıya bağlı olarak da sinir ileti blokları görülebilmektedir. Eğer süreç akut ise, bası ortadan kalktığında fonksiyonlar geri dönebilmektedir (100). Yapılan çalışmalarda kompresyonda, myelin kılıf hasarı, iletim yavaşlaması, kısa süreli yüksek basınçların fokal yavaşlama ve iletim bloğuna, uzun süreli basınçların latansı uzattığı gösterilmiştir. Myelin kılıf hasarı kompresyonun fazla olduğu bölgelerde artmaktadır (101,102,103). Tüm bunların ışığında periferik sinir hasarının sınıflaması olan; nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis KTS'de görülen patolojileri açıklamada yetersiz kalmaktadır (95).

KTS' de kanal içi basıncı arttıran sebepler 2 türdür;

1-Kanal içi interstisyel sıvı basıncı artışı

2-Çevre dokuların sinire bası yapması. Sinoviyal tendonların kalınlaşmasıyla kanal içi sıvı basıncı artmaktadır. Doku kalınlaşmasının en fazla olduğu bölgeler kanal girişi ve tendon kırıışlerinin fleksör retinakulumdan çıktığı yerlerdir (104).

Tenosinovitte fleksör tendonların inflamasyonuna bağlı olarak karpal tünel içi basıncı artar. Yapılan çalışmalarda sinoviyal dokudaki değişikliklerin inflamasyondan ziyade fibrozis ve ödeme bağlı olduğu görüldü (105,106,107,108). Schuind ve ark. (109) yaptığı çalışmada cerrahi sırasında KTS olgularında, fleksör tenosinoviyum biyopsisi yapmış sinoviyal inflamasyona rastlamamışlardır. Mekanik travma ve basıya bağlı sinoviyal dokuda fibroz ve hipertrofinin ön planda olduğunu görmüşlerdir. Kerr ve ark. yaptığı histopatolojik çalışmada ise, idiopatik nedenli 625 vakalık serilerinde, cerrahisi sırasında aldıkları tenosinoviyal doku biyopsisinde, tenosinovitin görülmediği olgularda, %96 inflamasyonsuz fibröz doku, %4 kronik inflamasyonlu doku, %0,2 akut inflamasyonlu doku olduğunu göstermişlerdir (110). Sinoviyumda vasküler değişiklikler olarak vasküler proliferasyon, vasküler hipertrofi, elastin içeriğinin azalması ve vasküler duvar kalınlaşmasına bağlı arteriyel obstruksiyon oluşmaktadır. Hirata ve ark. yaptıkları çalışmada arteriyollerde MMP-2 artışının, ağrı artışıyla korele olarak arttığını göstermişlerdir (111). Ettema ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, subsinoviyal bağ dokuda, fibroblast yoğunluğunda, kollajen lif boyutunda, vasküler proliferasyonda artış olduğu gösterilmiştir (112). Aynı çalışmada, fibroblastlarda transforming

growth factor β (TGF- β) R1 ekspresyonu ve kollajen tip III'ün arttığını saptamışlardır. Biz de çalışmamızda transvers karpal ligamanda MMP3, MMP8, MMP13 seviyelerinin ligaman hipertrofisi ve/veya fibrozisi üzerine etkilerini incelemeye çalıştık.

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

KTS'ye ait klinik bulgular genel olarak 3'e ayrılır;

1- Duyu bulguları

2- Motor belirti ve bulgular

3-Otonomik bulgular (113)

KTS'da en önemli özellik ve bulgular özellikle geceleri ortaya çıkan parestezi ve ağrılardır. Bazen motor bulgular duyu belirtilerinin önüne geçebilir. Ağrının karakteri geceleri başlayan, hastayı uykudan uyandıran ağrı ve paretezilerdir. Ağrının lokalizasyonu el ile sınırlı kalmayıp ön kol ve omuza kadar uzanabilir. “Brakiyaljia parestetika nokturna” denilen bu bulgu KTS tanısı koymada oldukça önemli subjektif bir bulgudur (40,43).

Brakialjia parestetika nokturna, vakaların yaklaşık yarısında görülen ilk bulgudur. Gece uyuduktan birkaç saat sonra başlayan uyuşukluk elde şişme hissi, ağrı ve karıncalanma olur. Gece bu tekrarladığı takdirde uyku bozukluklarına neden olur. Ellerin sallanması ve ovuşturulmasıyla semptomlar geriler. Hastalar sabah uyandıklarında ellerini kullanmakta zorlanırlar. Ellerde sertlik hissinden yakınmaları siktir. Karakteristik bir bulgu olması nedeniyle ayırıcı tanıda önemlidir. Hollanda'da yapılan bir araştırmada nokturnal brakiyalji KTS vakalarında %38, kadınlarda tek bulgu olarak ise %45 olarak saptanmıştır. Gece bu semptomların ortaya çıkması el bileğinin uzun süre fleksiyonda kalması ve semptomların sabaha karşı daha da şiddetlenmesi olarak açıklanmaktadır (114).

KTS ileri dönemlerde nokturnal parestezi ve ağrı şikayetleri artar. Ağrılar ileri dönemde gündüzleri de ortaya çıkmaya başlar. Bilekte ekstansiyon ve fleksiyona yol açan uzun süreli çalışmalarda örneğin; bulaşık yıkama, çekiç sallama, boya yapma, uzun süre direksiyon kullanma, örgü örme gibi aktiviteler ile bulgular artar. El bileğinin fleksör durumda kalması fleksör retinakulumun median sinire yaklaşmasına ve alanın daralmasına neden olur. Objektif bulgular olarak 2. ve 3. parmakta eldiven giymiş tarzı parestezi bulgusu, zımpara kağıdı

duyusu oluşur. Bu durum duyusal liflerin demyelinizasyonu ile ortaya çıkar. KTS'li hastalarda ön kol ve omuza vuran ağrılarda servikal myelopati veya median sinir proksimal nöropatilerde ayırt etmede klinik bulgular dinlenmekle geçiyor ise bu durumlar olabileceği düşünülmeli elin hareket ettirilerek rahatladığı görülürse karpal tünel sendromuna bağlı olabileceği ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur (113,115,116,117).

KTS'de görülen ağrı ve parestezi hastalara göre değişik lokalizasyonlarda semptomlar vermektedir. Klasik KTS tablosunda, median sinir dağılımında muayene bulguları olması gerekirken, yapılan çalışmalarda bulguların yalnızca median sinir dağılımında olmayıp, şikayetlerin ulnar sinirin innervasyon alanlarında da olduğu daha fazla gözlemlenmiştir (118). Ayrıca KTS'li hastalarda muayene bulguları sadece ellerde değildir. Yapılan bir çalışmada, KTS'li olguların %22'sinde ön kol da ağrı ve parestezi, %13,8'inde dirsek ağrısı, %7,5'inde kol ağrısı, %6,3'inde omuz ağrısı, %0,6'sında ise boyun ağrısı saptanmıştır. Motor bulgular, ince el hareketlerini yapmakta zorlanma ile başlar. Tenar atrofi gelişmeye başlayınca hasta tarafından patolojik durum hissedilir (113,116,119,120,121). KTS olgularının ileri döneminde ortaya çıkan tenar atrofi, ince el hareketlerinin yapılamaması, başparmak abduksiyon ve oppozisyon yapamama, ilk üç buçuk parmak duyusunun azalması akson liflerinin dejenerasyonunu ve sinirin distal uç motor ve duyu hasarı olduğunun göstergesidir.

Karpal tünel sendromunda görülen bir diğer bulgu otonomik problemlerdir. Median sinirin inerve ettiği duyu alanında görülen terleme ve refleks kayıpları otonomik problemlere bağlıdır. Raynaud fenomeni ortaya çıkabilmektedir. Nadirinde olsa ellerde cilt lezyonları ve trofik değişiklikler olabilir. Örneğin ellerde büllöz ülserasyonlar orta ve işaret parmak distal kemik osteolizleri görülebilir.

Katz ve arkadaşları geliştirmiş oldukları el diagramı ile işçilerde ve toplumda tarama yapmak için elektro diagnostik yöntem gibi pahalı kullanımı zor teknikler yerine, hikaye ve fizik muayene ile kolaylıkla yapılabilmektedir (122). Bu diagramla KTS hastalarını klasik, muhtemel, mümkün, mümkün olmayan olarak 4 gruba ayırmışlardır.

2.1.8.Tanısal testler

KTS tanısı koyarken, hastanın öyküsü, fizik muayenesi ve nörolojik muayene bulguları birlikte göz önüne alınmalıdır (123). KTS olduğu düşünülen olgularda, tanısal provakatif

testler uygulanmaktadır. Bunu yanı sıra, elektrodiagnostik testler diğer nöropatilerden ayrımı sağlar. (124,125). Ayrıca yapılan radyolojik görüntüleme tetkikleri, karpal tünel içerisinde yer kaplayıcı lezyon varlığı, TKL kalınlığı, osseöz patolojileri saptamada yardımcı tanı yöntemleridir.

Klinik muayenede ilk olarak, median sinire bası yapabilecek eski kırık sekeli, romatoid artrit gibi bağ doku hastalığına bağlı şekil bozuklukları, kitle lezyonları ekarte edilmelidir (123,126.127).

KTS'li olgularda standart duyu muayenesi %20-%50 normal olarak bulunabilir. Median sinir palmar dalı kanala girmeden ayrıldığı için tenar bölge duyusu normal bulunabilmektedir. En sık 2. ve 3. parmak ön yüzde parestezi olur. En erken ve en sık görülen duyu defisiti ise özellikle 3. parmak ön yüzündeki hipoestezi'dir. Elin 5.ve 4.parmak ulnar kısmında duyu defisiti genellikle saptanmaz. Bu da göstermektedir ki, basıya bağlı tutulum seçici lifleri etkileyerek klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (128).

Tenar kaslarda ortaya çıkan atrofi ise ilerlemiş vakalarda muayane bulgusu olarak tespit edilmektedir. Öncelikle abduktor pollicis brevis kası tutulumu olur. KTS tanısı bahsedildiği üzere fizik muayenede provokatif testlerle, median sinir duyu ve motor muayene testleri konulmaktadır. Motor muayenede abduktor pollicis brevis, opponens pollicis kaslarına ve tenar atrofi olup olmadığına bakılırken, duyu muayenesinde Semmes-Weinstein monofilaman testi, iki nokta ayrımı duyusu, vibrasyon testlerine bakılır (124,129).

Phalen Testi

1951 yılında ilk kez Phalen tarafından uygulanmış ve popülerite kazanmıştır. Bu testte; ellerin dorsal kısımları birbirine değecek şekilde 90 derece fleksiyona getirilir. 40-60 saniye (sn) bastırılarak beklenir. Semptomların ortaya çıkması veya agreve olması testin pozitifliğini gösterir (**resim 1a**). Bu test ile olguların %83'ünde motor semptomlar ve %85'inde duyu semptomları ortaya çıkmakta veya agreve olmaktadır. Ellerin dorsal fleksiyona getirilip birbirine bastırarak 40 -60 sn beklenmesiyle yapılan teste ise ters phalen testi denilmektedir. Bu test ile KTS olgularına %50 oranında tanı konulmaktadır (130) (**resim 1b**).

a



Resim 1: a) Phalen testi

b



b) Ters Phalen Testi

Tinel Testi

1915 yılında Tinel tarafından tarif edilmiş tanısal testtir. El bileği ön yüzü orta noktasına, median sinir boyunca yaklaşık olarak transvers karpal ligamanın üzerine, refleks çekici veya parmak ucuyla perküsyon yapılırca median sinir inervasyon alanında ağrı ve parestezi ortaya çıkması veya agreve olması testin pozitif olduğunu gösterir (**resim 2**). Katz testin duyarlılığını %25-60, özgüllüğünü %67-87 arasında belirlerken, Bruske ve ark duyarlılığı %38-100, özgüllüğünü %55-100 olarak saptamışlardır (74,131,132).



Resim 2: Tinel Testi

Karpal Kompresyon Testi

1991 yılında Durkan tarafından tariflenmiş provakasyon testidir. Bu testte el nötral rahat pozisyondayken hekim her iki el başparmağı ile hastanın el bileği ön yüzüne, transvers karpal

ligamanın üzerine yaklaşık 40 -60 sn kompresyon uyguladığında semptomlar ortaya çıkıyorsa test pozitifdir. Yapılan araştırmalarda, testin duyarlılığı %52,5, özgülüğü %61,8 bulunmuştur. Bu testin olgularda tahmini pozitif değeri %66,6, tahmini negatif değeri %47,2 olarak saptanmıştır.

Turnike Testi

1953 yılında Gilliat tarafından tarif edilmiş tanısal testtir. Bu testte tansiyon aletinin manşonu hastanın önkolunda 60 mmHg olacak şekilde şişirilir. Sistolik basınç altında semptomların ortaya çıkıyor ise test pozitifdir.

Yumruk Sıkma Testi

Bu testte, hastanın parmaklarını 60 sn süreyle fleksiyon halinde tutması istenir. Bu süre zarfı içerisinde semptomların ortaya çıkması testin pozitif olduğunu gösterir. Klinik rutin uygulamalarda sık kullanılan bir test olmamasına karşın yapılan bir çalışmada duyarlılığı %61, özgülüğü %92 olarak bulunmuştur.

Flick İşareti:

İngilizce bir terimdir. Anlamı termometreyi ölçerken yapılan el sallama hareketine denir. Etkilenen elin tekrarlayan peryodik sallama hareketi sonrasında, olgudaki semptomlarda gerileme oluyor ise test pozitifdir (133).

Katz el diagramı:

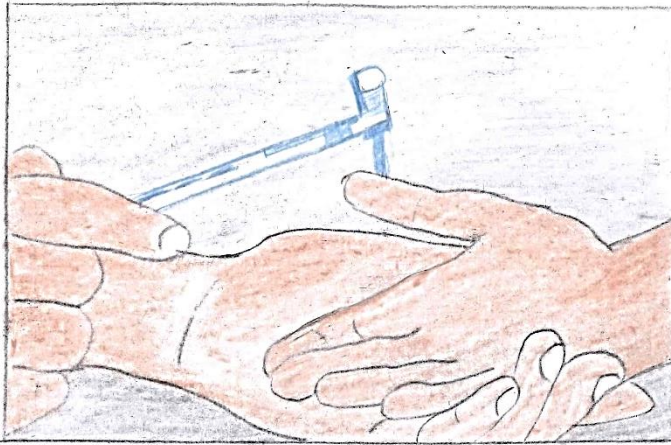
Bu diagram; hastanın kendi başına uyguladığı, el ve ön kolun dorsal ve parmal yönlerinde hissedilen ağrı, uyuşukluk, karıncalanma hissinin değerlendirildiği bir diagramdır. Hasta bu diagramla duyusal semptomların hissedildiği bölgeleri işaretler ve etyolojisine göre; klasik, muhtemel, olası veya ihtimal dışı nedenler olarak KTS sınıflara ayrılır. Klasik veya muhtemel olan grupta sensivite %80 spesifite %90 dır (134).

Kare el bileği belirtisi:

Kuhlman ve ark öne sürdüğü bu belirteçte, kare el bileği ölçütü olan el bileği antero-posterior ölçüsünün, el bileği mediolateral ölçüsüne oranının 0,7'den büyük olması ve abduktör pollicis brevisin güçsüzlüğün olmasının KTS tanısında en sensitif iki bulgu olduğunu ifade etmiştir. Testin sensitivitesini %47-69, spesifitesini ise %73-83 olarak tespit etmişlerdir (135,136).

Semmes-Weinstein monofilaman testi:

Bu test ile 4 farklı güç seviyesinde kalınlıkları farklı 20 monofilaman kullanılarak median sinir trasesi boyunca dokunularak duyu kaybı derecesi belirlenir. Testte hasta oturur pozisyonda gözleri kapalı olmalıdır. Daha sonra en ince monofilamanlardan başlanarak ilk iki monofilamandan hangisini hissediyorsa kaydedilir. Hissetmiyorsa daha kalın monofilamanlara geçilir. Daha kalın filamanlarda sadece bir kez deriye dokunulur, hissederse kayıt edilir. SWM testi ile KTS tanısı koymada kullanılan 2 farklı protokol vardır: Birinci protokolde, elin ilk 3 parmağının herhangi birinde dokunma duyusu hissetme eşiği 2,83'den fazla ise test pozitifdir. 2,83'e eşit veya az ise KTS açısından test negatif olarak yorumlanır. İkinci protokolde ise 3. ve 5. parmak kıyaslanır. Median sinirin inerve ettiği 3. parmakta hissetme eşiğinin 2,83'den fazla olması ve ulnar sinirle inerve 5. parmakta hissetme eşiğinin 2,83'e eşit ya da az olması durumunda ise KTS açısından test pozitif olarak yorumlanır. Objektif bir değerlendirmedir (137) (**resim 3**).



Resim 3: Semmes-Weinstein Monofilaman Testi

İki nokta ayrımı:

Hasta median sinir trasesinde iki farklı noktaya aynı anda künt bir cisim değdirildiğinde iki ayrı nokta olarak algılayabilmektedir. Ellerde 6 mm ye kadar olan iki nokta algılanabilmektedir. Bu testte, iki nokta ayrımı yapılamıyor ise test pozitifdir. İleri evre duyu değışikliğinin bulgusudur (137,138).

El elevasyon testi:

Bu testte hastanın Şikayetlerinin olduğu elini yukarıya kaldırıp yaklaşık 1 dakika (dk) beklenir. Hastanın Őikayetlerinde artma görölüyorsa test pozitifdir. Burada patogenezin elin kaldırılmasıyla etkilenen ele giden kan akımı azalır. Mevcut olan iskeminin artması semptomların artmasına neden olur. Ayrıca basıya bağlı distalde venöz kongesyon iskemiye arttırır. Bu testin sensitivitesi %76-88 spesivitesi %98-99 dur (139).

Bu muayaneler; KTS değlendirmesine katkı yapmasına rağmen KTS tanısı açısından hiçbirini tamamen mükemmel değildir.

2.1.9. Laboratuvar Bulguları

Karpal tünel sendromu en sık idiopatik sebeplere bağlı olmakla birlikte sekonder nedenlerin teŐhisinde ayırıcı tanıda çeşitli kan testleri kullanılmaktadır. Bunlar; açlık ve tokluk kan glukozu, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör, anti nükleer antikor, tiroid fonksiyon testleri, ürik asit ve predispozan metabolik depo hastalıklarına özel testler değlerlerilebilir.

2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi:

KTS olgularında sınırlı kullanım alanı olsada, direk grafi ile kemik yapılar ve kemik kaynaklı patolojiler tespit edilebilir. Median sinir ve yumuşak doku hakkında yeterli bilgi alınamaz.

Bilgisayarlı tomografi:

Aksiyal planda sabit postürde kemik ve ilgili lezyonlar hakkında direk grafiden daha fazla bilgi vermesine karşın median sinir ve yumuşak dokular hakkında yeterli bilgi sağlayamaz.

Özellikle travmalara bağlı osseöz patalojiler hakkında bilgi vermektedir. Bu kemik dokulara bağlı karpal tünel basısı el bileği ince kesitli BT tetkikiyle saptanabilmektedir. Ayrıca yine karpal tünel komşuluğundaki kemik doku kaynaklı tümöral dokuların tespiti veya kalsifiye lezyonların tespitinde oldukça yararlı görüntüleme yöntemidir.

Ultrasonografi:

Periferik sinirlerle ilgili ilk ultrasonografik çalışmalar 1985 yılında Solbiati ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (66). 1993 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi kalite standartlar alt komitesi tarafından, USG'nin periferik tuzak nöropati tanısında yeterliliğini kabul etmiştir. Son zamanlarda yüksek hızlı 7-15 MHz lik problarla sinirler net olarak görülebilmekte sinir basıları ortaya konulabilmektedir. USG ile periferik sinir kılıfları hiperekojen, sinir lifleri ise hipoekojen olarak görülür. Longitudinal kesitlerde etrafı hiperekojen çizgiyle çevrili ortada ince hipoekojen çizgiler görülür. Aksiyel görüntülerde bal peteği görünümünde hiperekojen kılıfla kaplı ortada hipoekojen görüntü mevcuttur. Sinir lifleri perinoryumla sinir demetleri epinöryumla kaplıdır (140). Sesin sinire çevre diğer dokular üzerine gelme açısı değişikçe yapıların ekojenitesi değişir. Ses median sinire dik açı ile gelirse sinir kaslardan daha hiperekoik, tendon yapılarından ise daha hipoekoik karakterde gözlenir. Ses demetleri tendona geliş açısına göre değişirse ekojenitesi hiperekoik yönde değişebilir (141). Periferik sinir ödemi görüldüğünde ise basıya bağlı sinirdeki hiperekojen görünüm azalır ve aksiyal kesitte balpeteği görünümü kaybolur.

USG ile median sinir el bileği hizasında incelendiğinde, aksiyal planda transvers karpal ligaman ve fleksör tendonlar arasında yassılaştığı görülmektedir. Sagittal kesitte ise konstruksiyon ve incelme görülebilir. KTS olgularında ise el bileği USG tetkiki ile değerlendirme yapıldığında, median sinirin karpal tünel girişi ve radiokarpal eklem mesafelerindeki sinir kalınlığı ölçüldüğünde, ödeme bağlı sinir çapının arttığı görülmüştür. Normal kişilerde bu çapların arasında pek değişiklik saptanmaz. Bazı vakalarda median sinirde büllöz şişlikler olur. Buna "pseudonöroma" ve el bileği USG tetkiki ile gösterilebilir. Fleksör retinakulunda palmar yaylanmalar görülebilir yine USG tetkiki ile tespit edilebilmektedir (142). USg ile kanal içi yer kaplayıcı persistan median arter gibi anatomik varyasyonlar, yer kaplayıcı lezyonlar, ganglion kistleri, nöromalar, tenosivitisler saptanabilir (142).

USG tetkiki KTS olgularında, uygulanması kolay, pahalı olmayan ve erişimi kolay olan non-invaziv tanısal bir yöntemdir. Ayrıca teknolojik gelişmelere paralel olarak son yıllarda geliştirilmiş olan yüksek çözünürlüklü ultrasonografi cihazları ile distal ve proksimal sinir sıkışması ve transkarpal ligaman kalınlığı hakkında da ayrıntılı bilgi alınabilmektedir (143).

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

MRG kas iskelet sistemi hastalıklarının ve yumuşak doku problemlerini yüksek rezolusyonlu ve multiplanar kesitsel inceleme ile etkin bir şekilde gösterebilmektedir. KTS'lu olgularda MRG yönteminin ilk kez kullanımı, 1986 yılında Reinus, Weiss, Koenig ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Ayrıca aynı araştırmacılar tarafından KTS'nin MRG bulguları ilk kez tanımlanmıştır.

Son yıllarda artan sıklıkta kullanılmaya başlanmış olan el bilek MRG tetkiki ile median sinir tuzaklanması yapan intrinsik faktörler ile yer kaplayıcı sekonder birçok nedenin ayırıcı tanısı sağlanabilmektedir. Normalde MRG tetkikleri ile median sinir karpal tünel içerisinde incelendiğinde, karpal tünel giriş bölgesi ile radiokarpal eklem seviyesinde median sinir çapları eşitken KTS'de karpal tünel girişinde 2-3 kat daha fazladır (144). Kesit alanı olarak da 1,6-3,5 kat fark olmaktadır (145). Ayrıca dinamik el bilek MRG ile, bilek fleksiyonda iken pisiform kemik hizasında, ekstansiyonda iken pisiform ve hamatum çengeli hizasında median sinir kompresyonu gösterilebilir. MRG ile karpal tünelin sınırları boyutları, anatomisi ve oluşan ödem net bir şekilde görülmektedir. 137 olgu üzerinden yapılan bir çalışmada MRG ile 4 hastada hamulus hamatum hipoplazisi, 2 olguda karpal kanala uzanım gösteren kas dokusu, 5 hastada atipik ilerleyen median sinir, 14 hastada ikiye dallanmış median sinir, 1 hastada aberran persistan arter tespit edilmiştir (146). El bilek MRG ile postop gelişebilecek komplikasyonlar da gösterilebilmektedir. Biz de çalışmamızda vakalarda transvers karpal ligaman kalınlıkları ve hamatum çengeli seviyesinde kanal alanını MRG ile ölçmeye çalıştık.

MRG kullanım güçlüğü, yöntemin pahalı olması ve çekim süresinin uzunluğu gibi dezavantajları olmasına karşın, özellikle yumuşak doku ve nöral dokunun ayrıntılı olarak incelenebilmesi, KTS olgularında kanal içi bası yapan etkenlerin tespiti, transvers karpal ligamandaki patolojik değişimlerin saptanması, hatta median sinir sıkışıklığı görülmeyen hastalarda transvers karpal ligamanda skarlaşma veya fibrozis tespiti, postoperatif değerlendirme gibi KTS'lu olgularda oldukça yararlı görüntüleme yöntemidir (147).

2.1.11. Elektrodiagnostik Testler:

KTS'de ilk olarak 1956 yılında Simpson tarafından elektrodiagnostik testler tanımlanmış ve kullanılmaya başlanmıştır (148). Elektrodiagnostik testler, KTS için altın standart ve objektif tanısal testlerdir (149,150,151). KTS'de elektrodiagnostik test kullanım endikasyonu şunlardır;

- 1-Klinik olarak KTS düşünülen hastalarda, tanı doğrulamak için
- 2- Periferik nöropatili hastalarda, KTS tanısını doğrulamak için
- 3-Brakial pleksus lezyonu, C5-6 radikülopati ve median sinirin diğer bölgelerindeki tuzak nöropatilerinden KTS'nu ayırt etmek için
- 4-Median sinirdeki hasarın şiddetini ölçmek için

KTS'de, median sinir akım hızları yüzeysel elektrotlar ile ölçülür. Sinirin distaline ve proksimaline konan elektrotlar ile amplitüd, latans ve iletim hızı ölçülür. Sonuçlar normal sonuçlara göre veya karpal tünelden geçmeyen diğer sinirlerle karşılaştırılarak yapılır (152). Bu testler klinik olarak KTS tanısı konmuş hastalarda %95 pozitifdir (153).

Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Derneği, Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Akademisinin raporuna göre ise karpal tünel sendromu düşünülen olgularda şu elektrodiagnostik çalışmaların yapılması önerilmiştir (17):

- 1- El bileği distalinde, 13 -14 santimetrelilik (cm) KTS semptomları görülen alanda duyu iletimi ölçülmeli. Bu ölçülen değerler semptomlara komşu alanları inerve eden diğer sinirlerin duyu iletimleriyle karşılaştırılmalıdır.
- 2- KTS düşünülen olguda başlangıç median sinir ölçüm düzeyi, 8 cm'den fazla mesafeden ölçülmeye başlanıyorsa ve median sinir ileti hızı, amplitüdü, latansı normal çıkıyorsa ek olarak;
 - a) El bileği 7-8 cm içindeki kısa mesafede ölçülen median sinir motor ve duyu iletimi aynı mesafedeki ulnar sinir duyu iletimi ile karşılaştırılmalı
 - b) Aynı ekstremitedeki median sinir duyu iletimi ile radial ve ulnar sinir duyu iletimi hızları karşılaştırılmalı

c) El bileği düzeyindeki median sinir duyuşal iletimi ile ön kol ve distal median sinir duyuşal iletimleri karşılaştırılmalıdır.

3- Tenar kaslarda median sinir motor ileti hızının ölçülmeli, sonrasında başka biri sinirin distal uç motor ileti hızı, latansı ile karşılaştırılmalıdır.

4- Median sinirin distal 2. lumbrikal bölgedeki motor latansı ile ulnar sinirin 2. interosseal bölgedeki motor latansın karşılaştırılmalıdır.

5- C5 -T1 spinal köklerin innerve ettiği semptomatik ekstremitte ile median sinirin innerve ettiği tenar kaslar da dahil bölgelerin iğne elektromiyografi (EMG) tetkiki yapılmalıdır.

Normal erişkin bireylerde median sinir motor ileti hızı, 2,5-4 ms arasındadır. KTS'de bu 4,7 ms'yi geçmektedir. Hastaların %18-36'sında motor latans normal bulunmuştur (154). Diğer taraftan semptomatik olmayan tarafla karşılaştırıldığında, motor latans semptomlu tarafta normal tarafa göre 1 ms fazla bulunmuştur. Ayrıca ileri KTS vakalarında, önkol motor ileti hızlarında yaklaşık %10-35 hastada yavaşlamaktadır. Bunun sebebi ise geniş çaplı liflerin hasarlanması ve retrograd dejenerasyon gelişmesine bağlanmaktadır. KTS'li hastalarda %15-20 motor latans normal olsada duyuşal liflerde %90 patolojiktir. Dolayısıyla KTS'de, duyuşal iletim çalışmaları motor iletim çalışmalarına göre daha duyarlıdır. Duyu iletim çalışmalarında antidromik ortodromik iletim çalışmaları uygulanmaktadır. 1., 2., 3. ve 4. parmak aksiyon potansiyeli, iletim latanslarına bakılır. Aksiyon potansiyeli düşer, distal latans uzar. Bu durum vakaların %53-98'inde görülür. Bazı anatomik varyatif durumlarda ve özellikle Martin Gruber anastomozlarında, median sinir ve interosseal sinir ön kolda ulnar sinirle anastomoz yapıp beraber ilerleyebilmektedir. Normal bireylerde bu oran %15-30 dur. Bu durum KTS tanısı koyarken problem oluşturabilmektedir.

KTS'de sinir ileti çalışmaları, iğne EMG'ye göre daha duyarlıdır. İğne EMG median sinirin şiddeti ve derecesini ölçer ve tenar atrofi olgularda kullanılır. Sinir ileti çalışmasıyla, motor ve duyuşal problem saptanıyorsa iğne EMG yapmaya gerek yoktur. Eğer sinir ileti

çalışması anlamlı değilse, herhangi bir nedenle yapılamıyorsa veya tenar atrofi var ise iğne EMG yapılabilir.

Tüm bunların yanında elektrodiagnostik yöntemler ile yapılan testler sonucunda, patoloji saptanmayan olguların %5 ile %15'inde, klinik değerlendirme ve nörolojik muayene sonrasında KTS saptanmıştır. Bu nedenle, KTS tanısı koymada, elektrodiagnostik çalışmaların duyarlılığını arttırmak için aşağıdaki yöntemler uygulanmaktadır;

KTS'de diğer yöntemler ve karşılaştırmalar

- 1) Her iki median sinirde duyu ve motor iletiminin karşılaştırılması
- 2) Semptomatik ekstremitelerde median ve ulnar sinirin duyu ve motor iletiminin karşılaştırılması
- 3) Semptomatik ekstremitelerde median ve radial sinir duyu iletilerinin karşılaştırılması
- 4) Semptomatik tarafta, palmar kutanöz dal ile digital median sinir iletim çalışmalarının karşılaştırılması
- 5) Phalen testi esnasında distal motor latans süresinin uzaması
- 6) Terminal motor latans indeks ölçümü ile reziduel motor latans indeks ölçümünün karşılaştırılması
- 7) Median sinir üzerinde refrakter periyot ölçümü
- 8) Distal proksimal duyu iletim ölçülmesi: 3.parmaktan başlayarak parmak el bileği distal latansı ile avuç içi el bileği distal latans arasındaki orana bakılması.

Bunlara bakılarak KTS şiddetine göre 3 gruba ayrılmaktadır (155). Bunlar;

- a) Hafif KTS; ortodromik, antidromik ve palmar duyu iletim zamanının uzaması+ DAP (duyu aksiyon potansiyelleri) amplitüdünün küçülmesi
- b) Orta KTS; hafif KTS bulgularına ek olarak, median sinir DML (distal motor latansı) uzaması

c) İleri KTS; sıklıkla DAP (duyusal aksiyon potansiyelleri yokluğu + tenar kas(M) yanıtı amplitüdünde ileri derecede küçülme ve distal latanslarda gecikme. Tenar EMG'de kısmi denervasyon bulguları

2.1.12. Ayırıcı Tanı:

KTS'li hastalarda sadece klinik semptomların değerlendirilmesi sonucu tanı koymak oldukça güçtür. Çünkü KTS ayırıcı tanısında birçok patolojik durum ile karışabilmektedir. Tanı koyarken klinik bulguların yanı sıra elektrodagnostik testlerle tanı desteklenmelidir (156,157). Bunun yanı sıra, özellikle geceleri etkilenen elde ortaya çıkan ağrı, parestezi ve hareketle azalan şikayetler elektrodagnostik test yapmaya gerek kalmadan tanı koymaya yarayan önemli bulgulardır. Klinik bulgular erken iskemik değişikliklerle ortaya çıkmaktayken elektrodagnostik bulgular demyelinizasyon sürecinde ortaya çıkmaktadır. Elektrodagnostik bulgular ayırıcı tanıda oldukça yardımcıdır. Özellikle radikülopati, polinöropati, median sinir tuzaklanmalarının ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır (158).

KTS'nin, elde uyuşma ağrı yapan benzer patolojiler ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (159). Özetle KTS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar şunlardır;

1. Servikal spondilozis
2. Brakial pleksus lezyonları
3. Periferik polinöropatiler
4. Torasik-çıkış sendromu
5. Multiple Skleroz
6. Servikal Radikülopatiler
7. Diğer median sinir tuzaklanmaları

1. Yüksek median mononöropati:

Median sinir karpal tünel hariç proksimal seviyelerde tuzaklanabilir. Tuzaklanma seviyesi öykü, fizik muayene, elektrodagnostik çalışmalar ile gösterilebilir. Median sinir bilek dışında

en sık dirsekte sıkışabilir. Kolda, humerus kemiğinin proksimal 5-6 cm lik kısmında mahmuz şeklinde kemik çıkıntısı bulunur. Bu çıkıntıdan medial epikondile uzanan ligaman mevcuttur. Brakial arter ve ven de bu çıkıntı altından geçer. Bu oluşum toplumun %0,7-2,7 arasında rastlanmıştır. Bu bölgede median sinir sıkışması nadirde olsa görülebilmektedir (160). Yine median sinir ekstremitedeki seyri esnasında suprakondiler çıkıntı veya Struthers ligamanı tarafından kompresyona uğrayabilir. Bu düzeydeki sıkışmalarda median sinirin innerve ettiği ön kol ve el kasları en çok etkilenen lokalizasyonlardır. Dirsek düzeyindeki elektrofizyolojik çalışmalar normal saptanırken, suprakondiler spur ve Struthers ligaman proksimalinde elektrofizyolojik bozukluklar görülür. Dirsek düzeyindeki sıkışmalarda pronator teres haricindeki ön kol kasları etkilenmiştir. Dirsek düzeyindeki EMG çalışmaları bozulmuş el bileği EMG çalışmaları normaldir. Yine ön kolda median sinir fibröz lacertus altında, fleksör digitorum süperficialis'in başları arasında sıkışabilir. Pronator teres ve anterior interosseöz sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir (161,162). Anterior interosseöz sendromunda duyu muayenesi normaldir. 2. ve 3. parmak fleksör digitorum profundus ve fleksör pollicis longus kasları tutulur. Pronator quadratus kası diğer ekstremiteye göre asimetriktir (161). Pronator teres sendromunda ise median sinir, kas tendonundan geçerken sıkışır. Tenar bölge, 3.5 parmak hipoestezi olur. Ön kol proksimal duyusunda hassasiyet olur (128,163).

2.Servikal radikülopati:

Baş parmak, işaret parmağı ve orta parmakta hissizliğe neden olan C6-7 radikülopatiler KTS ile karışabilmektedir. Radikülopatide gece semptomların şiddetlenmesi nadiren görülmektedir. Buna karşın KTS'de gece semptomları sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Yine servikal radikülopatide, KTS'den farklı olarak elin hareket ettirilmesiyle semptomlar azalmaz. C6-7 radikülopati genellikle unilateraldir ve sıklıkla ön kol ve kolda ağrı uyuma olur. KTS gibi 1., 2. ve 3. parmak palmar yüzünde hissizlik olabildiği gibi ek olarak dorsal yüzde de hissizlik ortaya çıkabilmektedir (164).

3. Nörojenik torasik outlet sendromu:

Nörojenik torasik outlet sendromu, KTS ile karışan diğer bir patolojik durumdur. Nörojenik torasik outlet sendromunda tenar atrofi görülebilenken, duyu semptomları

KTS'den farklı olarak daha çok C8-T1 dermatomunda olur (serçe parmak ile yüzük parmak ile önkolun medial bölgesinde). Torasik çıkış sendromunda brakial pleksus, subklavian arter ve vende bası olur. Elin tüm kaslarında zayıflık, ulnar dorsal yapılarda C8 dermatomunda parestezi olur. Adson manevrasıyla KTS'den ayrılır (165).

4.Periferik polinöropati:

Ellerde uyuşma izlenebildiği gibi bacaklarda da motor güçsüzlük ve duyuşsal belirtiler vardır. Bunun dışında etkilenen sinire bağı olarak refleks kayıpları görülebilir. Özellikle alt ekstremitede, aşil refleksinde azalma ve kayıp vardır.

5.Servikal myelopati:

Servikal myelopati olgularında, klinik ve nörolojik semptomlar sadece median sinir bulgularıyla sınırlı kalmayıp diğer piramidal bulgularda kliniğe ve nörolojik semptomlara eşlik etmektedir (166).

Bu patolojilerin dışında, dirsek, kol, omuz, boyun ağrıları şeklinde ortaya çıkan kas iskelet sistemi ağrıları ve lokal hassasiyet(KALH) gibi bulgular KTS ile karışabilmektedir (167). KALH KTS gibi geceleri ataklar şeklinde görülen nörojenik semptomlardan ayrılmalıdır. KALH tekrarlayıcı travma ile oluşmaktadır. KALH'da ortaya çıkan semptomlar, eklem, ligaman, kas, tendonlara lokalizedir. Fiziksel hareket ile semptomlar şiddetlenir. KTS'de ise sinir innervasyon alanında semptomlar görülür. KTS'de cerrahi ile semptomlar gerilemekte iken, KALH'de işe dönüşü engelleyecek şekilde devam etmektedir. Bu yüzden cerrahi öncesi doğru karar verilmeli, gereksiz cerrahiden kaçınılmalıdır.

Ayrıca ayırıcı tanıda, 1. karpometakarpal eklem artrit, De Quervain tendiniti, tetik parmak, bilek veya parmak tendiniti, epikondilit ve ulnar sinir tuzak nöropatisi de dikkate alınmalıdır (162).

2.1.13.Tedavi:

Karpal tünel sendromu tedavisinde amaç ağrı ve paretezilerin azaltılması, motor kuvvetin korunması veya arttırılması, el fonksiyonlarının korunmasıdır. Bu amaçla ilk olarak hastalara medikal tedavi ve fizik tedavi ardından uygun görülen hastalara cerrahi tedavi yapılmaktadır.

Konservatif Tedavi:

KTS'de genellikle başlangıç tedavisi olarak konservatif tedavi seçenekleri önerilmektedir. Hafif veya başlangıç evresindeki hastalarda ilk olarak konservatif tedavi seçenekleri denenmelidir. Ayrıca, KTS saptanan olguda, epinöral kan akımı azaldığı ancak morfolojik değişimlerin başlamadığı, provokatif testlerin pozitif olduğu ve intermittan parestezi ve ağrıların saptandığı hastalarda da konservatif tedavi seçenekleri tercih edilmelidir.

KTS olgularında farklı konservatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (168). Bu tedavi yöntemleri aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

- 1-Nötral pozisyonda el bileği splinti
- 2-Karpal tünel içerisine lokal steroid enjeksiyonu
- 3-Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar
- 4-Fizik tedavi ajanları
- 5-Iyontoforez
- 6-Vitamin B 6-B 12
- 7-Chiropraksi
- 8-Hastanın egitimi
- 9-Rehabilitasyon uygulamaları

Bu tedavi seçeneklerinden bazılarını ele alacak olursak, el bileğinin nötral pozisyonda tutulması kanal içi hacmi maksimum düzeyde arttırmaya yöneliktir. Bunun için el-bilek splintleri kullanılmaktadır. Erken dönemde, hafif semptomları olanlarda ve gebelerde

başlangıç tedavisi olarak kullanılır. 3-4 hafta geceleri ve aktivite esnasında kullanılması önerilmektedir. Splint kullanım sonrası rekürrens oranları %34-90 olarak bildirilmiştir. Düşük ısı termoplastikler kullanılarak, hafif, yıkanabilir, ergonomik, tüm gün giyilebilir dizaynlar üretilerek bu splintlerin etkinliği arttırılmaya çalışılmaktadır (168). Ayrıca KTS'de görülen gece şikayetlerinin artması genellikle, el bileğinin tekrarlayan fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri sonucu fleksör sinoviyum içinde venöz staza bağlı şişme ve ödem oluşmasına ve median sinir basısının artmasına bağlanmıştır. Bu nedenle elin gece boyunca nötral pozisyonda kalmasını sağlayacak el-bilek splintleri ile, ortaya çıkan semptomların düzeldiği ileri sürülmektedir (169,170).

Konservatif tedavi seçenekleri arasında sayıldığı üzere, hafif ve kas atrofinin olmadığı erken dönemde ise karpal tünel içerisine steroid enjeksiyonu ve non-steroidal anti enflamatuar ilaçlar (NSAID) önerilebilir. Steroid enjeksiyonu uygulamasında sinire dokunmamaya dikkat edilmelidir. Bu yöntemler ile yapılan çalışmalarda olguların %10'unun fayda görüldüğü gösterilmiştir. %65-%90 hastada 2-4 ay sonra semptomların geri döndüğü gösterilmiştir (171, 172,173,174). Ayrıca steroid enjeksiyonları ayırıcı tanıda da kullanılabilir. Torasik outlet sendromunda, servikal disk hernisi, kanal içi tümör veya osteofit varlığında enjeksiyondan fayda görülemeyecektir. Fleksör tenosinoviti olan hastaların medikal tedaviden ne kadar fayda göreceği ile ilgili Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yaş 50'nin üzerinde ise, semptomlar 10 aydan fazla devam ediyor ise, 30 sn'den az sürede phalen testi pozitifse, parestezi semptomlarının sürekli olması gibi durumların hiçbiri yoksa 2/3 fayda görebileceği, bulgulardan biri varsa %60 fayda görülebileceği, bulguların hepsi varsa medikal tedaviden fayda göremeyeceği ileri sürülmüştür (171,172,175,176).

Cerrahi Tedavi:

KTS tedavisinde, hafif ve başlangıç evre olgularda medikal tedavi seçenekleri önerilirken, ileri evre olgularda ise cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. Cerrahi tedavi seçeneği tercih edilecek olgularda dikkatli preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Epinöral ve intrafasiküler ödem, intranöral sirkülasyon obstrüksiyon ve intranöral fibrozisin görüldüğü orta evre KTS hastalarında; pozitif provokatif testler, anormal duyu bulguları, azalmış vibratuar duyusu ve tenar atrofi görülebilir. Bu evrede tedavi cerrahi dekompresyondur. Uzamış epinöral ödem, endonöral ödem, fibrozis ve aksonal liflerde kaybın görüldüğü ileri evre KTS,'de olgularda;

iki nokta ayrımı 6 mm'den büyük olur, tenar atrofi görülür, persistan duyu değişimleri olur. Ve median sinirin innerve ettiği kaslarda denervasyon potansiyelleri görülür. Bu evrede de tercih edilecek tedavi yöntemi cerrahidir (177).

Bunun yanında, etyolojiye yönelik olarak tedavi modaliteleri de değişmektedir. Örneğin Colles fraktüründe basıncın kaldırılması, romatoid artritte synoviektomi ve cerrahi serbestleştirme yapılması tercih edilen cerrahi prosedürlerdir. Bu hastalarda, serbestleştirme ile semptomların 6 ay içinde normale döndüğü, tenar atrofinin ise daha geç iyileştiği görülmüştür (171,172,175,176).

Sonuç olarak konservatif yöntemlerden fayda görmeyen hastalar da cerrahi tedavi ile median sinir dekomprese edilmektedir. Cerrahi tedavi yönteminin amacı ise, transvers karpal ligamanı serbestleştirmek, median sinire zarar vermeden siniri ortaya koyup dekompresyon yaparak kanal içi basıncı azaltmak, kanal hacmini arttırmak ve median sinir üzerindeki basıyı ortadan kaldırmaktır (173,175,176,178,179). Literatür incelendiğinde bu amaçla üç türlü cerrahi yöntem tanımlanmıştır. Bunlar;

1- Standart insizyonla açık cerrahi teknik

2- Mini-open teknik

3-Endoskopik cerrahi teknik yöntemleridir.

Standart insizyonla açık cerrahi teknik

Günümüzde standart insizyonlu açık cerrahi artık sık kullanılmamaktadır. KTS olgularında uygulanan en eski cerrahi girişim tekniği olan açık cerrahi girişi lokal anestezi altında yapılmaktadır. Bu teknikte; Kaplan kardinal hattına kadar uzatılıp bu noktada sonlandırılan, el bileği distal cilt kıvrımından başlayıp, 4. parmağın radial kenarı boyunca devam eden ve yaklaşık 3-4 cm'lik longitudinal bir insizyon yapılmaktadır. Bu sayede fleksör retinakulumun (FR) hem proksimal hemde distal kısmı ortaya konulmaktadır. Cilt ve cilt altı doku geçildikten sonra radial olarak yüzeysel palmar aponevroz 15 numara bistüri ile insize edilir. Açık sarı renkli vertikal uzanan FR'un yüzeysel lifleri görülür. FR 4. parmağın medial kenarından geçen hayali hat boyunca disseksiyon makası ile kesilerek median sinir dekomprese edilir. Bu insizyon distalde yüzeysel palmar ark ve medio-ulnar anastomozlara kadar dikkatli şekilde ilerletilir. İnsizyon esnasında, sinir hasarını önlemek için median sinir

ile FR arasındaki plan dissektör yardımı ile ortaya konulur. Bir ekartör yardımı ile cilt dokusu eleve edilerek FR'un proksimal kısmı ön kol fasyasına kadar insize edilir. Karpal tünel içerisinde en yüzeysel ve radial kısımda yer alan median sinir ortaya konulup dekomprese edildiğinde emin olunduktan sonra, kanama kontrolünü takiben cilt ve cilt altı anatomik aslına uygun olarak, uygun sütür materyalleri ile kapatılır. İşlem esnasında yapılacak aşırı cilt altı diseksiyonun sensorial sinir liflerini etkileyip postoperatif ağrı yapacağı unutulmamalıdır. Ayrıca cerrahi esnasında, median sinirin palmar kütanöz dalı mutlaka korunmalıdır (180).

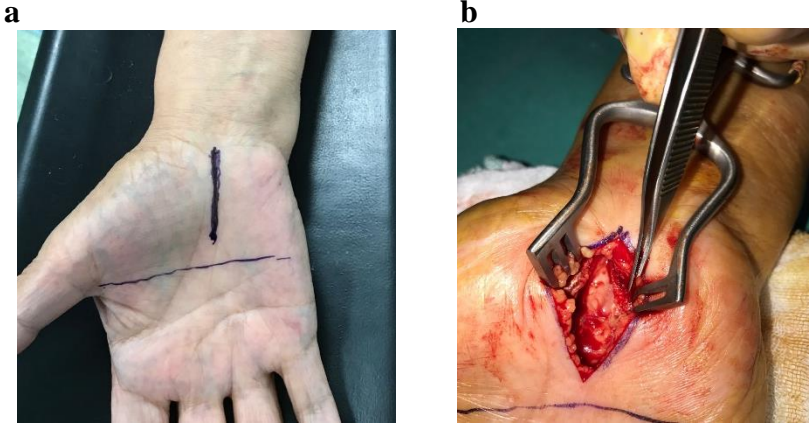
Mini-open teknik

KTS olgularında güncel cerrahi tedavi seçenekleri arasında en sık tercih edilen yöntem ise mini-open cerrahi dekompresyondur. İnsizyon bölgelerine göre mini-open teknik üç ayrı tarzda yapılmaktadır.

a) Mini-open tekniğin ilk tarzında, FR'na komşu alandan, Kaplan kardinal hattından başlayıp, 4. parmağın radial kenarından geçen hayali hat boyunca yapılan longitudinal yaklaşık 1-1.5 cm'lik insizyon yapılır. Daha sonra, cilt ve cilt altı geçildikten sonra FR'un distalinden proksimale doğru disseksiyon makası yardımı ile FR insize edilir (**resim 4a, 4b**). Fakat bu cerrahi prosedürle ilgili yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar bildirilmemiştir (181).

b) ikinci tarzda; el bilek çizgisi bölgesinden yapılan mini-open teknikte ise, bilek cilt kıvrımı pililerinden yapılan yaklaşık 1-1.5 cm'lik vertikal cilt insizyonu yardımı ile cerrahi girişim yapılmaktadır. Bu prosedürde, FR vizüalize edilmeden, disseksiyon makası yardımı ile distale doğru körlemesine insize edilmektedir. Fakat bu tarz cerrahilerde, operasyon esnasında, iatrojenik yaralanma ve inkomplet insizyon en sık karşılaşılan sorunlardır. Oluşacak bu komplikasyonları önlemek amacıyla retinakulotom veya proplar kullanılmaya başlanmıştır (181).

c) üçüncü mini-open teknik tarzı ise; iki kenarlı mini-open tekniktir. Bu cerrahi teknik, Chaise ve ark tarafından geliştirilmiş olup, fleksör cilt kıvrımı üzerine yapılan ortalama 1 cm'lik insizyonun, yaklaşık 1 cm distaline ikinci bir insizyon yapılmakta, böylece distal kısımdaki nörovasküler yapılar FR'un insizyonu esnasında korunmaktadır (181). Uygulanan bu teknikte de FR göz ile tanınmadan cerrahi işlem yapılmaktadır.



Resim 4: a) Mini-open teknikte kullanılan insizyon hattı b) Cerrahi sonrası dekompresye edilmiş median sinir ve insize edilmiş transkarpal ligaman

Endoskopik cerrahi teknik

Endoskopik teknik; ilk defa Japonya'da Okutsu tarafından uygulanan bu teknik günümüzde tek girişli (uniportal) ve çift girişli (biportal) yöntemlerle uygulanmaktadır.

a) Biportal teknik: Bu endoskopi teknik, ilk kez Chow tarafından tanımlanmıştır. Yapılan bu girişimde, el bileği lokalizasyonunda pisiform kemiğin 1 cm radial ve proksimaline transver insizyon yapılır, disseksiyon makası yardımı ile cilt ve cilt altı disseke edilerek FR tespit edilir. Daha sonra avuç içinde 4. parmağın radial kenarını hedefleyen Kaplan kardinal hattından başlayan küçük bir insizyon yapılır. Dissektör yardımı ile antebrakial fasya ile FR arasında ve elevator yardımı ile FR ile sinovium arasında plan oluşturulur. İlk olarak distalden endoskop bıçağı ile FR kesilir. Daha sonra FR'un orta kısmına ikinci bir insizyon yapılarak ilk olarak distale doğru daha sonra proksimale doğru endoskop bıçağı retrograd çekilerek insizyon hatları birleştirilip, dekompresyon tamamlanır. Bu işlem esnasında el bileğinin aşırı ekstansiyonu kanal içinde median sinir hasarına neden olabileceğinden dikkatli olunması gerekmektedir (182).

b) Uniportal teknik: Agee ve ark. Tarafından tanımlanan bu teknikte; distal fleksör cilt kıvrımının yaklaşık 0.5-1 cm proksimaline 1 cm'lik vertikal cilt insizyonu yapılır. Künt disseksiyon ile FR tespit edilir. Dissektör yardımı ile FR ile median sinir arasında bir plan oluşturulur. Daha sonra 4. parmak radial kenarı hedeflenerek, hedeflenen hat boyunca endoskop probu ilerletilir. Prob FR'un distal kenarı tespit edilene kadar ilerletilir. Görüntü eşliğinde endoskop bıçağı yükseltilerek FR distalden başlayarak proksimale doğru çekilerek insize edilir. Distaldeki parçanın tamamen kesildiğinden emin olmak için komşu yağ dokusu izlenmelidir.

Kalan proksimal FR kısmı ise makas yardımı ile insize edilir. İşlem sonlandırılır. İşlem esnasında yeterli ve kaliteli görüntü alınamaz ise cerrahi açık girişim tekniğine dönüştürülmelidir (183).

Endoskopik yöntem avantajları; kesinin az olması, postop ağrılarının az olması ve iyileşme süresinin kısa olmasıdır. Ancak median sinir tam olarak serbestleştirilememesi, median sinir ve motor dalının görülememesi iatrojenik yaralanmalara neden olabilir. O yüzden cerrahi deneyim gerektirmektedir (172,175,176,179,184). Endoskopik yöntem ile mini açık yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 3 ay sonra klinik bulgularda farklılık saptanmamıştır. Ancak Endoskopik yöntemin işe dönüş süresini kısalttığı, bu cerrahi teknikte postop ağrılarının daha az oranda görüldüğü saptanmıştır. Bunu yanında özellikle rekürrens ve diyabetik vakalarda açık yöntemin daha uygun olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (171,172,175,176,178,179).

Postop hastalar 2 gün el bileği hareketlerinden sakınmalı, ağrı kontrolü amacıyla 3 hafta el bileği nötral pozisyonda tutulmalı ve gece ateli kullanılmalı,6-8 hafta normal hareketlerini yapmalıdır (172,173,175,176).

Cerrahi Komplikasyonlar

Motor dal hasarı

Abduktör pollicis brevis'i innerve eden motor sinir cerrahide korunması gereken en önemli noktalardan biridir. Açık cerrahi dışında hiçbir yöntem ile median sinirin motor dalı explore edilemez. Franzini ve ark. ile Abdullah ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda median sinirin ulnar tarafında kalınarak yapılan insizyonlarda motor dalın kesilmesinin mümkün olmadığı anatomi çalışmaları ile gösterilmiştir (185).

Skar dokusu gelişimi

Karpal tünel sendromu cerrahilerinde en ağır ve sık komplikasyonu postop skar dokusu gelişimidir. Standart karpal tünel cerrahisi ve vertikal insizyonlu cerrahi yöntemler sonrası skarlar sekel olarak kalabilmektedir (186). El fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilen bu komplikasyon özellikle mini-open ve endoskopik teknik ile yapılan cerrahi yöntemlerde daha nadir olarak görülmektedir.

Superfisiel palmar arkus zedelenmesi

Standart ve mini-open cerrahi teknik yöntemlerinin en büyük avantajı süperfişial palmar arkusun korunmasıdır. Endoskopik cerrahi yöntemlerde palmar ark yaralanması olabilmektedir (187,188). Minimal invaziv girişimlerde makasın ligament distalinde durdurulup ucu kaldırılarak palmar ark yaralanmalarından kaçınılmaya çalışılmaktadır. Franzini (189) ve ark. Cerrahi esnasında transillüminasyon için soktukları trokarın palmar arkusu iterek yaralanmasına yol açabileceğini ileri sürmüşlerdir. Brock'un (190) yaptığı çalışmada ise cerrahi esnasında palmar arkusun zedelendiği 3 hastanın kompresyon ile kanama durdurulduğu, 1 olguda ise palmar ark insizyonunun genişletilip kanayan yerin bulunarak koagüle edilip durdurulduğu bildirilmiştir.

Median sinirin zedelenmesi

Endoskopik cerrahinin en önemli dezavantajlarından birisidir. Endoskopik cerrahi teknikte, cerrahın deneyiminin fazla olması gerekmektedir (188,191).

Komplikasyon olarak ayrıca ödem, sertlik, hipersensivite, enfeksiyon, yapışıklık, nöroma, persisten ağrı, uyuşukluk, refleks sempatik distrofi olabilmektedir (186).

Sonuç olarak literatürde yayımlanan vaka serilerinde cerrahi yöntem en olursa olsun iyileşme oranları %90'ın üzerindedir. Nokturnal paretezilerin genelde cerrahi sonrası ilk gece geçmektedir (168,192,193). Hastalar postop 1.gün pansumana geldiklerinde bunu ifade ederler.

Semptomların geçmediği hastalarda postoperatif fizik tedavi ve rehabilitasyon önerilmektedir. Cerrahi öncesi hastaların maksimum fayda görebilmesi için ayırıcı tanının iyi yapılması, hikayenin iyi alınması, fazla geç kalınmaması, interfasiküler fibrozis gelişmeden cerrahinin yapılması, postoperatif dönemde egzersiz programı, yeterli, uygun ve dikkatli cerrahi uygulama, preoperatif ve postoperatif multidisipliner yaklaşım, cerrahi tedavilerin başarı oranlarının yükselmesini sağlamaktadır.

2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR (MMPS):

Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks içerisinde bulunan enzimlerdir. Yapılarında çinko ihtiva ederler (**şekil 4**). Prozimogen olarak sentezlenirler. Proteolitik enzimler ile aktifleştirilirler. MMP'lerin düzenlenmesi doku metalloproteinaz inhibitörleri (TIMPs) tarafından sağlanmaktadır (194).

MMP'ler protein yapıları, substratları ve dizilimlerine göre 6 sınıfa ayrılırlar. Toplam 28 üyesi bulunmaktadır (195) (**tablo 1**). Bunlar;

A) Kollajenaz grubu; (MMP-1, MMP-8, MMP13, MMP-18) substratları, tip I, II, III, IV, VII, VIII, IX, X, XVI kollajen, entaktin/nidojen, serpins, perlakan, vitronektin, tenaskin, fibrinojen, TNF prekürsörleri, insülin like growth factor B (IGF-B), fibrilin, jelatin, laminin, osteonektin'dir.

B) Jelatinaz veya tip IV kollajenaz grubu; (MMP-2, MMP- 9) bazal membran yapısındaki, jelatin, elastin ve kollajenleri parçalarlar. Substratları, tip I, IV, V, VII, X, XI, XIV kollajen, fibronektin, fibrilin, osteonektin, enaktin, agrekan, vitronektin, dekorin, plazminojen, pro-TGF-B, tümör nekrosis factor (TNF) prekürsörleri, osteopontin, minojen, IGF-B, alfa2M, MBP, Ln-5'dir.

C) Stromyelsin grubu; (MMP-3, MMP-10, MMP-11, MMP12) jelatin, elastin, fibronektin, proteoglikanlar ve tip III, IV, V, VII, IX, X kollajenleri parçalar. Diğer substratları ise, fibronektin, fibrilin, fibrinojen, osteonektin, tenaskin, agrekan, vitronektin, dekorin, plazminojen, alfa1P1, TNF prekürsörleri, osteopontin, nidojen, IGF-B, alfa2M, MBP, heparan, kondroidin sülfat, Ln-1'dir.

D) Membran tip MMP'ler; (MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24, MMP-25) hücre yüzey membranına kovalent bağ ile bağlı MMP'ler dir. Substratları, tip I, II, III, IV kollajen, jelatin, fibronektin, Ln-1, vitronektin, tenaskin, nidojen, perlekan, fibrinojen, fibrilin, alfa1P1, alfa2M, Ln-5, CD44, laminin, kasein, TNF alfa prekürsörleridir.

E) Matrilizin grubu MMP'ler; (MMP-7, MMP-26) tip IV kollajen, elastin, fibronektin, osteonektin, vitronektin, dekorin, versikan, osteopontin, E-kaderin, plazminojen, beta-4 integrin, Fas-ligand, pro-TNF- alfa, jelatin, fibrin, alfa-1P1, betakaseini substratlarıdır.

F) Diğer MMP'ler; (MMP-19, MMP23- MMP28) substratları ise tip IV kollajen, tenaskin, fibronektin, fibrinojen, nidojen, jelatin ve kaseindir.

MMP'ler ekstrasellüler matriks yapısında ve bazal membran yüzeyinde yer alırlar. Morfogenezde, hücre migrasyonunda, angiogenezde, büyüme faktörlerinin proteolizinde rol alırlar.

Bunu yanı sıra, fetal gelişimde MMP'ler görev almaktadır. Enflamasyon, tümör gelişimi, apoptoziste de rol oynaktadırlar. Fizyolojik gelişimde, ovulasyonda, angiogenezde, yara iyileşmesinde, memede süt bezlerinin gelişiminde rol aldıkları saptanmıştır. Bunun yanı sıra MMP'ler, romatoid artrit, osteoartrit, tümör invazyonu, pulmoner amfizem, aterosklerozda gibi patolojik durumlarda da görev yapmaktadır (194,196,197).

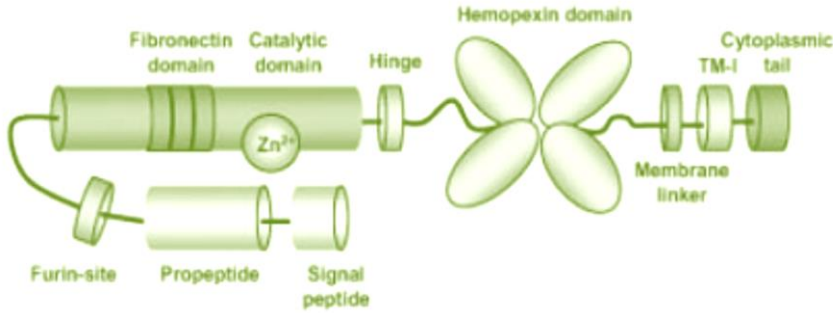
MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP12, MMP-13 ve MMP-20 kromozom 11'de kodlanmaktadır. Diğer MMP'ler 1, 8, 12, 14, 16, 20 ve 22 nolu kromozomlarda kodlanmaktadır (194,198).

MMP Tipi	Kromozom bölgesi	Substratları
MMP-1 (kollajenaz -1)	11q22.2-22.3	Kollajen I-II-III-VII-VIII-X-IX, perlekan, entaktin, laminin, proMMP-1, 2, 9, serpins
MMP-8 (kollajenaz-2)	11q22.2-22.3	Kollajen I-II-III-VII-X, entaktin, jelatin
MMP-13 (kollajenaz-3)	11q22.2-22.3	Kollajen II-III-I-VII-X-XVIII, jelatin, entaktin, tenaskin, agregan
MMP-18 (kollajenaz-4)	İnsan da yok	Kollajen I-II-III, jelatin
MMP-2 (jelatinaz-A)	16q13	Jelatin, fibronektin, elastin, laminin, kollajen I-III-IV-V-VII-X-XI
MMP-9 (jelatinaz-B)	20q11.2-q13.11	Vitronektin, dekorin, plazminojen, jelatin, kollajen I-IV-V-VII-IX-XI-XVIII, elastin, laminin, fibronektin, proMMP-9, proMMP-2
MMP-3 (stromelysins-1)	11q22.2-22.3	Laminin, agregan, jelatin, fibronektin
MMP-10 (stromelysins-2)	11q22.2-22.3	Kollajen I-III-IV, jelatin, elastin, proMMP-1, 8, 10
MMP-11 (stromelysins-3)	22q11.2	Fibronektin, laminin, agregan, jelatin
MMP-12 (metalloelastaz)	11q22.2-22.3	Elastin, jelatin, kollajen I-IV, fibronektin, laminin, vitronektin, proteoglikan
MMP-7 (matrilysin-1)	11q22.2-22.3	Kollajen I-IV-V-IX-X-XI-XVIII, fibronektin, laminin, jelatin, proMMP-9
MMP-26 (matrilysin-2)	11q22.2	Jelatin, kollajen IV, proMMP-9
MMP-20 (enamelysin)	11q22	Laminin, amelogenin, agregan
MMP-14 (MT1-MMP)	14q12.2	Kollajen I-II-III, agregan, laminin, jelatin, proMMP-2,13
MMP-15 (MT2-MMP)	16q12.2	Proteoglikanlar, proMMP-2
MMP-16 (MT3-MMP)	8q21	Kollajen III, fibronektin, proMMP-2
MMP-17 (MT4-MMP)	12q24	Jelatin, fibrinojen, proMMP-2
MMP-24 (MT5-MMP)	20q11.2	Fibrinojen, jelatin, proMMP-2
MMP-25 (MT6-MMP)	16q13.3	Kollajen IV, jelatin, proMMP-2,9
MMP-19 (stromelysin-4)	12q14	Kollajen I-IV, tenaskin, jelatin, laminin
MMP-21 (XMMP)	İnsanda yok	Jelatin
MMP-22 (CMMP)	İnsanda yok	-
MMP-23	1p36.3	Jelatin
MMP-27 (CA)	11q24	-
MMP-28 (CA-MMP)	17q11.2	Kasein

Tablo 1: MMP tipleri, kodlandıkları kromozom bölgeleri ve substratları

Normal dokuda fizyolojik şartlarda, MMP aktivitesi normal düzeylerde iken doku yapımı ve gelişiminde bu oran yükselmeye başlar. MMP sentezi çeşitli safhalardan oluşmaktadır. Bunlar; sırasıyla; transkripsiyon, mRNA sentezi, sekresyon, lokalizasyon, zimojen aktivasyonu, proteolitik enzimler ile lizis işlemleridir. Transkripsiyon safhası MMP

sentezinin en önemli basamağıdır. Büyüme faktörleri, epidermal growth faktör, tümör nekrozis faktör alfa, interlökin 1 beta, basic fibroblast growth faktör, platelet derived growth faktör beta, interlökin 6, transforming growth faktör, fiziksel stres ve onkojenik hücrelerin transformasyonu MMP gen ekspresyonunun kontrolündedir. Ekstrasellüler uyarılar, MMP geni üzerinde aktivatör protein-1 (AP-1) bölgesine etki ederek MMP gen ekspresyonunu düzenlerler. MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP- 10, MMP-12 ve MMP-13 genlerinde AP-1 lokusu bulunurken, MMP-2, MMP-11, MMP-28, MT1 MMP genlerinde bulunmaz. Mitojen aktivated protein kinaz yolu, ekstrasellular signal-regulated kinaz, stres aktivated proteinaz kinaz ve p38 tarafından AP-1 transkripsiyon faktörlerini eksprese eder. MMP-3 ve MMP-10 gen ekspresyonunda TGF-beta, epitelyal growth factor (EGF), TNF alfa, TGF beta-1, TGF alfa önemli rol oynar. MMP-12 gen ekspresyonunda IL-1, TNF alfa, vascular endothelial growth factor (VEGF), TGF beta önemli rol oynar. MMP-13 gen ekspresyonunda IL 1beta ve TGF beta rol alır.(194,199,200).



Şekil 4: Matriks metalloproteinaz domain yapısı

2.2.1.MMP Aktivitesinin Düzenlenmesi

MMP'ler vasküler ekstrasellüler matriks yapısının yıkımından sorumlu esansiyel enzimleridir. Pre-prohormon olarak sentezlenir. Latent zimojen proenzim olarak salgılanır. Hücre içinde, hücre yüzeyine MT-MMP'ler aracılığıyla, ekstrasellüler aralıkta diğer proteolitik enzimler aracılığıyla ya da aktivasyon kaskadı yoluyla ve de aktive olmuş diğer MMP'ler aracılığıyla aktive edilirler (201).

MMP'lerin proteolitik aktivasyonu 3 basamakta gerçekleşmektedir (203). Bu basamaklar;

- 1- Transkripsiyon
- 2- Pro-enzim aktivasyonu
- 3- Enzim aktivitesinin inhibisyonu

Transkripsiyonel Düzenleme

MMP gen ekspresyonu tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), interlökin 1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinlerle, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi birçok hormon ve faktör ile stimüle edilirken, transforme büyüme faktörü beta (TGF-B), heparin, kortikosteroidler, retinoidler, prostaglandin E2 (PGE2) ve diğer eikozanoidler ise MMP gen transkripsiyonunu inhibe ederler (204).

Proenzimin Aktivasyonu Asamasında Düzenleme

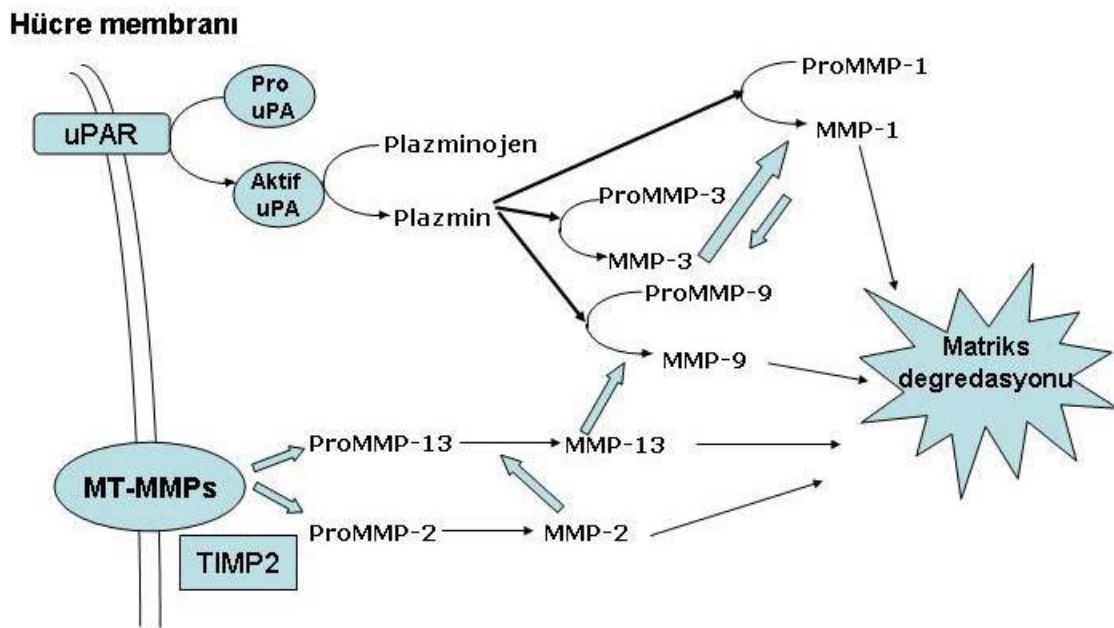
MMP'ler sentez edildiklerinde pro enzim olarak salgılanırlar. Bu yapı pro bölgedeki sülfidril grubu ile aktif bölgedeki Zn^{++} ile bağlı kalarak latent olarak kalmasını sağlar. MMP fizyolojik aktivatörü plazmindir. Plazmin, endotel hücresi, monosit-makrofaj ve düz kas hücresinde sentezlenen ürokinaz-tip plazminojen aktivatörü (uPA) ile plazminojenden plazmine dönüşür. (205,206,207) (**Şekil 6**). uPA sentezini ise, steroid hormonları, hücrel onkojenler, sitokinler ve büyüme faktörleri düzenlemektedir (208). Yapılan çalışmada uPA'nın inhibisyonunun matriks yıkımını engellediği, uPA geni bulunmayan farelerde damar hasarı sonrası neointima gelişiminin oluşmadığı görülmüştür (209,210).

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), uPA'nın inhibitörüdür. MMP oluşumunu engeller. Yapılan çalışmada PAI-1 eksikliğinin MMP artışına sebep olduğu ve hasarlı damarda neointima sentezinin arttığı gösterilmiştir (207,210).

uPA ile aktifleşme sistemi, pıhtılaşma kaskadı ile benzerlik göstermektedir. Aktifleşen pro- MMP diğer pro- MMP'leri aktifleştirmektedir (207) (**şekil 5**). uPA ile aktifleşen pro-MMP1, pro-MMP3 ve pro-MMP9'u aktifleştirmektedir. Hücre yüzeyinde bulunan MT-

MMP'ler pro-MMP2 aktivatörüdür. Oluşturdukları proteolitik aktivasyon ile plazmin gibi hücre yüzeyinde aktivasyona neden olurlar (205,207).

MMP-2 ve MMP-9 (jelatinazlar) aktive olmuş doku makrofajları tarafından, özellikle aterosklerotik plaktaki köpük makrofajlar dan salgılanan serbest radikaller ile aktive olabilmektedir (207). Oksidatif stresin MMP aktivasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.



Şekil 5: MMP'ler için hücre yüzeyi ile ilişkili aktivasyon kaskadı (211)

Matriks Metalloproteinaz Enzim Aktivitesinin İnhibisyonu

Matriks metalloproteinazlar TIMP denen doku inhibitörleri tarafından inhibe edilirler. MMP'ler sitokinler, büyüme faktörleri, onkojenler, gen ekspresyonu, tümör promotörleri tarafından aktive edilebilirler (212,213,214,215).

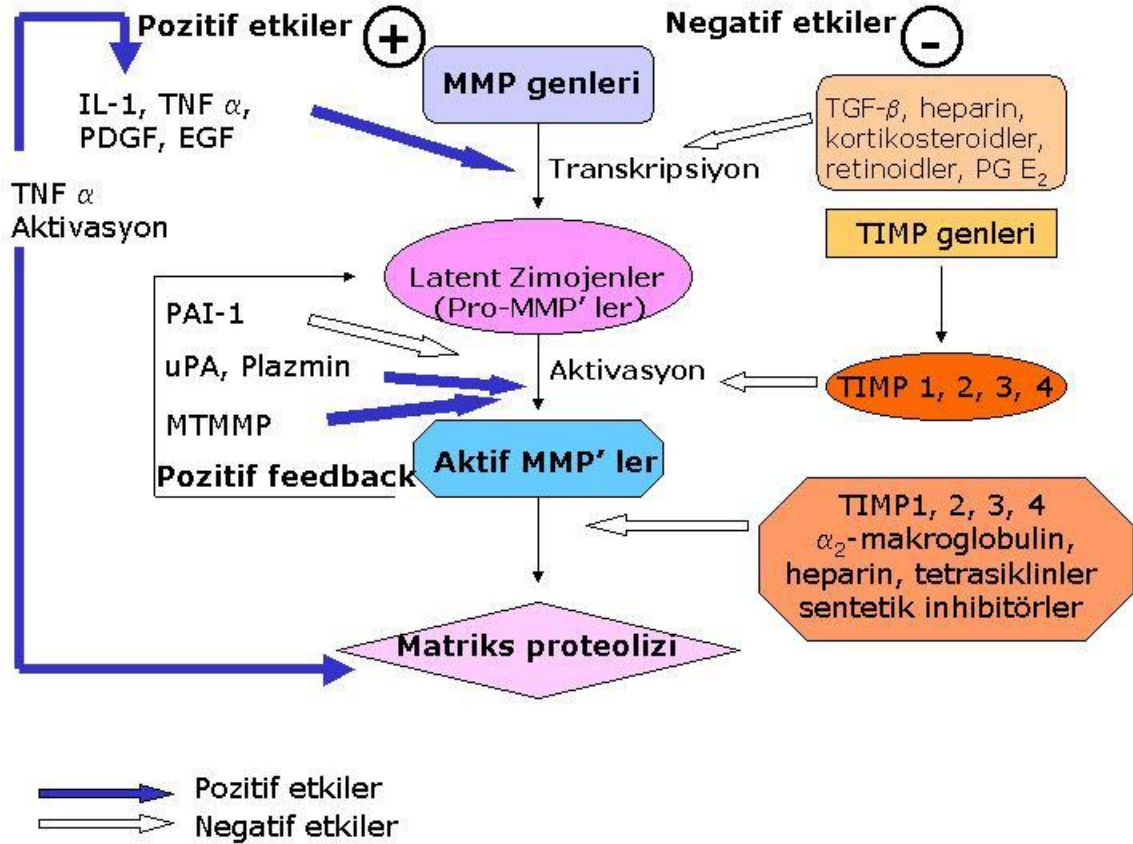
TIMP'ler 4 gruba ayrılırlar. MMP'lere benzer şekilde vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, makrofajlar, bağ doku hücreleri, kan hücrelerinden sentezlenebilirler. TIMP'ler

matriksteki lokalizasyonu ve gen ekspresyonuna göre farklılaşırlar. Örneğin MMP2 TIMP2 ile MMP9 TIMP-1 ile inhibe edilir (211).

TIMP'ler bağ dokusunun düzenlenmesinde önemli görev alırlar. Bunun yanı da pek çok dokuda da yer almaktadırlar. MMP'lere irreversibl ve nonkovalent bağlanırlar. MMP'leri latent formdan aktif forma dönüşmesini engellerler. MMP enzim aktivitesini engelleyerek bağ doku metabolizmasını düzenlerler.

Ayrıca genel proteinaz inhibitörleri, α_2 -makroglobulin, heparin, tetrasiklinler de MMP inhibitörleri olarak fonksiyon görmektedir (211,215,216,217,218).

Tetrasiklin analogları MMP'in Zn aktif bölgesine bağlanarak inhibe etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla peptit ve nonpeptit yapıda sentetik MMP inhibitörleri üretilmektedir. Bu inhibitörler aynı zamanda kanser tedavisi, psöriyazis, artrit, kardiyovasküler rahatsızlıklar, makula dejenerasyonu tedavilerinde denenmektedir (219).



Şekil 6: MMP enzim aktivitesinin düzenlenmesi (211)

2.2.2 MMP-3 (Stromelysin-1):

Pro-MMP-3 56 kdal büyüklüğünde latent enzimdir. NH₂ terminal ucundan 80 aminoasit ayrılır. Geriye kalan 45 kdal büyüklüğündeki kısım aktif enzimi oluşturur. Substratları, proteoglikanlar, fibronektin, prokollajen tip I, kollajen tip III, kollajen tip IV, kollajen tip IX ve laminin dir. Prokollagenaz ve progelatinaz aktivitesinde de rol alır. MMP-3 fibrinojen, plazminojen ve ürokinaz benzeri plazminojen aktivatörü benzeri fibrinolitik sistemde görev alan enzimlerin inhibisyonunu yapar (220,221,222).

MMP-3, ekstrasellüler matriks te bulunan angiogenez inhibisyonu ve hücre proliferasyon inhibisyonu yapan SPARC proteinin hidrolizini sağlar. MMP-3 laktasyon döneminde meme bezinin gelişmesini sağlamak için meme bezi stromal hücrelerinden salgılanır. MMP-3 artritlerde, kemik ve kıkırdak hastalıklarında, aterosklerozda, T lenfosit aracılı immün reaksiyonda da görev almaktadır (223,224,225).

2.2.3 MMP-8:(Kollajenaz 2)

MMP8'in (kollajenaz 2) ilk olarak nötrofillerde üretildiği saptanmıştır. Ardından endotel hücreleri, makrofaj, odontoblast, oral kanser hücreleri, dişeti fibroblastları, keratinositler, kondrositler, lökositlerde sentezlendiği keşfedilmiştir. (226,227,228). MMP-8, tip 1 kollajeni yıkmaktadır. Aynı zamanda inflamasyonda miktarı yükselmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda, bronşiektazilerde, periodontidis, melanoma, diyabetik yara iyileşmesi, baş boyun tümörleri, pulmoner yetmezlikte rol aldıkları bildirilmiştir (229,230,231,232,233,234,235,236).

MMP-8, 11 nolu kromozomun 799 pozisyonundaki fonksiyon polimorfizmleri içerir. Bu gendeki değişiklikler meme ve bronşiyal kanserin kronik dilatasyonu ile ilişkilendirilmiştir. (237,238).

2.2.4 MMP-13:(Kollajenaz 3)

MMP-13 yara iyileşmesinde interstisyel kollajenin yıkımında rol alan bir enzimdir. MMP-13 keratinosit göçünde, angiogenezde, hücre hareketliliği, granülasyon dokusu

oluşumunda, büyümesinde ve olgunlaşmasında, miyofibroblast aktivitesinde, inflamasyon ve proteoliz gibi hücre fonksiyonlarda rol almaktadır (239,240,241).

İnsan kollajenaz-3 gen organizasyonu, kromozom 11q22'de yerleşmiş diğer matriks metalloproteinazlar gibi benzerdir. MMP-13 geni 10 ekson 9 intron içerir. 12.5 kb uzunlukta yerleşmiştir. MMP-13 geni meme kansinimleri ve artrit eklem kırıkdağından eksprese edilir.

MMP-13, doku yenilenmesi, reproduksiyon ve embriyonik gelişme gibi fizyolojik olayların haricinde artrit ve metastazla ilişkilidir. Tip II kollajeni Tip I ve III'e göre daha sık parçalar. Osteoartritte eklem kırıkdağı patofizyolojisinde rol alır. MMP-13 gen mutasyonlarında metafizyal anaplazi de görülmektedir.

Ayrıca MMP-13, fibriler kollajen ve fibronektin gibi hücre dışı matriks proteinlerinin yıkılmasını sağlar. Kemik remodelinginde, ossifikasyonda, kırıkdağı parçalanmasında da rol almaktadır. Kemik kırıklarında endokondral ossifikasyonda, hücre metastazı ve invazyonunda da rol aldığı saptanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR

Çalışma öncesinde Namık Kemal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul başvurusu yapılarak onay alındı. Çalışmamızda, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2016-2017 yılları arasında karpal tünel sendromu nedeniyle opere edilecek olan, çalışma koşullarına uygun olarak seçilmiş 45 olgu prospektif olarak incelenmiştir. Hastanemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine başvuran ve ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayene ve sonrasında yapılan üst ekstremité EMG tetkiki sonrasında KTS saptanan olgular çalışma evrenini oluşturdu. Preoperatif, olgulardan ayrıntılı anamnez alınarak hastalar yaş, cinsiyet, meslek grubu, kilo, boy, alkol-sigara kullanım öyküsü, gebelik öyküsü, baskın el, hipertansiyon, diabet, romatoid artrit, hipotiroidizm, ek hastalık olup olmadığına dair bilgilere göre sınıflandırıldı. Olguların preoperatif hazırlık aşamasında, hemogram, biyokimyasal tetkikleri ve kanama pıhtılaşma değerlerine bakıldı. Tüm olgulara, preoperatif el bilek MRG görüntüleme tetkiki yapıldı. Karpal tünel içinde yer kaplayıcı tümöral kitlesi olanlar, travma sonrası kemik fraktürlerine bağlı median sinir basısı saptanan olgular, el bileğinin diğer dokularından kaynaklı tümörleri nedeniyle median sinir basısı saptanan olgular ve nüks saptanan toplam 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Daha sonra olgular operasyona alındı. Operasyon sırasında elde edilen olgulara ait patolojik materyaller Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na uygun koşullar altında teslim edildi. Patoloji Laboratuvarında olgulara ait spesmenlerden hematoksil-eozin boyalı kesitler elde edildi. MMP-3, MMP-8, MMP-13 antikolları ile immünohistokimyasal boyanma yapıldı.

3.2. MRG DEĞERLENDİRMESİ

İncelenecek MR sekansları Aksiyel yağ baskılı PD (Proton Dansite) Ağırlıklı inceleme, Aksiyel T1 Ağırlıklı inceleme olarak belirlenmiştir. PDA inceleme parametreleri; TR:2500, TE: 13, FOV: 8 cm, matrix: 512x256, kesit kalınlığı: 2 mm, gap: 0,5 mm, NEX:2 , ETL:8, BW: 14 olarak ; Aksiyel T1A inceleme parametreleri; TR:500, TE:10, FOV: 8 matrix: 512x256, kesit kalınlığı:2 mm, gap:0,5 mm, NEX:2, BW:14 olarak çekim yapılmıştır.

El MRG'si yapılan hastaların değerlendirilmesinde ise; hamat kemiğin hamulusu (kancası) seviyesinde flexor retinaculumun AP kalınlığı ölçülmüştür. Ayrıca psiform kemik seviyesinde median sinirin kalınlığında artış ve hamat kemik seviyesinde ise median sinir basısı araştırılmıştır. Diğer araştırılan bulgular, ödem veya yağlı planlarda basıya bağlı silinme, median sinir basısına bağlı olarak sinir sinyalinde PDA'da sinyal artışıdır.

3.3. CERRAHİ TEKNİK

Preoperatif değerlendirme sonrasında olgular operasyona alındı. Hastalar supin pozisyonda pozisyonlandırılıp, semptomatik elin antisepsisi batikon solüsyonu ile sağlanıp, semptomatik ekstremitelere yere paralel olacak şekilde, steril olarak mayo masasına alındı. Avuç içi üstte kalacak şekilde ele pozisyon verilip steril olarak örtüldü. FR'na yakın, Kaplan kardinal hattından başlayıp, 4. parmağın radial kenarından geçen hayali hat boyunca yapılacak longitudinal yaklaşık 1-1.5 cm'lik insizyon hattı işaretlenip, insizyon yapılacak hat boyunca lokal anestezi amaçlı, 2ampul lidokain HCL+Epinefrin HCL 2 ml, %0,9 izotonik NaCl solüsyonu ile 10 ml'ye tamamlanıp dilüe edilerek uygulandı. Sonrasında cerrahi insizyon yapıldı, cilt ve cilt altı geçildi. TKL ligaman tanınıp, cerrahi disseksiyon makası yardımı ile insize edildi. Median sinir tanınıp dekompresyon sağlandığı teyit edildi. Olguların TKL'sinden örnek amaçlı doku alındı. Kanama kontrolünün ardından cilt altı ve cilt anatomik aslına uygun, uygun suture materyalleri ile kapatıldı.

3.4. İMMÜNHİSTOKİMYASAL BOYAMA

Karpal tünel dokularına ait örneklerden MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonlarını immünhistokimyasal olarak göstermek için kesitler hazırlandı. İmmünhistokimyasal

boyamalar Leica BOND-MAX Tam Otomatik İHK/İSH (İmmunohistokimya/İnsitu Hibridizasyon) cihazında Bond Polimer Refine Detection Kit kullanılarak çalışıldı.

İmmünhistokimyasal boyamalarda MMP-3 antikorunu (Matrix Metalloproteinase 3, Rabbit Polyclonal Antibody, Novus, Novus Biologicals, Littleton, CO 80120, USA.) MMP-8 antikorunu (Matrix Metalloproteinase 8, Rabbit Polyclonal Antibody, Novus, Novus Biologicals, Littleton, CO 80120, USA.) MMP-13 antikorunu (Matrix Metalloproteinase 13 Mouse Monoclonal Antibody, Novus, Novus Biologicals, Littleton, CO 80120, USA.) kullanıldı.

Seçilen parafin bloklardan elde edilen 4 µm lik kesitler önceden poly-Llysin ile kaplanmış lamlara alındı. Kesitler 47 °C 'de ısıda 12 saat etüvde bekletildikten sonra Leica Bond-Max immunohistokimya otomatik makinesinde sırayla aşağıdaki solüsyonlardan geçirildi.

- 1- Bond Dewax Solution - 72 °C
- 2- Bond Dewax solution - 72 °C
- 3- Bond Dewax solution - 0
- 4- Alcohol - 0
- 5- Alcohol - 0
- 6- Alcohol - 0
- 7- Bond Wash solution - 0
- 8- Bond Wash solution - 0
- 9- Bond Wash solution - 5
- 10- Bond ER solution 1 - 0
- 11- Bond ER solution 1 - 0
- 12- Bond ER solution 1 - 20 -100 °C
- 13- Bond ER solution 1 - 12
- 14- Bond Wash solution - 0 - 35 °C
- 15- Bond Wash solution - 0 - 35 °C
- 16- Bond Wash solution - 0 - 35 °C
- 17- Bond Wash solution - 3
- 18- Peroxide Block - 10
- 19- Bond Wash solution - 0
- 20- Bond Wash solution - 1
- 21- Bond Wash solution - 1
- 22- Bond Wash solution - 0

- 23- Polymer HRP for Rabbit and Mouse Primary Antybodies, - 30
- 24- Bond Wash solution – 0
- 25- Bond Wash solution - 1
- 26- Bond Wash solution – 1
- 27- Bond Wash solution – 0
- 28- Post primary - 8
- 29- Bond Wash solution - 0
- 30- Bond Wash solution - 1
- 31- Bond Wash solution - 1
- 32- Bond Wash solution - 0
- 33- Polymer - 8
- 34- Bond Wash solution - 0
- 35- Bond Wash solution - 1
- 36- Deionized Water - 1
- 37- Deionized Water – 0
- 38- Mixed DAB Refine - 0
- 39- Mixed DAB Refine - 8
- 40- Deionized Water - 0
- 41- Deionized Water - 1
- 42- Deionized Water – 1
- 43- Deionized Water - 0
- 44- Hemotoxylin - 10
- 45- Deionized Water - 0
- 46- Bond Wash solution - 0
- 47- Deionized Water - 0
- 48- Deionized Water - 0

İmmunhistokimyasal boyama cihazındaki işlem tamamlandıktan sonra lamlar kurutuldu ve entellan (Aqueus-mount, ScyTek Laboratories, Utah, A.B.D.) ile kapatıldı.

3.5. BOYANMA DERECELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

3.5.1. MMP-3

Tüm olguların immünohistokimyasal boyanma düzeyi ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme; tüm alanlar x400'lük büyütmede taranarak yapıldı. Boyanma paterni gösteren olguların tümünde, diffüz hafif-orta düzeyde boyanma saptanması nedeni ile, bu olgular boyanma paterni pozitif olarak değerlendirildi. Hiç boyanma göstermeyen olgularda ise boyanma paterni negatif olarak gruplandırıldı.

3.5.2. MMP-8

Tüm olguların immünohistokimyasal boyanma düzeyi ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme; tüm alanlar x400'lük büyütmede taranarak yapıldı. Boyanma paterni gösteren olguların tümünde, diffüz hafif-orta düzeyde boyanma saptanması nedeni ile, bu olgular boyanma paterni pozitif olarak değerlendirildi. Hiç boyanma göstermeyen olgularda ise boyanma paterni negatif olarak gruplandırıldı.

3.5.3.MMP-13

Tüm olguların immünohistokimyasal boyanma düzeyi ayrı ayrı değerlendirildi. Bu değerlendirme; tüm alanlar x400'lük büyütmede taranarak yapıldı. Boyanma paterni gösteren olguların tümünde, diffüz hafif-orta düzeyde boyanma saptanması nedeni ile, bu olgular boyanma paterni pozitif olarak değerlendirildi. Hiç boyanma göstermeyen olgularda ise boyanma paterni negatif olarak gruplandırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, medyan, sıklık, oran) yanısıra gruptaki olgu sayısı sebebiyle normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact test ve Fisher –Freeman Halton test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5. BULGULAR

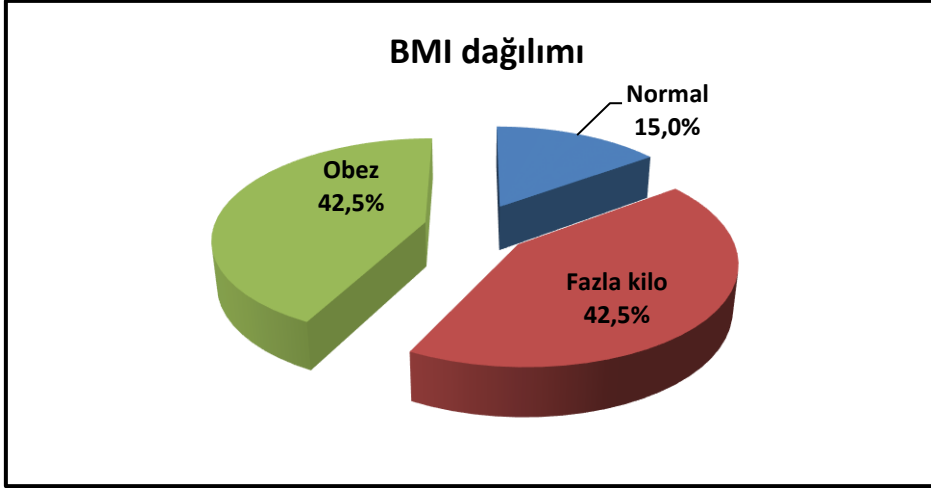
Çalışma 2016-2017 yılları arasında Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, karpal tünel sendromu tanısı ile opere edilmiş, çalışma parametrelerine uygun 40 olgu ile yapılmıştır.

Olguların yaşları 31 ile 81 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $55,6 \pm 11,38$ yıldır. Olguların %95'i (n=38) kadın, %5'i (n=2) erkektir.

Tablo 2: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Yaş (yıl)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	31-81 (57,5)
	<i>Ort±Ss</i>	55,60±11,38
Cinsiyet; n (%)	Kadın	38 (95,0)
	Erkek	2 (5,0)
Boy (cm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	142-175 (160)
	<i>Ort±Ss</i>	160,33±7,50
Kilo (kg)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	50-120 (75,5)
	<i>Ort±Ss</i>	77,55±14,40
BMI (kg/cm²)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	20,08-46,88 (29,55)
	<i>Ort±Ss</i>	30,24±5,79
	Normal	6 (15,0)
	Fazla kilo	17 (42,5)
	Obez	17 (42,5)
Meslek; n (%)	Ev hanım	22 (55,0)
	İşçi	9 (22,5)
	Çiftçi	2 (5,0)
	Emekli	2 (5,0)
	Diğer	5 (12,5)
Ek hastalık; n (%)	Yok	24 (60,0)
	Var	16 (40,0)
	DM	8 (20,0)
	HT	9 (22,5)
	Romatizma	7 (17,5)
	Hipotriroidi	2 (5,0)
Gebelik sayısı	Yok	4 (10,0)
	1- 2 gebelik	13 (32,5)
	3- 4 gebelik	12 (30,0)
	≥5 gebelik	11 (27,5)

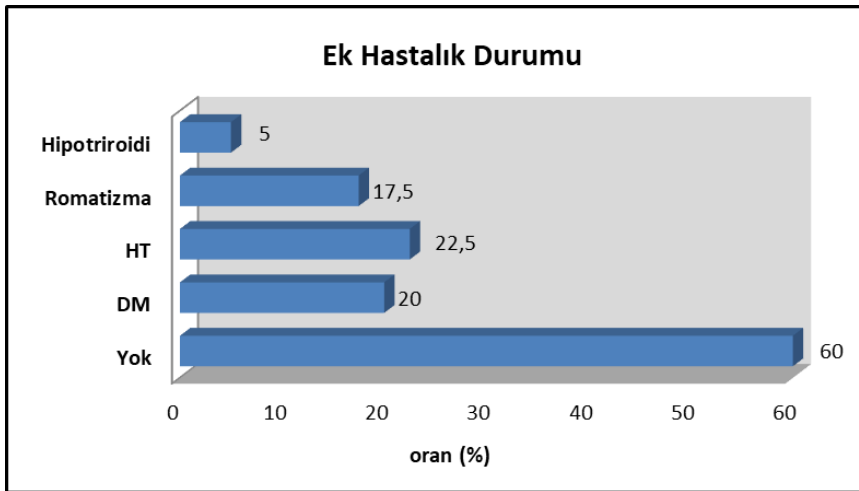
Preoperatif değerlendirmede hastaların yapılan boy ölçümleri sonucu, olguların boyları 142 cm ile 175 cm arasında değişmekte olup, ortalama 160,33±7,50 cm olarak ölçüldü. Hastaların preoperatif kilo ölçümleri sonucu, olguların ağırlıkları 50 kg ile 120 kg arasında değişmekte olup, ortalama ağırlıkları ise 77,55±14,40 kg idi. BMI ölçümlerinde ise BMI'leri 20,08 kg/cm² ile 46,88 kg/cm² arasında değişmekte olup, ortalaması ise 30,24±5,79 kg/cm² saptanmıştır. Olguların %15'i normal; %52,5'si fazla kilolu ve %32,5'i ise obez olarak saptanmıştır.



Şekil 7: Olguların BMI dağılımları

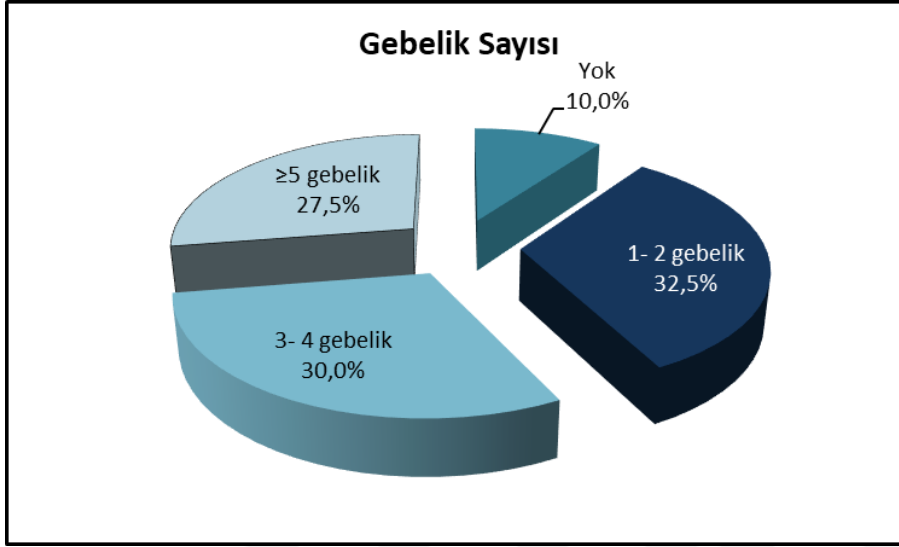
Meslek gruplarına bakıldığında, olguların %55,0'i (n=22) ev hanımı, %22,5'i (n=9) işçi, %5,0'i (n=2) çiftçi, %5,0'i (n=2) emekli ve %12,5'i (n=5) diğer meslek gruplarında yer almaktadır.

Hastaların özgeçmişleri incelendiğinde, çalışma grubunun %60'ında (n=24) ek hastalık görülürken; %40'ında (n=16) görülmemektedir. KTS'ye eşlik eden hastalıklar incelendiğinde ise, DM olguların %20'sinde; HT %22,5'inde; Romatizma %17,5'inde ve hipotiroidi %5'inde saptanmıştır.



Şekil 8: Ek Hastalıklara Göre Dağılımlar

Gebelik sayısı KTS ilişkisi incelendiğinde; kadın olgularda gebelik sayısı, 1 ile 9 arasında değişmekte olup, gebeliği olmayanların oranı %10 (n=4) saptanırken; olguların %32,5'inin (n=13) 1-2 gebeliği, %30'unun (n=12) 3-4 gebeliği, %27,5'inin (n=11) beş ve daha çok sayıda gebeliği olduğu gözlenmiştir.



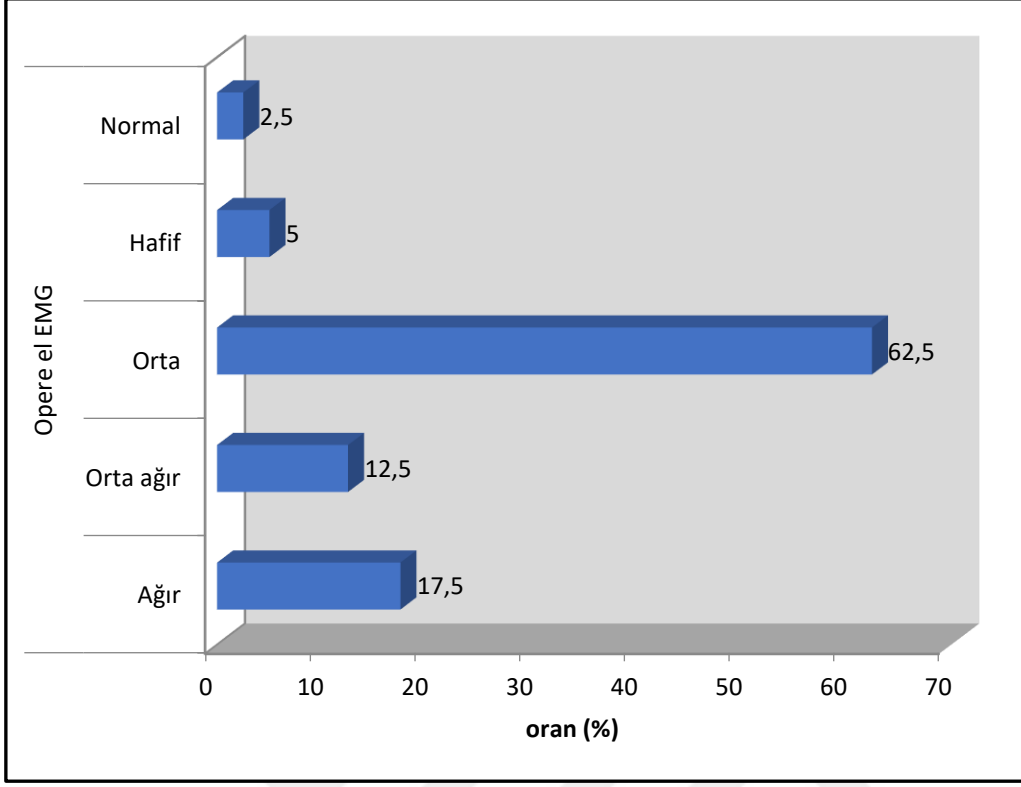
Şekil 9: KTS olgularında gebelik sayılarına göre hasta dağılımı

Olguların el bileği MRG tetkikleri değerlendirildiğinde, karpal tünel alanlarının 137 mm^2 ile 280 mm^2 arasında değişmekte olup, ortalama değerleri $203,55 \pm 28,18 \text{ mm}^2$ olarak saptanırken, medyan değerinin 204 mm^2 bulundu. Transvers karpal ligaman kalınlıkları ise $0,7 \text{ mm}$ ile $1,3 \text{ mm}$ arasında değişmekte olup ortalaması $0,96 \pm 0,14 \text{ mm}$, medyan değeri ise 1 mm olarak görüldü. Ayrıca olguların %97,5'nin baskın el olarak sağ elini kullanmakta olduğu saptandı.

Tablo 3: KTS olgularının, MRG ve EMG tetkiklerinin değerlendirilmesine göre dağılımı

Karpal tünel alanı (mm^2)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	137-280 (204)
	<i>Ort±Ss</i>	203,55±28,18
Transfer ligmanın kalınlığı (mm)	<i>Min-Mak (Medyan)</i>	0,7-1,3 (1)
	<i>Ort±Ss</i>	0,96±0,14
Baskın el; n (%)	Sağ el	39 (97,5)
	Sol el	1 (2,5)
Opere el EMG; n (%)	Ağır	7 (17,5)
	Orta ağır	5 (12,5)
	Orta	25 (62,5)
	Hafif	2 (5,0)
	Normal	1 (2,5)
Sağlam el EMG; n (%)	Ağır	4 (10,0)
	Orta ağır	1 (2,5)
	Orta	25 (62,5)
	Hafif	2 (5,0)
	Normal	1 (2,5)
	Bilinmiyor	7 (17,5)

Operasyon geçiren elin EMG sonuçları incelendiğinde; ağır KTS olan %17,5 olgu, orta-ağır KTS olan %12,5; orta düzeyde KTS olan %62,5 olgu, hafif % 5 ve normal olan %2,5 olgu olduğu görüldü.



Şekil 4: Opere edilen elin EMG sonuçlarının dağılımı

Hastaların MMP boyanma paternleri değerlendirildiğinde; tüm olguların %67,5'inde (n=27) MMP-3 boyanma paterni pozitif olarak saptanırken; hastaların %60'ında (n=24) MMP-8 boyanma paterni pozitif bulunmuştur. Bu oranın MMP-13'de ise %75 (n=30) oranında olduğu saptanmıştır.

MMP boyanması hiç olmayan %15 olgu vardır, tek boyanma olan %15 olgu; iki boyanma olan %17,5 olgu ve üç boyanma olan %52,5 olgu saptanmıştır.

Tablo 4: KTS hastalarında MMP boyanma ölçümleri dağılımı

	Boyanma (+); n(%)	Boyanma (-); n(%)
MMP3	28 (68,3)	13 (31,7)
MMP 8	27 (65,9)	14 (34,1)
MMP 13	31 (75,6)	10 (24,4)
Boyanma yok	6 (15,0)	
Bir marker ile boyanma	6 (15,0)	
İki marker ile boyanma	7 (17,5)	
Üç marker ile boyanma	21 (52,5)	

MMP-3 boyanmasına göre;

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, MRG tetki sonucunda karpal tünel alan ölçümleri, MMP boyanma saptananlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Transfer karpal ligamentin kalınlık ölçümleri ile MMP III boyanma paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 5: MMP-3 için değerlendirmeler

	<i>n</i>	MMP III		p
		Boyanma yok <i>13</i>	Boyanma var <i>27</i>	
Karpal tünel alanı (mm ²)	Mn-mak (medyan)	137-238 (197,9)	168-280 (209)	^a 0,126
	ort+SD	191,81±30,23	209,21±25,85	
Transfer ligamanın kalınlığı (mm)	Mn-mak (medyan)	0,7-1,2 (1)	0,7-1,3 (1)	^a 0,595
	ort+SD	0,97±0,14	0,95±0,15	
Gebelik sayısı; <i>n</i> (%)	Yok	3 (75,0)	1 (25,0)	^b 0,002**
	1- 2 gebelik	8 (61,5)	5 (38,5)	
	3- 4 gebelik	1 (8,3)	11 (91,7)	
	≥5 gebelik	1 (9,1)	10 (90,9)	
BMI; <i>n</i> (%)	Normal	2 (33,3)	4 (66,7)	^b 0,234
	Fazla kilo	8 (47,1)	9 (52,9)	
	Obez	3 (17,6)	14 (82,4)	
DM; <i>n</i> (%)	Yok	10 (31,3)	22 (68,8)	^c 1,000
	Var	3 (37,5)	5 (62,5)	
HT; <i>n</i> (%)	Yok	12 (38,7)	19 (61,3)	^c 0,226
	Var	1 (11,1)	8 (88,9)	
RA; <i>n</i> (%)	Yok	11 (33,3)	22 (66,7)	^c 1,000
	Var	2 (28,6)	5 (71,4)	
Hipotiroidi; <i>n</i> (%)	Yok	12 (31,6)	26 (68,4)	^c 1,000
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)	
Opere el EMG; <i>n</i> (%)	Ağır	2 (28,6)	5 (71,4)	^b 0,290
	Orta ağır	0	5 (100)	
	Orta	9 (36,0)	16 (64,0)	
	Hafif	1 (50,0)	1 (50,0)	
	Normal	1 (100)	0	

^aMann Whitney U test

^bFisher Freeman Halton test

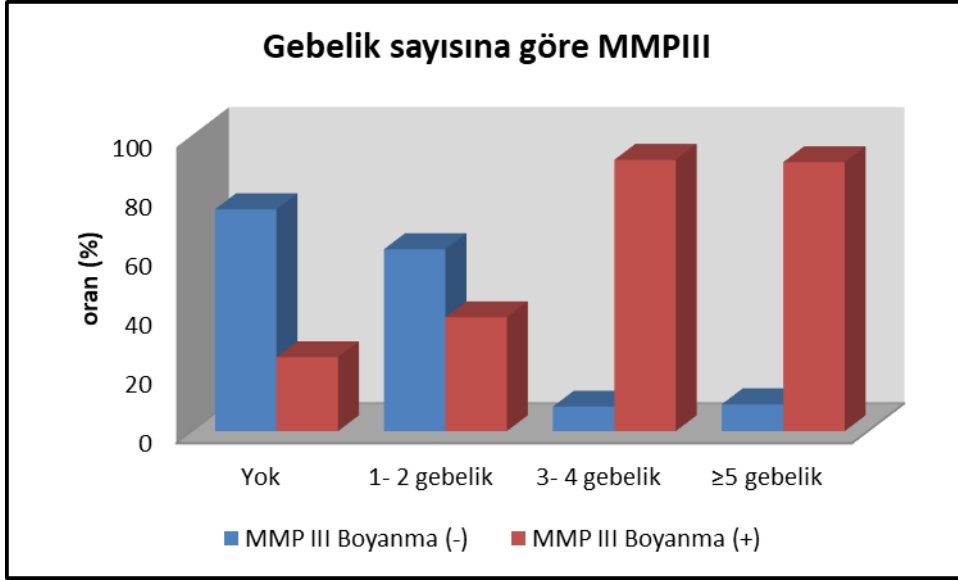
^cFisher's exact test

***p*<0,01

Gebelik sayısı ile MMP-3 boyanma skorları arasında anlamlı ilişki vardır (*p*<0,01). Gebelik sayısı 3 ve üzerinde olanlarda MMP-3 boyanma pozitifliği oranları anlamlı düzeyde yüksektir.

BMI, DM, HT, RA ve hipotiroidi görülme oranları ile MMP-3 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (*p*>0,05). Opere el, EMG sonuçları ile

MMP-3 boyanma pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



şekil 5: Gebelik sayısına göre MMP-3 boyanma ölümlerinin dağılımı

MMP-8 boyanmasına göre;

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, MRG tetki sonucunda karpal tünel alan lmleri, MMP-8 boyanma saptananlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Transfer karpal ligamentin kalınlık ölümleri ile MMP-8 boyanma paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6: MMP-8 için değerlendirmeler

		MMP VIII		p
		Boyanma yok	Boyanma var	
n		14	26	
Karpal tünel alanı (mm ²)	Min-mak (medyan)	137-238 (197,3)	165-280 (210,5)	^a 0,165
	ort+SD	193,75±29,93	208,84±26,29	
Transfer ligamanının kalınlığı (mm)	Min-mak (medyan)	0,7-1,3 (0,9)	0,7-1,2 (1)	^a 0,706
	ort+SD	0,95±0,15	0,96±0,14	
Gebelik sayısı; <i>n</i> (%)	Yok	3 (75,0)	1 (25,0)	^b 0,027*
	1- 2 gebelik	7 (53,8)	6 (46,2)	
	3- 4 gebelik	1 (8,3)	11 (91,7)	
	≥5 gebelik	3 (27,3)	8 (72,7)	
BMI; <i>n</i> (%)	Normal	2 (33,3)	4 (66,7)	^b 0,093
	Fazla kilo	9 (52,9)	8 (47,1)	
	Obez	3 (17,6)	14 (82,4)	
DM; <i>n</i> (%)	Yok	12 (37,5)	20 (62,5)	^c 0,689
	Var	2 (25,0)	6 (75,0)	
HT; <i>n</i> (%)	Yok	12 (38,7)	19 (61,3)	^c 0,453
	Var	2 (22,2)	7 (77,8)	
RA; <i>n</i> (%)	Yok	12 (36,4)	21 (63,6)	^c 1,000
	Var	2 (28,6)	5 (71,4)	
Hipotiroidi; <i>n</i> (%)	Yok	12 (31,6)	26 (68,4)	^c 0,117
	Var	2 (100,0)	0	
Opere el EMG; <i>n</i> (%)	Ağır	2 (28,6)	5 (71,4)	^b 0,706
	Orta ağır	1 (20,0)	4 (80,0)	
	Orta	9 (36,0)	16 (64,0)	
	Hafif	1 (50,0)	1 (50,0)	
	Normal	1 (100)	0	

^aMann Whitney U test

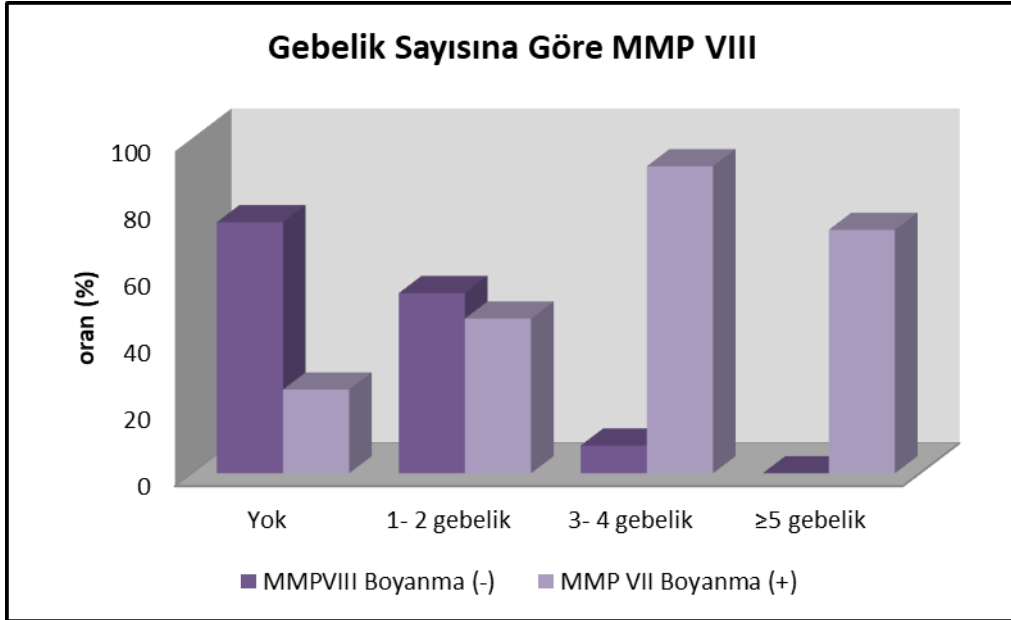
^bFisher Freeman Halton test

^cFisher's exact test

*p<0,05

Gebelik sayısı ile MMP-8 boyanma skorları arasında anlamlı ilişki vardır (p<0,01). Gebelik sayısı 3 ve üzerinde olanlarda MMP-8 boyanma pozitifliği oranları anlamlı düzeyde yüksektir.

BMI, DM, HT, RA ve hipotiroidi görülme oranları ile MMP-8 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Opere el EMG sonuçları ile MMP-8 boyanma pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 6: Gebelik sayısına göre MMP-8 boyanma ölçümlerinin dağılımı

MMP-13 boyanmasına göre;

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, MRG tetkiki sonucunda karpal tünel alan ölçümleri, MMP-13 boyanma saptananlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Transfer karpal ligamentin kalınlık ölçümleri ile MMP-13 boyanma paterni arasındaki ilişki istatistiksel olarak farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

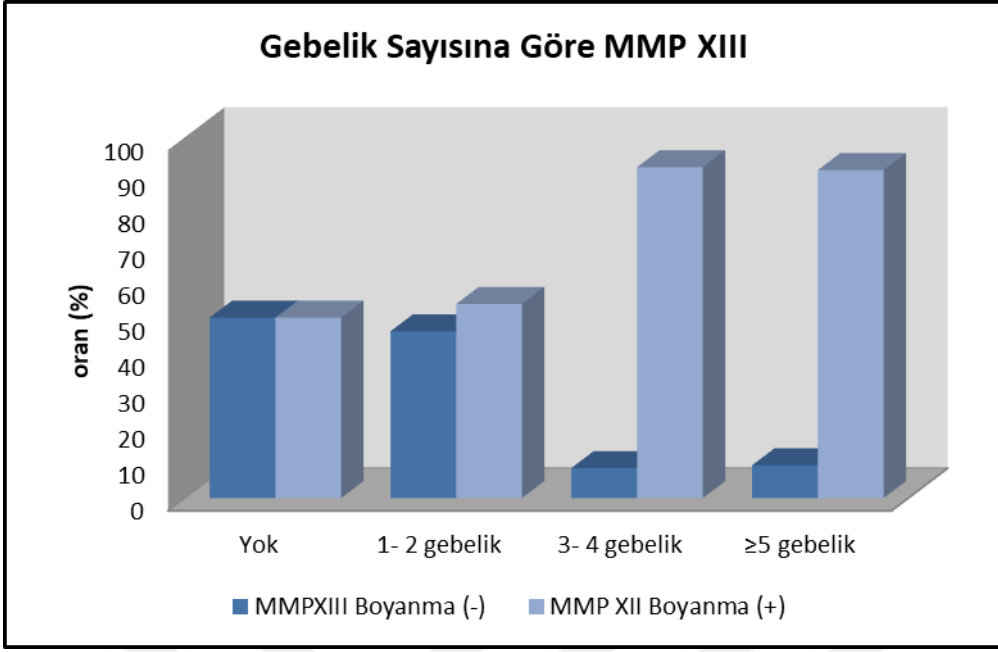
DM, HT, RA ve hipotiroidi görülme oranları ile MMP-13 boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Opere el EMG sonuçları ile MMP-13 boyanma pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7: MMP-13 için değerlendirmeler

		MMP XIII		p
		Boyanma yok	Boyanma var	
n		10	30	
Karpal tünel alanı (mm ²)	Min-mak (medyan)	150-234 (200,3)	137-280 (207)	^a 0,542
	ort+SD	198,76±24,17	205,15±29,61	
Transfer ligmanın kalınlığı (mm)	Min-mak (medyan)	0,7-1,1 (0,9)	0,7-1,3 (1)	^a 0,110
	ort+SD	0,89±0,13	0,98±0,14	
Gebelik sayısı; <i>n</i> (%)	Yok	2 (50,0)	2 (50,0)	^b 0,050*
	1- 2 gebelik	6 (46,2)	7 (53,8)	
	3- 4 gebelik	1 (8,3)	11 (91,7)	
	≥5 gebelik	1 (9,1)	10 (90,9)	
BMI; <i>n</i> (%)	Normal	1 (16,7)	5 (83,3)	^b 0,015*
	Fazla kilo	8 (47,1)	9 (52,9)	
	Obez	1 (5,9)	16 (94,1)	
DM; <i>n</i> (%)	Yok	8 (25,0)	24 (75,0)	^c 1,000
	Var	2 (25,0)	6 (75,0)	
HT; <i>n</i> (%)	Yok	9 (29,0)	22 (71,0)	^c 0,404
	Var	1 (11,1)	8 (88,9)	
RA; <i>n</i> (%)	Yok	10 (30,3)	23 (69,7)	^c 1,000
	Var	0	7 (100)	
Hipotriroidi; <i>n</i> (%)	Yok	10 (26,3)	28 (73,7)	^c 1,000
	Var	0	2 (100,0)	
Opere el EMG; <i>n</i> (%)	Ağır	2 (28,6)	5 (71,4)	^b 0,246
	Orta ağır	0	5 (100)	
	Orta	6 (24,0)	19 (76,0)	
	Hafif	1 (50,0)	1 (50,0)	
	Normal	1 (100)	0	

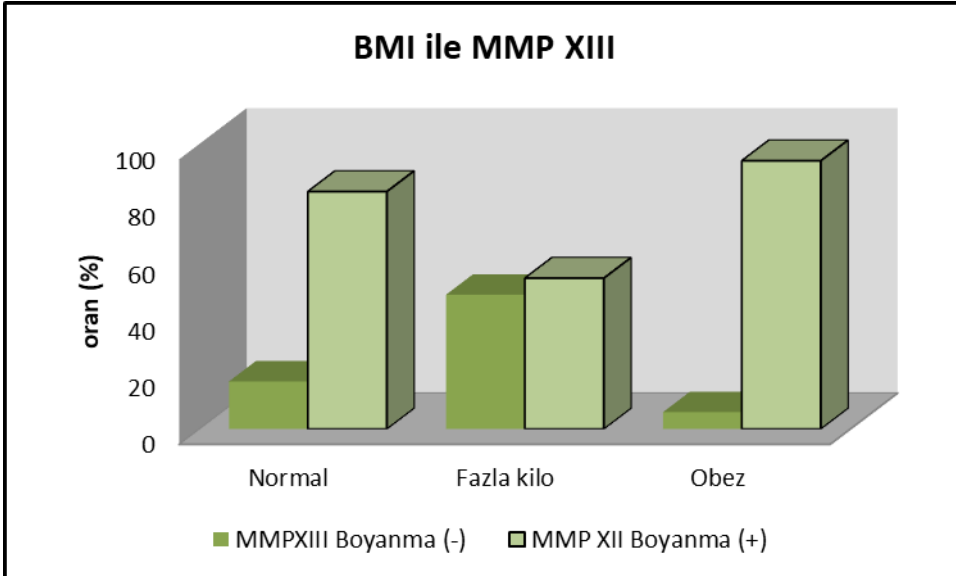
^aMann Whitney U test^bFisher Freeman Halton test^cFisher's exact test***p*<0,01

Gebelik sayısı ile MMP-13 boyanma skorları arasında anlamlı ilişki vardır (*p*<0,01). Gebelik sayısı 3 ve üzerinde olanlarda MMP-13 boyanma pozitifliği oranları anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 7: Gebelik sayısına göre MMP-13 boyanma ölçümlerinin dağılımı

BMI düzeyleri ile MMP-13 boyanma pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardır ($p < 0,05$). Obez olgularda MMP-13 boyanma oranları anlamlı düzeyde yüksektir.



Şekil 8: BMI sınıflamasına göre MMP-13 ölçümlerinin dağılımı

MMP boyanma paternlerine göre, opere el EMG sonuçları ile MMP ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Boyanma olmayan olgularda; EMG sonucu %66,6'sında orta; %16,7'inde hafif ve %16,7'sinde normal olarak saptanmıştır. Birinde boyanma saptananlarda %50'sinde ağır, %50'sinde orta düzeyde saptanmıştır. İkisinde boyanma olan grupta %14,3'ünde orta-ağır iken, %85,7'sinde orta düzeyde saptanmıştır. Üçünde boyanma olanlarda EMG sonuçları incelendiğinde ağır oranı %19; orta ağır %19; orta %57,2 ve %4,8'inde hafif olarak saptanmıştır.

Tablo 8: MMP boyanmaları ile EMG sonuçları arasındaki ilişki

		MMP Boyanma				p
		Boyanma yok	Birinde boyanma	İkisinde boyanma	Üçünde boyanma	
n		5	5	7	21	
Opere el EMG; <i>n (%)</i>	Ağır	0 (0)	3 (50)	0 (0)	4 (19)	^b 0,229
	Orta ağır	0 (0)	0 (0)	1 (14,3)	4 (19)	
	Orta	4 (66,6)	3 (50)	6 (85,7)	12 (57,2)	
	Hafif	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	1 (4,8)	
	Normal	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

^bFisher Freeman Halton test

6. TARTIŞMA

KTS, toplumlarda en sık görülen periferik tuzak nöropati tipidir. Tüm periferik tuzak nöropatilerin %90'lık kısmını KTS oluşturmaktadır (242). Genel popülasyonda görülme sıklığı %0,1-0,5 arasındadır. Karpal tünel sendromu gelişimi ile cinsiyet arasında ilişki mevcuttur. Cinsiyet ile KTS ilişkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Giersiepen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; kadınlarda, erkeklerden 3 kat fazla olduğu saptanmıştır (243). Aynı çalışmanın verilerinde, KTS' nin kadınlarda 100.000 'de 149, erkeklerde 100.000'de 52 olduğu görülmüş. Yapılan başka bir prevelans çalışmasında ise KTS prevalansı kadınlarda %3-3,4 erkeklerde ise %0,6-2,7 olarak saptanmıştır (171,244). Çeliker ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, KTS prevalansı kadınlarda %9,2 iken erkeklerde %0,6 olarak bildirilmiştir (245). Bizim çalışmamızda da literatüle uyumlu olarak olguların %95'inin (n=38) kadın, %5'inin (n=2) erkek olduğu görüldü.

Literatür incelendiğinde, karpal tünel sendromu ile yaş arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışmaya rastlanmaktadır. KTS, ensık 3. ve 5. dekatlar arasında görülür. İnsidans erkeklerde yaşla artış gösterirken, kadınlarda menapozla birlikte artış gösterir (171,244). Açık göz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, karpal tünel sendromunun 40 yaş ve üzeri kadınlarda, daha genç kadın popülasyona nazaran daha fazla görüldüğünü saptamışlardır (246,247,248). Diğer bir çalışmada ise Hafız ve ark. KTS'li olgulardan oluşan serilerinde, hastaların yaş ortalamasını 51.9 ± 7.69 olarak bulmuş ve bu olguların %90'ının kadın olduğu saptanmışlardır (249). Bizim çalışmamızda ise olguların yaşları 31 ile 81 yıl arasında değişmekte olup, yaş ortalaması ise $55,6 \pm 11,38$ olarak saptandı.

ABD'de her yıl KTS nedeni sağlık kurumlarına başvurup cerrahi yapılan olgu sayısı yaklaşık 460.000 olup, senelik bu cerrahilerin ülke ekonomisine maliyeti iki milyar dolar civarında saptanmıştır (250). Toplumlarda oldukça sık karşılaşılan patolojiler arasında olması nedeni ile KTS ile ilgili oldukça fazla sayıda etyolojik çalışma yapılmıştır. Tüm bu araştırmalara rağmen, KTS olguların yaklaşık %50'lik kısmında altta yatan herhangi bir predispozan faktör bulunamamıştır yani idiyopatiktir (251). Yapılan etyolojik araştırmalar incelendiğinde, özellikle karpal tünel sendromu ile bazı meslek grupları arasında yüksek oranlarda ilişki olduğu saptanmıştır. Genel olarak travmaya uzun süreli el bileği mikrotravmalarına maruz kalan kişilerde, sürekli tekrarlayıcı el bileği hareketi gerektiren işlerde çalışanlarda ve ince el becerisi gerektiren işlerde istihdam olan kişilerde KTS insidansının diğer meslekler ile uğraşanlara göre daha fazla olduğu görülmektedir. Örneğin marangozlarda, daktilo veya bilgisayar kullanıcılarında, titreşimli el aletlerinin kullananlarda, öğretmenlerde, sekreterlerde, ev hanımların KTS insidansı daha fazla oranda görülmektedir (252,253,254). Ülkemizde 21 hasta üzerinden yapılan ve meslek grupları ile KTS arasındaki ilişiyi araştıran çalışmada, hastaların 15'i ev hanımı, 1'i kasap, 1'i terzi ,1'i garson olarak tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak ise ülkemizde çalışmayan kadın yani ev hanımı oranın fazla olduğu ileri sürülmüştür (255). Yine lkemizde yapılan diğer bir çalışmada ise; KTS saptanan olguların, 33' ev hanımı, 3' temizlik personeli, 1'i hemşire olarak bulunmuştur (256). Ülkemizde yapılan birçok çalışma, bu çalışmalardaki oranları desteklemektedir. Bizim alışmamızda ise olguların preoperatif değerlendirmesinde, KTS ile meslek grupları arasında ilişki incelenmiştir. Çalışmamızda ise Türkiye'de yapılan çalışmalara paralel olarak, hastalarımızın %55,0'i (n=22) ev hanımı idi. İkinci sırada %22,5 (n=9) ile işçiler gelmekteydi. Daha nadir oranda diğer meslek gruplarına rastalandı.

KTS hastalarının %55'inde ellerde bilateral tutulum görülmektedir. Bilateral tutulum görülen olgularda, ilk olarak dominant el tutulumu görülürken, klinik bulgular yine dominant elde daha şiddetlidir. Unilateral olgularda ise genellikle dominant el tutulmaktadır (257,258,259). Arđalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %95 bilateral tutulum saptanmış, unilateral tutulum görülen olgularda ise genellikle dominant el tutulumu görülmüşlerdir (260). Bilge ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise bilateral el tutulumu olguların %73'ünde saptanmıştır (256). Aynı çalışmada, unilateral olgularda dominant ve non dominant el tutulumu eşit saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise literatürle uyumlu olarak olguların

%80'inde bilateral tutulum mevcuttu. Ayrıca hastaların 39'unda dominant el sağ 1'inde ise sol eldi.

Obezite ile KTS gelişimi arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalarda mevcuttur. Literatür incelendiğinde, vücut kitle indeksi ile karpal tünel sendromu arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, sağ üst ekstremitelerde median ve ulnar sinir motor ve duysal ileti çalışmaları yapılmış 949 hastanın 261'inde median sinir nöropatisi olduğu, bunların içinde obez olanlarda (BMI>29), zayıf olanlara (BMI<20) oranla KTS görülme sıklığının 2.5 kat fazla olduğu saptanmıştır (261). Aynı çalışmada, obez kadınların %43'ünde, obez erkeklerin %32'sinde ve zayıf kadınların %21'inde KTS saptanırken, zayıf erkeklerin ise hiçbirinde KTS görülmemiştir. KTS'li 35 olgu üzerinde Taşpınar ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, BMI ortalaması 31.1 saptanmış. Bu çalışmada, BMI>29 olanların oranı %68,57 bulunmuştur. BMI<20 olanda ise KTS' rastlanamamıştır (262). Bilge ve arkadaşlarının 40 KTS olgusu üzerinde yaptığı çalışmada ise, ortalama BMI 31(±5,5) bulunmuştur. Bu çalışmada, BMI>9 olguların oranı %56,8 iken BMI<20 olguların oranı %2,7 olarak gözlenmiştir (263). Bizim çalışmamızda boy ölçümleri sonucu, olguların boyları 142 cm ile 175 cm arasında değişmekte olup, ortalama 160,33±7,50 cm olarak ölçüldü. Boy ile KTS varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. Araştırmamızda hastaların preoperatif kilo ölçümlerine bakıldı. Olguların ağırlıkları 50 kg ile 120 kg arasında değişmekte olup, ortalama ağırlıkları ise 77,55±14,40 kg saptandı. Ayrıca hastaların BMI ölçümlerinde ise BMI'leri 20,08 kg/cm² ile 46,88 kg/cm² arasında değişmekte olup, ortalaması ise 30,24±5,79 kg/cm² olduğu görüldü. Olguların %15'i normal; %52,5'si fazla kilolu ve %32,5'i ise obez olarak saptanmıştır. Çalışmamızda KTS ile BMI ve obezite arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasada, olgularımızın %85'nin kilolu ya da obez oluşu ve BMI'lerinin yüksek oluşu dikkat çekiciydi. Bu bize obezite ile KTS arasında ilişki olabileceğini düşündürdü.

Karpal tünel sendromu ile gebelik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde, gebelerde KTS insidansının %1 ile %50 arasında olduğunu saptamış araştırmalara rastlanılmaktadır (264,265). Araştırmaların çoğunda, gebelerde KTS insidansındaki artış hormonal değişikliklerle bağlanmaktadır (266). Ayrıca bu araştırmalar, KTS'li gebelerde ağrı, uyuşma, gece semptomları olmasına karşın, tenar atrofi, median sinirde hipoestezi gibi geç dönem bulgularının olmadığını ileri sürmektedir. Bizim çalışmamızda olguların hiçbirinde gebelik yoktu. Fakat gebelik öyküleri incelendiğinde, kadın olgularda

gebelik sayısının, 1 ile 9 arasında değişmekte olup, olguların %32,5'inin (n=13) 1-2 gebeliği, %30'unun (n=12) 3-4 gebeliği, %27,5'inin (n=11) beş ve daha çok sayıda gebeliği olduğu görüldü. Özellikle 3 veya daha fazla gebeliği olanların oranının fazla olması, gebelik sayısı ile KTS arasında ilişki olabileceğini düşündürdü.

KTS ile DM arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar arasında, Gamsted ve arkadaşlarının 100 diyabetik vaka üzerinden yaptıkları çalışmada, hastaların %20'sinde KTS, dupuytren kontraktürü, fleksör tenosinovit ve ROM kısıtlılığı olduğunu saptamışlardır ve bu çalışmada el anomalileri ile DM arasında kuvvetli ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (267). Ancak, el anomalileri ile DM'nin metabolik kontrolü ve DM komplikasyonları arasında ilişki saptamamışlardır. Ayrıca aynı çalışma sonucunda, DM süresi ile el anomali prevalansının arttığını göstermişlerdir. Comi ve arkadaşları 401 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise, 45 olguda KTS, 168 hastada periferik nöropati saptamışlardır. DM'e bağlı KTS ile ilişkili en önemli risk faktörleri olarak kadın cinsiyet, ileri yaş ve nöropati olduğu kanısına varmışlardır. Aynı çalışmada polinöropatinin diyabet süresi ile ilişkili olduğu, KTS ile diyabet süresinin ise ilişkili olmadığını saptamışlardır (268). Nas ve arkadaşlarının çalışmasında, olgular Tıp II DM ve romatizmal hastalığı olanlar, sadece romatizmal rahatsızlığı olanlar ve hiçbiri olmayan sağlıklı vakalar şeklinde gruplara ayrılmış, bu gruplar içerisinde, KTS görülme sıklığını sırasıyla; % 7-14, % 1-2, % 0 olarak bulmuşlardır (269). İstatiksel olarak aradaki farkın anlamlı olduğunu görmüşlerdir. Diyabet süresi ile KTS arasındaki ilişkinin ise anlamsız olduğunu bildirmişlerdir. Bizim yaptığımız çalışmada ise olgularımızın sadece %20'sinde DM saptandı. Bu literatür ile uyumlu idi.

Yine endokrinopatilerden olan tiroit bezi hastalıkları KTS'nin etyolojisinde önemli rol oynamaktadır. El-Salem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tiroid bezi bozukluklarında ensık karşılaşılan nöromuskuler patolojinin, KTS olduğu belirtilmiştir (270). Yapılan çalışmalarda, hipotiroidi'ye bağlı demyelinizasyon ve aksonal hasarın olabileceği vurgulanırken, hipertiroidi'de ise nöropatinin daha seyrek ve subklinik olduğu görüldüğü ileri sürülmüştür (271,272,273). Tirotoksik hastalarda görülen kilo kaybı, infiltratif dermopati, güçsüzlük, tendonlarda mukopolisakkarit birikimi, salgılanan hormonların aksonal fonksiyona etkisi mononöropatiye etki etmektedir (272,274). Keçeci ve arkadaşlarının 40 hipotiroidili olgu üzerinde yaptıkları araştırmada, olgulara hormon replasman tedavisi uygulamış, hormon replasman tedavi verilmeden önce KTS görülme sıklığı %37,5 iken verildikten sonra bu oranı

%5 olarak saptamışlardır (271). Miksödem olan olgular üzerinde Frymoyer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise hormon replasman tedavisiyle KTS bulgularının azaldığı gözlemlenmiştir (275). Cerrahi tedavi uygulanan 761 olgu üzerinde Solomon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipotiroidinin hastaların cerrahi olma riskini %70 arttırdığı gözlenmiştir. Hormon replasman tedavisinin bu sonucu değiştirmedığı ileri sürülmüş ve hipertiroidi ile KTS arasında ilişki bulunmadığını saptamışlardır (276). Çakır ve arkadaşları 23 hipotiroidili hastanın 7'sinde KTS saptarken, 10 subklinik hipotiroidili hastada KTS gözlemlenmiştir (272). Yapılan bir diğer çalışmada ise, 27 subklinik hipotiroidili hastada periferik nöropati açısından elektrofizyolojik test yapılmış ve hiçbir olguda KTS saptanmamıştır (277). Biz de çalışmamızda olgularda tiroid fonksiyon bozukluklarını irdeledik Bizde çalışmamızda, olgularda tiroid fonksiyon bozukluklarını irdeledik. Buna göre hastalarımızın 2'sinde hipertirodi saptadık. Çalışmamız sonucunda, hipotiroidi ile KTS arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı bulundu.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde, KTS ile romatolojik hastalıkların ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. Aktas ve ark. Sistemik romatolojik hastalıkların varlığında görülebilen, benign eklem hiper mobilitate sendromlu 9 olguda, KTS varlığı ile bu sendrom arasındaki ilişkiyi incelemiş ve sonuçta bu iki patoloji arasında pozitif korelasyon olduğunu ileri sürmüştür (278). Yine Perdan-Pirkmajer ve ark. Yaptığı diğer bir çalışmada ise, KTS' nin ülseratif formunun romatolojik hastalıklar ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (279). Çalışmamızda ise olguların %17,5'inde romatizmal hastalık öyküsü mevcuttu.

KTS'de klinik olarak hastalar, nervus medianusun dağılım alanında el palmar yüzde ilk 3 parmak ile 4. parmağın radyal yarısında ağrı, yanma, karıncalanma şikayetlerinden yakınır. Ayrıca bu şikayetler, olgularda geceleri uyku düzensizliklerine sebep olmaktadır. KTS'li hastalar, gün içinde ellerini sallayarak rahatlamaya çalışma, gibi bulgular vermektedir. Daha önceki çalışmalarda da ağrı ve parestezi en sık semptomlar olarak kaydedilmiştir. Biz de hastaları değerlendirirken ağrı, parestezi, kuvvet kaybı semptomlarını değerlendirdik. Çalışmamızda hastalara en sık kullanılan provokatif testler olan tinel, phalen ve kompresyon testleri uygulanmıştır. Literatürde tinel Testi %8-%100, Phalen testi %10-%88 arasında pozitif olduğu bildirilmiştir. Literatüre göre, Tinel testi KTS olgularında tek başına %77 sensitif iken Phalen testi ise %72 sensitiviteye sahiptir. Her iki testin birlikte uygulanmasıyla KTS'de tanı sensitivitesi %89'e çıktığı bildirilmektedir (280). Bizim

çalışmamızda ise hastalarımızın preoperatif değerlendirmesinde, olgular elde uyuşma, ağrı şikayeti ile başvurmuş olduğu görüldü. Olguların %87,5'inde nokturnal şikayetler mevcuttu ve bu gruptaki hastaların tamamı ellerini sallamakla rahatladıklarını ifade ediyordu. Hastaların muayenelerinde, tüm olgularda tinel ve phalen testi pozitif bulundu. Ayrıca opere edilecek elde, yine tüm olgularda median sinir trasesine uyan hipoestezi mevcuttu. Ayrıca ileri, orta-ağrı olguların tümünde, orta düzey olguların ise 10'unda tenar atrofi saptandı.

KTS'de elektrodiagnostik çalışmalar altın standart tanı testidir. Sensivitesi %49-84 aralığında, spesifitesi ise %95-99'dur (281). Elektrofizyolojik testler ile KTS tanısını doğrulamayı, tuzaklanma seviyesinin tespitini ve sendromun şiddetini belirlemede oldukça yararlı testlerdir. Elektrodiagnostik çalışmalar, KTS negatif hastalarda pozitif, klinik olarak KTS tanısı konulan olgularda ise yalancı negatif çıkabilir. Bu testlerde, %15-20 yalancı negatiflik oranı görülebilmektedir (282,283,284). Sinir ileti incelemesinde hasta grubunda kontrol grubuna göre median sinir motor ve duyu ileti hızında, amplitüdünde, distal latansında anlamlı farklılıklar görülmüştür. İğne EMG daha az sensitif ve spesifiktir. İğne EMG, daha çok servikal radikülopati, brakial pleksopati, ulnar oluk sendromu gibi diğer periferik sinir nöropatilerinin, KTS ile ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (285,286). Bizim çalışmamızda da klinik bulgular ile EMG bulguları arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre araştırmamıza dahil edilen olguların, opere edilecek üst ekstremité EMG sonuçları incelendiğinde; ağır KTS olan %17,5 olgu, orta-ağrı KTS olan %12,5; orta düzeyde KTS olan %62,5 olgu, hafif %5 ve normal olan %2,5 olgu olduğu görüldü. Olguların büyük kısmını, ileri, orta ve orta-ağrı EMG sinir bası bulguları olan grup oluşturuyordu. Literatürle uyumlu olarak, klinik bulgular ile EMG tetkiki ilişki mevcuttu.

KTS tanısında, EMG ve sinir ileti çalışmaları negatif olan ancak klinik bulguları olan hastalarda yardımcı tanı yöntemleri kullanılmaktadır. En önemli yardımcı tanı yöntemi el bileği MRG tetkikidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmamakla beraber kullanımı giderek artmaktadır. El bileği MRG görüntüleme tetkiki ile, median sinir sinyal değişiklikleri, kanal çapı, sinir konfigürasyonu hakkında bilgi alınabilir. KTS tanısı dışında, postoperatif KTS' ye bağlı şikayetleri devam ve elektrodiagnostik bulguları değişmeyen hastalarda, el bilek MRG tetkiki, karpal tünel çapı, tünel hacmi ve median sinirin yapısal değişiklikleri hakkında bilgi verebilmektedir (287). Paternack ve arkadaşlarının KTS olgularında MRG tetkikinin kullanımı ile ilgili yaptığı sistematik review çalışmasında, literatürde bu amaçla yapılmış

yaklaşık 30 araştırmayı incelemişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada ise, 373 hastada, etkilenmiş el, MRG tetkiki ile incelenmiştir. El bilek MRG tetkiki ile median sinir çapı, median sinir sinyal intensitesi, kanal çapı, fleksör retinakulum kavsi, peritendon ve sinoviyal patolojiler, kontrast tutulumu ve anatomik patolojiler gibi parametreler ölçülmüştür (288). Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen KTS nedeni ile cerrahi uygulanacak olgulara operasyon öncesi el bilek MRG tetkiki yapılmıştır. El MRG'si yapılan hastaların değerlendirilmesinde ise; hamat kemiğin hamulusu (kancası) seviyesinde flexor retinaculumun AP kalınlığı ölçülmüştür. Ayrıca pisiform kemik seviyesinde median sinirin kalınlığında artış ve hamat kemik seviyesinde ise median sinir basısı araştırılmıştır. Bu ölçümlerin sonucunda çalışmamızda karpal tünel alanlarının 137 mm² ile 280 mm² arasında değişmekte olup, ortalama değerleri 203,55±28,18 mm² olarak saptanırken, medyan değerinin 204 mm² bulundu. Transvers karpal ligaman kalınlıkları ise 0,7 mm ile 1,3 mm arasında değişmekte olup ortalaması 0,96±0,14 mm, medyan değeri ise 1 mm olarak görüldü. Elde edilen bu değerler MMP boyanma paternleriyle korele edildi.

Bunların dışında, KTS tanısında USG kullanımı ilk olarak 1991 yılında gerçekleşmiştir. Tanı kriterleri olarak proksimal median sinir kesitsel alanının artması, distal median sinir yassılaşması ve fleksör retinakulumun yaylanması triadı kullanıldı (289). Daha sonra Duncan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada skafoid-pisiform kemikler düzeyinde median sinir kesitsel alanının 9 mm²'nin üzerinde olması tanı koydurucu en iyi sonografik özellik olduğu bildirildi (290). Wong ve arkadaşlarının 35 sağlıklı birey ile 33 karpal tünel sendromlu hastada yaptığı USG incelemesinde, karpal tünel giriş seviyesinde median sinir kesitsel alanının 9,8 mm² üzerinde olmasının KTS tanısında anlamlı olduğunu göstermişlerdir (291). Yeşildağ ve arkadaşlarının 84 KTS olgusu ile 45 sağlıklı olgu üzerinde yaptığı çalışmada, median sinirin giriş seviyesindeki kesitsel alanının 10,5 mm² eşik değer alındığında, KTS olgularına %89 duyarlılık ve %97 özgüllük ile tanı koyulabileceğini göstermişlerdir (292). Buna karşın, USG'nin KTS'de altın standart olan EMG'ye yardımcı tetkik olarak kullanılması da tartışılmıştır. 54 olgu ve 25 sağlıklı birey üzerinden yapılan bir çalışmada USG'nin elektrofizyolojik testlere göre duyarlılığının az olduğu bildirilmiştir (293). Kaymak ve arkadaşlarının 34 KTS'li olgu ile 38 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada elektrofizyolojik testlerin USG'ye göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (294). Sonuç olarak literatürde USG ile median sinirin karpal tünel giriş seviyesinde genişlemesinin sık kullanılan bir tanı kriteri olduğu ileri sürülmektedir.

Literatürde karpal tünel sendromu ile matriks mettaloproteinazlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çok fazla çalışma mevcut değildir. Marilize ve ark. Güney Afrika toplumu üzerinde yaptığı çalışmada, MMP-1, MMP-3, MMP-10, MMP-12 enzim varyantlarının, KTS patofizyolojisindeki rolünü araştırmışlar ve bu enzimler ile KTS arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulamamışlardır (295). Hirata ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, MMP-2 düzeyinin reorganizasyonda KTS'li olgularda arttığı gösterilmiştir (296). Aynı çalışmada, MMP-2'nin farmakolojik regülasyonu ile idiyopatik KTS'li olgularda tedavide faydalı olabileceği bildirilmiştir. Deleo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, diyabetik hastalarda, serum MMP-2 ve MMP-9 düzeylerinin yükseldiği gösterilmiş ve periferik nöropatide rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir (297,298). Yaptığımız çalışmamız da ise literatürde sınırlı sayıda çalışma yapılmış olan MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin karpal tünel sendromu gelişimdeki rollerini incelemeye çalıştık. Bizim çalışmamız da ise literatürde sınırlı sayıda çalışma yapılmış olan MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin karpal tünel sendromu gelişimdeki rollerini incelemeye çalıştık. Yaptığımız çalışmada olgulardan elde edilen TKL spesmenlerinde MMP-3, MMP-8, MMP-13 enzim boyanma paternleri incelendi. Tüm olguların %67,5'inde (n=27) MMP-3 boyanma paterni pozitif olarak saptanırken; hastaların %60'ında (n=24) MMP-8 boyanma paterni pozitif bulunmuştur. Bu oranın MMP-13'de ise %75 (n=30) oranında olduğu saptanmıştır. MMP-3, MMP-8 ve MMP-13'ün hipertrofiye TKL ve KTS gelişimi ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı olmasada, KTS olgularının çoğunda ve özellikle ileri, orta-ağır ve orta vakalarda bu oranın daha fazla pozitif oldukları dikkat çekici bulundu. Yine MMP ler ile el MRG ile elde edilen karpal tünel alanı ve ligaman kalınlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Fakat, MMP-8 ve MMP-13 boyanma paterni pozitif olan olgularda, TKL kalınlığı daha fazla ölçüldü, ayrıca MMP-8 pozitif olgularda kanal çapının daha fazla daraldığı tespit edildi. Yine gebelik sayısı ile MMP boyanma paterni pozitifliği ilişkisi incelendiğinde, 3 veya daha fazla gebelik öyküsü olan hastalarda, MMP-3, MMP-8 ve MMP-13'ün TKL pozitif boyanma paterni göstermesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Yine çalışmamızda, her üç enzim için, DM, HT, RA ve hipotiroidi görülme oranları ile MMP boyanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca opere el EMG sonuçları ile MMP boyanma pozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Bunların dışında, BMI düzeyleri ile MMP-13 boyanma pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Obez olgularda MMP-13 boyanma oranları anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

7. SONUÇ:

Karpal Tünel Sendromu (KTS), el bilek seviyesinde median sinirin tuzaklanmasıyla ortaya çıkan patolojik durumdur. Tüm periferik tuzak nöropatiler içinde görülme sıklığı en fazla olan tuzak nöropati tipidir. Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş aralığı değerlendirildiğinde ise, en çok 3. ve 5. dekatlar arasında ortaya çıkmaktadır. En sık sebebi idiyopattir. Bunun dışında romatolojik hastalıklar, diabet, obezite, yaş, ailesel yatkınlık, travma, depo hastalıkları, gebelik gibi birçok nedeninin KTS etyolojisinde rol aldığı ileri sürülmüştür.

KTS patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak hastalığın gelişiminde, vasküler staza bağlı ödem ve iskemi, tenosinovite bağlı mekanik kompresyon ve vibrasyon suçlanan nedenlerdir. KTS’da en önemli özellik ve bulgular özellikle geceleri ortaya çıkan parestezi ve ağrılardır. İleri vakalarda motor ve otonomik semptomlarda görülebilmektedir.

Elektrodiagnostik testler, KTS için altın standart ve objektif tanısal testlerdir. Bunun yanısıra, USG ve el MRG tetkikleride, KTS tanısında, nöroşirürji pratiğinde gittikçe kullanımı artan radyolojik tanı yöntemleridir.

Karpal tünel sendromu tedavisinde amaç ağrı ve paretezilerin azaltılması, motor kuvvetin korunması veya artırılması, el fonksiyonlarının korunmasıdır. Bu amaçla ilk olarak hastalara medikal tedavi ve fizik tedavi ardından uygun görülen hastalara cerrahi tedavi yapılmaktadır.

Matriks metalloproteinazlar ekstrasellüler matriks içerisinde bulunan enzimlerdir. Morfogenezde, hücre migrasyonunda, angiogenezde, büyüme faktörlerinin proteolizinde, fetal gelişimde, enflamasyon, tümör gelişimi, apoptozistede, fizyolojik gelişimde, ovulasyonda, angiogenezde, yara iyileşmesinde, memede süt bezlerinin gelişiminde rol alırlar. Ayrıca romatoid artrit, osteoartrit, tümör invazyonu, pulmoner amfizem, aterosklerozda gibi patolojik durumlarda da görev yapmaktadırlar.

MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 TKL'deki boyanma paterni ile KTS arasındaki ilişkiye yönelik yaptığımız bu çalışmada, KTS'li olgularda TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmasada ($p>0.05$), MMP-3, MMP-8 ve MMP-13'nin KTS li olguların büyük çoğunluğunda ve özellikle ileri, orta-ağır ve orta vakalarda bu oranın daha fazla pozitif oluşu dikkat çekiciydi. Bunun yanı sıra, MRG ile korele edildiğinde, TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonu ile karpal tünel çapı ve TKL kalınlığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Yine bu çalışmada, TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 boyanma paterni ile DM, HT, RA ve hipotiroidi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Vücut ağırlığı, KTS, MMP ilişkisi incelendiğinde ise, özellikle MMP-13'ün obez olgularda anlamlı düzeyde yüksek eksprese edildiği görüldü ($p<0.05$). Ayrıca çalışmamızda, gebelik sayısı ile TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 boyanma paternleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,01$). Gebelik sayısı 3 ve üzerinde olanlarda MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 boyanma pozitifliği oranları anlamlı düzeyde yüksekti.

Bu çalışmada MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin TKL'da boyanma paternleri incelenerek KTS gelişimindeki rolleri araştırılmaya çalışıldı. MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin boyanma paterni her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da özellikle, ileri, ort-ağır ve orta düzey KTS olgularında oldukça yüksek oranda bulundu. Her üç enzimin ekspresyonu gebelik sayısı 3 ve daha fazla olan olgularda anlamlı derecede pozitif saptandı ve özellikle MMP-13'ün obez olgulardaki KTS gelişimi ile ilişkili olabileceği istatistiksel olarak anlamlıydı. Her ne kadar çalışmamızdaki bazı bulgular anlamlı bazılarında istatistiksel olarak anlamsız fakat dikkat çekici oranda KTS ile ilişkili bulunsada, MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin KTS etyopatogenezinde, TKL hipertrofisi üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır

8. ÖZET

Bu çalışmada, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2016-2017 yılları arasında karpal tünel sendromu nedeniyle opere edilecek olan, çalışma koşullarına uygun olarak seçilmiş 40 olgu prospektif olarak incelenmiştir. Hastanemiz Beyin ve Sinir Cerrahisi polikliniğine başvuran olgulardan, ayrıntılı anemnez alındı, fizik muayene ve nörolojik muayene ve sonrasında yapılan üst ekstremite EMG tetkiki sonrasında KTS saptanan olgulardan el MRG tetkiki yapılarak hastalar preoperatif olarak operasyona hazırlandı. Daha sonra olgular operasyona alındı. Operasyon sırasında elde edilen olgulara ait patolojik materyaller Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na uygun koşullar altında teslim edildi. Patoloji Laboratuvarında olgulara ait spesmenlerden hematoksil-eozin boyalı kesitler elde edildi. MMP-3, MMP-8, MMP-13 antikoru ile immünohistokimyasal boyanma yapıldı. MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin TKL'da boyanma paternleri incelenerek KTS gelişimindeki rolleri araştırılmaya çalışıldı. Literatür bilgileri incelenerek tartışıldı.

Buna göre; hastaların ortalama yaşı 55,6 olup, K/E oranı 19 bulundu. En sık başvuru semptomları elde uyuşma, ağrı idi. Nörolojik muayenede ise, elde median sinir trasesinde parestezi, tenar atrofi, tinnel ve phalen pozitifliği idi.

KTS'li olgularda TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Fakat MMP-3, MMP-8 ve MMP-13'nin KTS li olguların büyük çoğunluğunda pozitif oluşu dikkat çekiciydi.

MRG ile korele edildiğinde, TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 ekspresyonu ile karpal tünel çapı ve TKL kalınlığı arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Vücut ağırlığı, KTS, MMP ilişkisi incelendiğinde ise, özellikle MMP-13'ün obez olgularda anlamlı düzeyde yüksek eksprese edildiği görüldü ($p<0.05$). Ayrıca çalışmamızda, gebelik sayısı ile TKL'deki MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 boyanma paternleri arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0,01$). Gebelik sayısı 3 ve üzerinde olanlarda MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 boyanma pozitifliği oranları anlamlı düzeyde yüksekti.

Bu çalışma sonucunda, TKL' de MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin boyanma paterni ile KTS gelişimi arasında ilişki, herne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa özellikle, ileri, orta-ağır ve orta düzey KTS olgularında oldukça yüksek oranda bulunması, bu enzimlerin KTS etyopatogenezinde rol oynadığını düşündürdü. Fakat, MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzimlerinin KTS etyopatogenezinde, TKL hipertrofisi üzerine etkilerine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Karpal tünel sendromu, Transvers Karpal Ligament, Matriks Metalloproteinaz,MRG



SUMMARY

MATRIX METALLOPROTEINASE-3,8,13 ROLE IN TRANSKARPAL LIGAMENT HYPERTROPHY IN THE KARPAL TUNNEL SYNDROME

In this study, it has been prospectively examined forty patients that have been operated due to the carpal tunnel syndrome between 2016-2017 in the Namik Kemal University School of Medicine, Department of Neurosurgery. The detailed anamnesis of the patients referred to the our clinic have been taken. After physical and neurological examination, upper extremity examination has been performed through EMG. MRG has also been performed for the cases where KTS have been detected, then the patients have been preoperatively prepared for surgery. Afterwards, the surgical process have been started. The pathological materials having been obtained during surgery have been delivered to the the Namik Kemal University School of Medicine, Department of Pathology. The sections obtaining from the hematoxylin eosin staining from the specimens belonging to the patients have been immunohistochemically dyed by using MMP-3, MMP-8, MMP-1 antibodies. The patterns of the MMP-3, MMP-8 ve MMP-13 enzymes in the TKL dyes have been examined and it has been tried to investigate their roles in the development of the KTS. Literature review has been carried out and the issue has been discussed.

Accordingly, it was found that the average ages of the patients were 56,6 and that the rate of K/E was 19. The most seen symptoms before referral to the hospital were pins and needles, and ache in the hands. The symptoms, detecting after neurological examination were the paresthesia in the median nerve tract, thenar atrophy, positive results of the tincl and phalen.

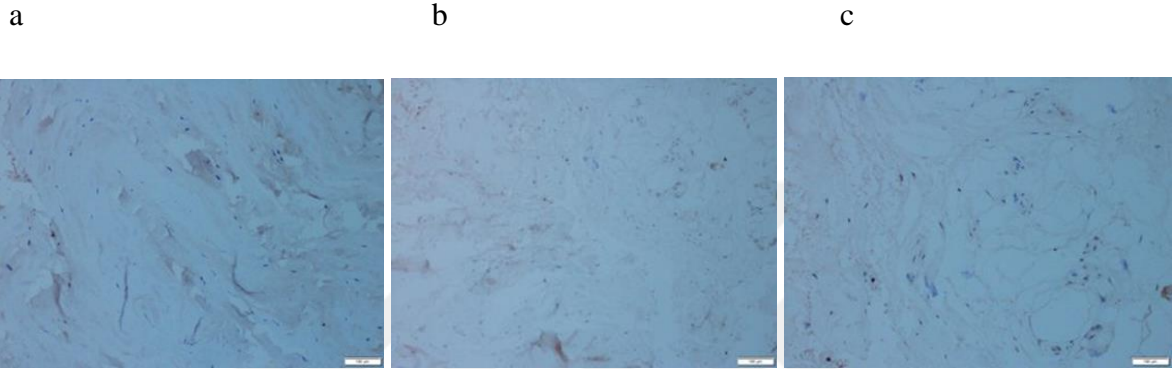
It was not detected any meaningful relation between MMP-3, MMP-8 and MMP-13's expressions in the TKL in the cases where KTS were seen ($p>0.05$). However, it was remarkable that MMP-3, MMP-8 and MMP-13 were positive in the cases where KTS were detected. It was not detected any relation among MMP-3, MMP-8 and MMP-13's expressions in the TKL, the diameter of the carpal tunnel and thickness of the TKL when correlating it with MRG ($p>0.05$). When examining the relation among KTS, MMP and body weight, it was especially observed that MMP expression was significantly higher in the cases where obesity was seen ($p<0.05$). Besides in our study, it was found significant relation between the patterns of the MMP-3, MMP-8 and MMP-13 enzymes in the TKL dyes and the number of pregnancies ($p<0,01$). The positive rates of the MMP-3, MMP-8 and MMP-13's dyes were significantly higher in the patients having three or more than three pregnancies.

As a result of this study, it was observed that there were no statically meaningful relation between MMP-3, MMP-8 and MMP-13's expressions in the TKL in the cases where KTS were seen. However, it was thought that these enzymes might play a role in the KTS's aetiopathogenesis since they were found highly in the cases where KTS were seen moderate-to- severe and a moderate level. In conclusion, the further studies are needed in order to determine the effects of the TKL's hypertrophy on the MMP-3, MMP-8 and MMP-13's enzymes in the KTS's aetiopathogenesis.

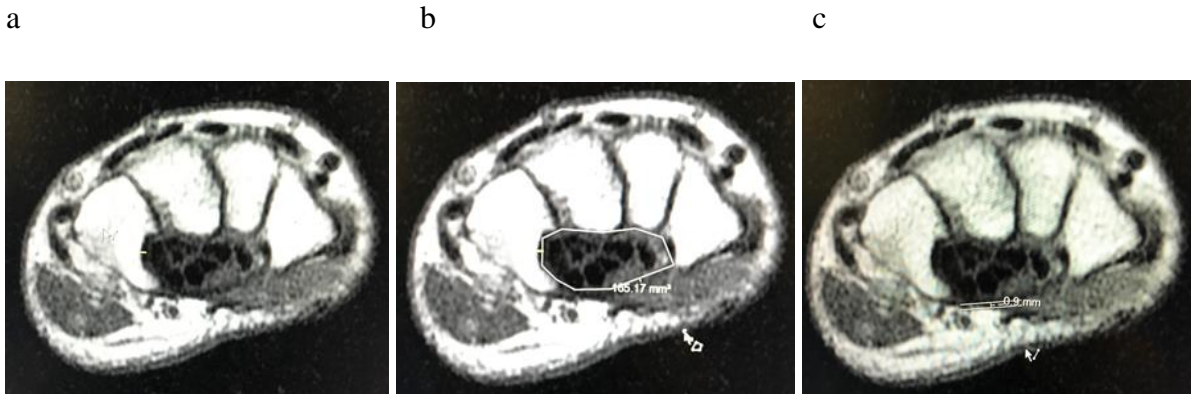
Keywords: Carpal tunnel syndrome, Transverse carpal ligament, Matrix Metalloproteinase,MRG

9. OLGU SUNUMU

Olgu 1: 48 yaşında kadın hasta. Yaklaşık 1 yıl önce başlayan, medikal ve el bilek immobilizasyonu tedavilerine yanıtızsız, sol elde uyuşma ağrı şikayeti ile başvurdu. Yapılan muayenesinde, sol el median sinir trasesinde parestezi, sol el bileğinde tinnel pozitif, phalen pozitif. EMG tetkikinde sol üst ekstremitede orta düzeyde KTS saptandı. Hasta mini-open teknikle opere edildi.

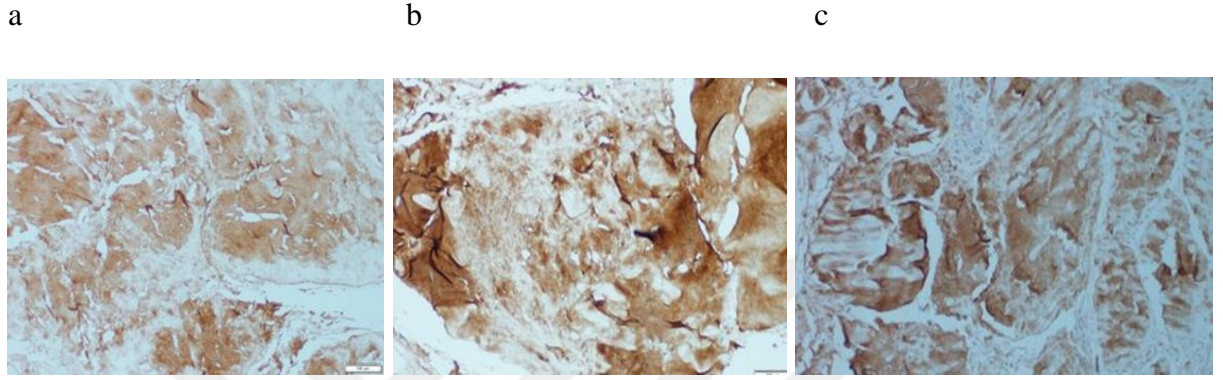


Şekil 9: Transkarpal ligament histopatolojik inceleme (x400 büyütme). a) MMP-3 boyanma paterni negatif b) MMP-8 boyanma paterni negatif c) MMP-13 boyanma paterni negatif



Şekil 10: T1 kontrastsız el MRG tetkiki. El bileğinden geçen aksiyel kesitler a) Karpal tünelin vertikal kesiti b) Karpal tünel alanı ölçümü c) Transkarpal ligaman kalınlık ölçümü

Olgu 2: 45 yaşında kadın hasta. Yaklaşık 1 yıl önce başlayan gittikçe artan ve geceleri uykudan uyandıran sağ elde uyuşma ağrı şikayeti ile başvurdu. Muayenede, sağ el median sinir trasesinde parestezi, sağ elde tenar atrofi, sağ el bileğinde tinnel pozitif, phalen pozitif. EMG tetkikinde sağ üst ekstremitede ağır KTS saptandı. Hasta mini-open teknikle opere edildi.



Şekil 11: Transkarpal ligament histopatolojik inceleme (x400 büyütme). a) MMP-3 boyanma paterni pozitif b) MMP-8 boyanma paterni pozitif c) MMP-13 boyanma paterni pozitif



Şekil 12: T1 kontrastsız el MRG tetkiki. El bileğinden geçen aksiyel kesitler a) Karpal tünelin vertikal kesiti b) Karpal tünel alanı ölçümü c) Transkarpal ligaman kalınlık ölçümü

KAYNAKLAR

1. Heebner ML, Roddey TS. The effects of neural mobilization in addition to standard care in persons with carpal tunnel syndrome from a community hospital. *J Hand Ther* 2008; 21: 229-40.
2. Deskur Z, Deskur A, Zawadzki M. Influence of selected physical exercises to improve outcomes in patients operated for carpal tunnel syndrome in own material. *Centr Eur J Sport Sci Med* 2014; 8 (4): 47–51.
3. Kuran B. Ön kol, el-el bileği ağrılarında egzersiz reçeteleme: Derleme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2014; 60 (özel sayı 2): s43-49
4. Kaymak B, Özçakar L. Karpal tünel sendromu: Derleme. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38: 141-6.
5. Baker, Nancy A. et al. The comparative effectiveness of combined lumbrical muscle splints and stretches on symptoms and function in carpal tunnel syndrome. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 93.1 (2012): 1-10.
6. Evans RB. Therapist's Management of Carpal Tunnel Syndrome: A Practical Approach. *Rehabilitation of the Hand and Upper Extremity*. In: Skirven TM, Osterman AL, Fedorczyk JM, Amadip PC, eds. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 666-7.
7. Schmid, Annina B. et al. Effect of splinting and exercise on intraneural edema of the median nerve in carpal tunnel syndrome-an MRI study to reveal therapeutic mechanisms. *Journal of Orthopaedic Research* 30.8 (2012): 1343-1350
8. Rosenbaum R. Carpal Tunnel Syndrome. In: Johnson RT, Griffin WJ: *Current therapy in neurologic disease*. 5th ed USA: Mosby-Year book Inc.; 374-377,1997.
- 9- Boz C, Ozmenoglu M, Altunayoglu V, Velioglu S, Alioglu Z. Individual risk factors for carpal tunnel syndrome: an evaluation of body mass index, wrist index and hand anthropometric measurements. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:294–9
- 10- Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve* 2002;25:93–7
- 11- Cobb TK, Cooney WP, An KN. Aetiology of work-related carpal tunnel syndrome: the role of lumbrical muscles and tool size on carpal tunnel pressures. *Ergonomics*. 1996;39:103-7
- 12- Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, Lundborg GN, Akeson WH. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:380-3

- 13- Gelberman RH, Szabo RM, Williamson RV, Hargens AR, Yaru NC, Minter-Convery MA. Tissue pressure threshold for peripheral nerve viability. *Clin Orthop*. 1983;178:285-91
- 14- Szabo RM, Chidgey LK. Stress carpal tunnel pressures in patients with carpal tunnel syndrome and normal patients. *J Hand Surg [Am]*. 1989;14:624-7
- 15- Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1994;17:632-6
- 16- Lundborg G, Dahlin LB. Anatomy, function and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. *Hand Clin* 1996;12:185-193
17. Aminoff MJ. *Electromyography in Clinical Practice*. 2th ed USA:Churchill Livingstone Inc: 165- 196,1987.
18. Rosenbaum R. Carpal Tunnel Syndrome. In: Johnson RT, Griffin WJ: *Current therapy in neurologic disease*. 5th ed USA: Mosby-Year book Inc: 374-377,1997.
- 19- Antony MS. Sensory Evaluation In: Clark GL, Wilgis EFS, Aiello B: *Hand Rehabilitation A Practical Guide*. New York, Churchill Livingstone 1993 pp 55-72
- 20- Tuncalı D, Barutcu A.Y, Terzioğlu A, Aslan G Transverse Carpal Muscle in Association With Carpal Tunnel Syndrome: Report of Three Cases. *Clinical Anatomy* 2005;18:308-312
- 21- Atroshi I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in A General Population. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:153-158
- 22- Özel S, Öken Ö. Periferik Sinir Lezyonları. Oğuz H (Ed). *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 665-94
- 23- Nadler SF, Schuler S, Nadler SJ. Kümülatif Travma Bozuklukları. Delisa J A. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*. (Çeviri Ed. Arasıl T.) Güneş Kitabevi, 2007: 615-630
- 24- Paget J. *Lectures on Surgical Pathology*. Lindsay&Blakinston, Philadelphia (1854).
- 25- Hunt JR (1914) The neural atrophy of the muscle of the hand, without sensory disturbances. *Rev Neurol Psych* 12:137-148
- 26- Marie P, Foix C (1913) Atrophie isolée de l'eminence thenar d'origine névritique : rôle du ligament annulaire antérieur du carpe dans la pathogénie de la lésion. *Rev Neurol Psych* 26:647-649

- 27- Learmonth JR (1933) The principle of decompression in the treatment of certain diseases of the peripheral nerves. *Surg Clin North Am* 13:905-913
- 28- Brain WR, Wright AD, Wilkinson M (1947) Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel. *Lancet* 1:277-282
- 29- Phalen GS (1966) The Carpal Tunnel Syndrome *J Bone Joint Surg Am* 48: 211-228
- 30- Cannon BW, Love JG (1946) Tardy median palsy; median neuritis; median thenar neuritis amenable to surgery. *Surgery* 20:210-216
31. Baş D, Sevgi EB, Özdamar SE. Periferik Sinir Hastalıkları. İn: Ropper Allan H, Samuels MH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 9.baskı: Güneş Kitapevi; 2011; 46: 1314.
32. Katırjı B. Electromyography in Clinical Practice. 2.Baskıdan çeviri: Baslo MB. Klinik Uygulamalarda Elektromiyografi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007: 212,213.
33. Kulick RG. Carpal tunnel syndrome. *Orthopedic Clinics Of North America*. Vol. 27, No. 2 : 1996; 345-354.
34. Chase R.A: Anatomy and Kinesiology Of The Hand. Mackin E.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L: Rehabilitation Of The Hand and Upper Extremity.den, Beşinci Baskı, St. Louis, CV Mosby, 2002; 60-76.
35. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. Cumhuriyet M (Çeviri Editörü). Üst Ekstremiteler. İnsan Anatomisi Atlası. 3. baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005: 399–466.
36. Mazurek MT, Shin AY. Upper extremity peripheral nerve anatomy: Current concepts and applications. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 383:7-20.
37. Jannes M. Hunter, Lance B. Davlin, Linda M. Fedus: Major Neuropathies of the UpperExtremity: The Median Nerve . Mackin E.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L: Rehabilitation Of The Hand and Upper Extremity.den, Dördüncü Baskı, 111St. Louis, CV Mosby, 1995, Chapter 51, sayfa 905-916.
38. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. Cumhuriyet M (Çeviri Editörü). Üst Ekstremiteler. *İnsan Anatomisi Atlası*. 3. baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:399–466.
39. Dere F. Üst Ekstremiteler. *Anatomi Ders Kitabı*. 2. baskı. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1990:45–117.
40. Mumenthaler M, Stöhr M, Müler-Vahl H. *Läsionen Peripherer Nerven und Radikuläre Syndrome*. Türk-Börü Ü (Çeviri editörü). Omuz ve kol bölgesinin tek sinir lezyonları.

Periferik sinir lezyonları ve radiküler sendromlar. İstanbul: Nobel Tıp kitabevleri, 2005:224–319.

41. Bengston KA, Brault JS. Hand Disorders. In: Delisa J A. *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice.* 3th Ed. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2005: 843–854.

42. Bleecker ML, Bohlmann M, Moreland R et al. Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. *Neurology* 1985; Nov;35(11):1599–604.

43. Ertekin C. Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik.* İzmir: Meta Basım Matbaacılık, 2006:387–453.

44 Öztürk C, Akçit R. Tedavide Sıcak ve Soğuk. Oğuz H (Ed). *Tıbbi rehabilitasyon. 2.* Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2004:333–353.

45- Eversmann WW Jr. Entrapment and compression neuropathies. In: Green DP, editor. *Operative hand surgery vol 2.* New York: Churchill Livingstone; 1993. pp 1341 – 85

46- Omer GE, Jr. Median nerve compression at the wrist. *Hand Clin* 1992;8(2):317-24

47- Blanc PD, Faucett J, Kennedy JJ, Cisternas M, Yelin E. Self-reported carpal tunnel syndrome: predictors of work disability from the National Health Interview Survey Occupational Health Supplement. *Am J Ind Med* 1996;30(3):362-8.

48- Patterson JD, Simmons BP. Outcomes assessment in carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 2002;18(2):359-63, viii.

49- Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1807-12

50- Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Behrens V, Cameron L, Putz- Anderson V. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 National Health Interview Survey data. *Am J Public Health* 1994;84(11):1846-8

51- Palmer DH, Hanrahan LP. Social and economic costs of carpal tunnel surgery. *Instr Course Lect* 1995;44:167-72

52- Einhorn N, Leddy JP. Pitfalls of endoscopic carpal tunnel release. *Orthop Clin North Am* 1996;27(2):373-80

53- Burke FD. Carpal tunnel syndrome: reconciling —demand managementl with clinical need. *J Hand Surg [Br]* 2000;25(2):121-7.

- 54- Atroshi I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in A General Population. *Journal of the American Medical Association* 1999;282:153-158
- 55-D'Arcy CA., McGee S. (2002). Does this patient have carpal tunnel sendrome? *JAMA*, 283, 3110-3117.
- 56- Werner RA., Andary M. (2002). Carpal tunnel sendrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*, 113, 1370-1381.
- 57-. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:373-6 [Abstract].
58. Atroshi I, Gummesson C, Johnson R, Ornstein E, Rantsam J, Rosén I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999; 282: 153-8.
59. Bahrami MH, Rayegani SM, Fereidouni M, Baghbani M. Prevalence and severity of carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005; 45: 123-5 [Abstract].
- 60** Falkiner S., Myers S. (2002). When exactly can carpal tunner sendrome be consideret work-related? *ANZ J.Surg*, 72, 204-209
- 61-. Ertekin C. Noroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir: Bilgehan yayınları,; 365-387,1987.
- 62-. Patten J. Neurological Differential Diagnosis. 2th ed New York. Springer-Verlag; 282-313,1996.
63. Aminoff MJ. Pregnancy and Disorders of the Nervous System. In: Aminoff MJ: Neurology and General Medicine.2th ed USA:Churchill Livingstone Inc.,; 567-585,1995.
- 64- Stolp-Smith KA, Pascoe MK, Ogburn PL Jr. Carpal tunnel syndrome in pregnancy: frequency, severity, and prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(10):1285-7.)
- 65- Bahrami MH, Rayegani SM, Fereidouni M, Baghbani M. Prevalence and severity of carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005;45(2):123-5
- 66- Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve* 2006; 34(5):559-71
- 67- Finsen V, Zeitlmann H. Carpal tunnel syndrome during pregnancy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40(1):41-5

68. Bongers FJ, Schellevis FG, van den Bosch WJ, van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 36-9.
- 69-. Bland JD. The relationship of obesity, age and carpal tunnel syndrome: more complex than was thought? *Muscle Nerve* 2005; 32: 527-32.
- 70- Bureau of Labor Statistics. News: lost-work time injuries and illnesses: Characteristics and resulting time away from work. United States: Bureau of Labour Statistics; 2001. Available from: <http://www.bls.gov/>
- 71- Shigeharu Uchiyama, Toshiro Itsubo, Koichi Nakamura, Hiroyuki Kato, Takashi Yasutomi, Toshimitsu Momose. Current concepts of carpal tunnel syndrome: pathophysiology, treatment, and evaluation. *J Orthop Sci* (2010) 15:1–13
- 72-. Tanaka S, Wild D, Seligman P et al . The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 national health interview survey data. *Am J Health* 1994; 84: 1846-1848.
73. Giersiepen K, Spallek M. Carpal Tunnel Syndrome as an Occupational Disease review article. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 April; 108(14): 238–242.
74. Brüske J, Bednarski M, Grzelec H, Zyluk A. The usefulness of the Phalen test and the Hoffmann-Tinel sign in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg* 2002; 68: 141-5 [Abstract].
75. Mondelli M, Aprile I, Ballerini M, Ginanneschi F, Reale F, Romano C, Rossi S, Padua L. Sex differences in carpal tunnel syndrome: comparison of surgical and nonsurgical populations. *Eur J Neurol* 2005; 12: 976-83.
76. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology* 2002; 58: 289-94 [Abstract].
77. Roquelaure Y, Mariel J, Dano C, Fanello S, Penneau-Fontbonne D. Prevalence, incidence and risk factors of carpal tunnel syndrome in a large footwear factory. *Int J Occup Med Environ Health* 2001; 14: 357-67 [Abstract].
78. Roquelaure Y, Mechali S, Dano C, Fanello S, Benetti F, Bureau D, Mariel J, Martin YH, Derriennic F, Penneau-Fontbonne D. Occupational and personal risk factors for carpal tunnel syndrome in industrial workers. *Scand J Work Environ Health* 1997; 23: 364-9 [Abstract]
79. Bongers FJ, Schellevis FG, van den Bosch WJ, van der Zee J. Carpal tunnel syndrome in general practice (1987 and 2001): incidence and the role of occupational and non-occupational factors. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 36-9.

- 80- Keir, J.P., Richmond, P., Ranney, D.A., Lavery, W.L. (1997). The effects of tendon load and posture on carpal tunnel pressure. *The Journal of Hand Surgery*, 22(A), 628-634.
- 81-. Ekim A, Armagan O, Tascioglu F et al. Effect of low level laser therapy in rheumatoid arthritis patients with carpal tunnel syndrome. *Swiss Med Wkly* 2007; Jun 16;137(23-24):347-52.
82. Gren EJ, Dilworth JH, Levitin PM. Tophaceous gout. An unusual cause of bilateral carpal tunnel syndrome. *JAMA* 1977; Jun 20;237(25):2747-8 (Abstract).
- 83-. Pledger SR, Hirsch B, Freiberg RA. Bilateral carpal tunnel syndrome secondary to gouty tenosynovitis: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1976; Jul-Aug;(118):188-9 (Abstract).
- 84-. Nakamichi K, Tachibana S, Tamai K. Carpal tunnel syndrome caused by a mass of calcium phosphate. *J Hand Surg (Am)* 1994; Jan;19(1):111-3.
- 85-. Bicknell JM, Lim AC, Raroque HG Jr et al. Carpal tunnel syndrome, subclinical median mononeuropathy, and peripheral polyneuropathy: common early complications of chronic peritoneal dialysis and hemodialysis. *Arch Phys Med Rehabil* 1991; May;72(6):378-81.
- 86-. de Krom MC, Kester AD, Knipschild PG et al. Risk factors for carpal tunnel syndrome. *Am J Epidemiol* 1990; Dec;132(6):1102-10.
87. Gray RG, Poppo MJ, Gottlieb NL. Primary familial bilateral carpal tunnel syndrome. *Ann Intern Med* 1979; Jul;91(1):37-40
- 88-. Stratton CW, Phelps DB, Reller LB. Tuberculoid tenosynovitis and carpal tunnel syndrome caused by Mycobacterium szulgai. *Am J Med* 1978; Aug;65(2):349-51 (Abstract).
- 89-. Chagnon A, Carli P, Paris JF et al. Carpien tunnel syndrome: a most unusual presentation of leishmaniasis. *Eur J Med* 1993; May;2(5):314.
- 90-. Roquelaure Y, Ha C, Leclerc A et al. Epidemiologic surveillance of upper-extremity musculoskeletal disorders in the working population. *Arthritis Rheum* 2006; Oct 15;55(5):765-78.
- 91-. Sahs AL, Helms CM, DuBois C. Carpal tunnel syndrome. Complication of toxic shock syndrome. *Arch Neurol* 1983; Jul;40(7):414-5 (Abstract).
- 92-. Kulick R.: Carpal tunnel syndrome: Orth. Clin North Am. : 27 (2): 345*54: 1996
93. Resnick D. Neuromuscular disorders. In Resnick D: Diagnosis of bone and joint disorders. Philadelphia, WB Saunders Company, 1995:3365-3412
- 94-. Viera AJ. Management of carpal tunnel syndrome. *Am Fam Physician*.2003 Jul 15;68(2):265-72.

- 95-. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurol* 113(2002) 1373-1381.
- 96-Werner CO, Elmqvist D, Ohlin P. Pressure and nerve lesion in the carpal tunnel. *Acta Orthop Scand* 1983;54(2):312-316.
- 97-Werner RA, Armstrong TJ. Carpal tunnel syndrome: ergonomic risk factors and intra carpal canal pressure, carpal tunnel syndrome. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1997;8(3):555-569.
- 98-. Kimura J. The carpal tunnel syndrome localization of conduction abnormalities within the distal segment of the median nerve. *Brain*;102: 619-635,1979
- 99- Dahlin LB, Shyu BC, Danielsen N, Anderson SA. Effects of nerve compression or ischaemia on conduction properties of myelinated and non-myelinated nerve fibres. An experimental study in the rabbit common peroneal nerve. *Acta Physiol Scand* 1989;136(1):97-105
- 100-Lundborg G, Gelberman RH, Minter-Convery M, Lee YF, Hargen AR. Median nerve compression in the carpal tunnel-functional response to experimentally induced controlled pressure. *J Hand Surg* 1982;7:252-259.
- 101-Ochoa J, Fowler TJ, Gilliant RW. Anatomical changes in peripheral nerve lesions compressed by a pneumatic tourniquet. *J Anat* 1972;113:43-455.
- 102-Fowler TJ, Ochoa J. Recovery of nerve conduction after pneumatic tourniquet: observations on the hindlimb of the baboon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;35:638-645.
- 103-Rudge P, Ochoa J, Gilliant RW. Acute peripheral nerve compression in the baboon. *J Neurol Sci* 1974;23:403.
- 104-Armstrong TJ, Castelli W, Evans F, Diaz-Perez R. Some histological changes in carpal tunnel contents and their biomechanical implications. *J Occup Med* 1984;26:197-201.
- 105-Hybbinette CH, Mannerfelt L. The carpal tunnel syndrome. A retrospective study of 400 operated patients. *Acta Orthop Scand* 1975;46:610-620.
- 106-Rosenbaum RB, Ochoa JL. Carpal tunnel syndrome and other disorders of the median nerve, Boston, MA: Butterworth-Heinemann, 1993 p 74-5.
- 107-Neal NC, McManners J, Stirling GA. Pathology of the flexor tendon sheath in the spontaneous carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1987;12B:229-232.
- 108-Fuchs PC, Nathan PA, Myers LD. Synovial histology in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1991;16:753-758.

- 109-. Schuind F, Ventura M, Pasteels JL. Idiopathic carpal tunnel syndrome: histologic study of flexor tendon synovium. *J Hand Surg (Am)* 1990; May;15(3):497–503.
- 110-. Kerr CD, Sybert DR, Albarracin NS. An analysis of the flexor synovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: report of 625 cases. *J Hand Surg [Am]* 1992; Nov;17(6):1028–30.
- 111-. Hirata H, Tsujii M, Yoshida T. MMP-2 expression is associated with rapidly proliferative arteriosclerosis in the flexor tenosynovium and pain severity in carpal tunnel syndrome. *J Pathol* 2005; 205: 443–450.
- 112-. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C et al. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2004; Jul;86-A(7):1458–66.
- 113- Açıkgöz, B. (1999). Karpal Tünel Sendromu, Ayrıntılı Ajans
- 114-. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD et al. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; Apr;45 (4):373–6.
- 115- Ertekin, C. (2006). *Plexus Brachialisten Çıkan Sinirler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. İzmir: Meta Basım Matbaacılık.
- 116- Cindaş, A., Ertürk, H., Çetin, A., Çeliker, R. (1997). Klinik Karpal Tünel Sendromu Tanısı ile Elektronöromyografi Bulgularının Uyumu. *J. Rheum Med, Rehab* 8(4), 319-322.
- 117- Rayan, G.M. (1997). *Clinical Symposia*. Novartis: New Jersey 49(2), 13-17.
- 118-. Stevens JC, et al. Symptoms of 100 patients with electromyographically verified carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1999; 22:1448-56
- 119- Doohi, Lee., Marnix, T., Peter, K. (1999). Diagnosis of carpal tunnel syndrome: Ultrasound versus Electromyography. *Radiologic clinics of North America*, 37(4), 859-872.
- 120- Akı, Ş., Şencan, S., Öztürk, Y. (1997). Tünel Sendromunda Tinel ve Phalen Testinin Yeri. *J. Rheum Med. Rehab*, 8(4), 310-314.
- 121- Golding, D.N., Rose, D.M., Selvarajah, K. (1986). Clinical Tests For Carpal Tunnel Syndrome: An Evaluation. *British Journal of Rheumatology*, 25, 388-390.
- 122-. Katz JN, et al. A self-administred hand symptom diagram for the diagnosis and epidemiologic study of carpal tunnel syndrome. *J Rheumatol* 1990; 17:1495-8
123. Szabo RM, Madison M. Carpal tunnel syndrome. *Orthop ClinNorth Am* 1992; 23: 103-9.

- 124-. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Şenel K. El ve El Bileği Ağrısı, Güneş Kitabevi 2000; 1455-1464.
- 125-. Hayes E.P, Carney K, Wolf J, Smith J.M, Akelman E. Carpal Tunnel Syndrome. Mackin E.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L: Rehabilitation Of The Hand and Upper Extremity.den, Beşinci Baskı, St. Louis, CV Mosby, 2002; 643-659.
- 126-. Kulick RG. Carpal tunnel syndrome. Orthopedic Clinics Of North America. Vol. 27, No. 2 : 1996; 345-354.
- 127-. Finsen VV, Russwurm H. Neurophysiology not required before surgery for typical carpal tunnel syndrome J Hand Surg [Br] 2001; 26: 61-4.
128. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2006; 403-427.
- 129-. Jannes M. Hunter, Lance B. Davlin, Linda M. Fedus: Major Neuropathies of the UpperExtremity: The Median Nerve . Mackin E.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L: Rehabilitation Of The Hand and Upper Extremity.den, Dördüncü Baskı, 111St. Louis, CV Mosby, 1995, Chapter 51, sayfa 905-916.
- 130-. Padua L, Padua R, Aprile I, Pasqualetti P, Tonali P. Multiperspective followup of untreated carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1459-66 [Abstract].
- 131-. De Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F.Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 373-6 [Abstract].
- 132-. Katz RT. Carpal tunnel syndrome: A practical review. *Am Fam Physician* 1994; 49: 1371-9, 1385-6 [Abstract].
- 133-. Katz JN. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002; 23: 1807-12.
- 134- Katz JN, Stirrat CR, Larson MG, Fossel AH, Eaton HM, Liang MH. A selfadministered hand symptom diagram for the diagnosis and epidemiologic study of carpal tunnel syndrome. *J Rheumatol* 1990;17(11):1495-8
- 135- Kuhlman KA. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome sign. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:451-7
- 136- Radecki P. A gender specific wrist ratio and the likelihood of a median nerve abnormality at the carpal tunnel. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73(3):157-62
- 137- Akalın E. El ve el bileğini değerlendirme Yöntemleri Kurs Kitabı 1. İzmir Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon–Ortopedi ve Travmatoloji Günleri 2004

- 138- Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2002;113: 1373–81
- 139- Ahn DS. Hand elevation: a new test for carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2001;46:120–4
- 140-. Chiou H-J, Chou Y-H, Chiou S-Y, Liu J-B, Chang C-Y. Peripheral Nerve Lesions: Role of High-Resolution US. *RadioGraphics* 2003 23:15e;published online as 10.1148/rg.e15.
- 141-. Lee D, van Holsbeeck MT, Janevski PK, Ganos DL, Ditmars DM, Darian VB.: Diagnosis of carpal tunnel syndrome. Ultrasound versus electromyography. *Radiol Clin North Am.* 1999 Jul;37(4):859-72
- 142-. Buchberger W, Schön G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution Ultrasonography of the Carpal Tunnel. *J.Ultrasound Med.* 1991;10:531-537
- 143-. Piravej K, Boonhong J. Effect of ultrasound thermotherapy in mild to moderate carpal tunnel syndrome. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 100-6 [Abstract].
- 144-. Middleton W.D, Kneeland J.B, Kellman GM, Cates J.D, Sanger JR, Jesmanowicz A., Froncisz W., Hyde J.S. MR Imaging of the Carpal Tunnel: Normal Anatomy and Preliminary Findings in the Carpal Tunnel Syndrome. *AJR.* 1987 Feb; 148:307-316.
- 145-. Mesgarzadeh M, Trioli J, Schneck C.D. Carpal Tunnel Syndrome MR Imaging Diagnosis. *MRI Clinics of North America* 1995 may 3(2):249-264.
- 146-. Pierre-Jerome C, Bekkelund S.I, Husby G, Mellegren S.I, Osteaux M, Nordstrom R. MRI of Anatomical Variants of the Wrist in Women Surg. *Radiol. Anat.* 1996;18: 37-41.
147. Deryani E, Aki S, Muslumanoglu L, Rozanes I. MR imaging and electrophysiological evaluation in carpal tunnel syndrome. *Yonsei Med J* 2003; 44: 27-32.
- 148-Ross MA, Kimura J. AAEM case report #2: the carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1995; 18(6): 567-73.
- 149-Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med J* 2008; 77(1): 6-17.
- 150-Katz JN, Larson MG, Sabra A, Krarup C, Stirrat CR, Sethi R, et al. The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. *Ann Intern Med.* 1990; 112(5): 321-7.
- 151-Demirci S, Sonel B. Comparison of sensory conduction techniques in the diagnosis of mild idiopathic carpal tunnel syndrome: which finger, which test? *Rheumatol Int* 2004; 24(4): 217-20.
- 152-Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(9): 1373-81

- 153-Preston D. C. , S.B.E., Median neuropathy at the wrist, in Electromyography and neuromuscular disorders, D.C.P. B. E. Shapiro, Editor 2005, Elsevier. p. 255-279.
- 154-Oh, S.J., Normal values for common nerve conduction tests, in Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies, S. J. Oh, Editor 2003, Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia. p. 86-106.
- 155-Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali P. Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndrome hands. Acta Neurol Scand. 1997; 96(4): 211-7.
- 156- Phalen GS (1966) The Carpal Tunnel Syndrome J Bone Joint Surg Am 48: 211-228
- 157- Stevens JC. AAEE minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. Muscle Nerve 1987;10(2):99-113
- 158- Oh S.J., Nerve Conduction in Focal Neuropathies, Oh S.J., Clinical Electromyography nerve conduction studies 3rd edition, Lippincott Williams Wilkan, Philadelphia, 2003,601-694
- 159- Ulrich Lanz, The Carpal Tunnel Syndrome, R Tubiana, The Hand, Volume IV, W.B. Saunders Company,1993,463-486
- 160-. Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kat H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome pathophysiology treatment, and evaluation. J Orthop Sci. 2010; 15: 1-13.
- 161-. Thomas M.A, Felsenthal G, Fast A, Young M: Peripheral Neuropathy. Joel A. DeLisa, Bruce M. Gans, Nicolas E. Walsh: Physical Medicine and Rehabilitation.dan, Dördüncü Baskı, Philadelphia, 2005; 895-911.
- 162-. Roslyn B. Evans. Therapist.s Management of Carpal Tunnel Syndrome. MackinE.J, Callahan A.D, Skirven T.M, Schneider L.H, Osterman A.L: Rehabilitation Of TheHand and Upper Extremity.den, Beşinci Baskı, St. Louis, CV Mosby, 2002; 660-67.
163. Koyuncu H. Median Sinir Tuzak Nöropatileri. Akgün K, Eryavuz M, editörler. Üst Ekstremitte Tuzak Nöropatileri Prof. Dr. İsmet Yalçın Günleri V, İstanbul. Mayıs 2002; 64-83.
- 164-. Stewart JD. Compression and entrapment neuropathies. In: Dyck PC, ThomasPK, eds. Peripheral Neuropathy. 3rd edition. Philadelphia. WB Saunders Company, 1993; 961-979.
- 165-. Bagatur AE, Zorer G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. J Bone Joint Surg Br 2001; 83: 655-8.
- 166-. Katırjı B. Electromyography in Clinical Practice. 2.Baskıdan çeviri: Baslo MB. Klinik Uygulamalarda Elektromiyografi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007: 214-218

- 167-. Lazaro RP. Neuropathic symptoms and musculoskeletal pain in carpal tunnel syndrome: prognostic end therapeutic implications. *Surg Neurol* 1997; 47:115-9.
- 168-. AçıkgözB(ed) Çelik H, Sumer M, Ozdemir t Tugrul Ş, Kuru t Ozgirgin N: Karpal Tunel Sendromu. Bayındır Sağlık Sistemleri Yayın 1999
169. Slater RR, Bynum DK. Diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. *Orthopaedic Review* 1993; 1095-104.
- 170-. Calandruccic JH, Jobe MT, Akın K. Rehabilitation of the hand and wrist. In: Brotzman SB (ed). *Clinical Orthopaedic Rehabilitation*. St. Louis: Mosby, 1999; 1-66.
- 171-. Kaymak B, Özçakar L. Karpal Tünel Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:141–6.
- 172- Spinner RJ, Amadio PC. Compressive neuropathies of the upper extremity. *Clin Plast Surg* 2003;30(2):155–73.
- 173-. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, Neto FS, Silva JB. Carpal tunnel syndrome - Part II (treatment). *Rev Bras Ortop* 2014;49(5):437–45. CrossRef
- 174-. Gelberman RH, Aronson D, Weisman MH. Carpal-tunnel syndrome. Results of a prospective trial of steroid injection and splinting. *J Bone Joint Surg Am* 1980;62(7):1181–4.
175. Mackinnon SE, Novak CB. Compression Neuropathies. In: Wolfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin HS, editors. *Green's Operative Hand Surgery*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2011. p.985–94.
- 176-. Canale ST, Beaty JH. *Campbell's Operative Orthopaedics*, 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby; 2012. p.3637–57.
- 177-. Aiello B: Carpal tunnel syndrome-release Clark CL, Wilgis EFS, Aiello B, Eckhaus D, Eddington LV (eds) *Hand Rehabilitation: A Practical Guide* New York, Churchill Livingstone 1993, pp 199-204
- 178-. Szabo RM. Open carpal tunnel release is the preferred method of surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(8):1489.
- 179- Vasen AP, Kuntz KM, Simmons BP, Katz JN. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a decision analysis. *J Hand Surg Am* 1999;24(5):1109–17.
- 180-: Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, Neto FS, Silva JB. Carpal tunnel syndrome - Part II (treatment). *Rev Bras Ortop*. 23;49(5):437-45, 2014.
- 181-: Karaarslan N, Çalışkan T. Tuzak Nöropatilerin Cerrahi Tedavisinde Güncellemeler. *TND Spinal ve Periferik Cerrahi Öğretim ve Eğitim Grubu Spinal Bülteni*. S:67, 8:33-34, 2015

- 182-. Chow JC. Endoscopic release of the carpal ligament: a new technique for carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy*.5(1):19–24 1989.
- 183-. Agee JM, McCarroll Jr HR, Tortosa RD, Berry DA, Szabo RM, Peimer CA. Endoscopic release of the carpal tunnel: a randomized prospective multicenter study. *J Hand Surg Am*.17(6):987–95,1992.
- 184-. Lee DH, Masear VR, Meyer RD, Stevens DM, Colgin S. Endoscopic carpal tunnel release: a cadaveric study. *J Hand Surg Am* 1992;17(6):1003–8.
- 185-. Blair SJ: Avoiding complications of surgery for nerve compression syndromes. *Orthop Clin North Am* 19:125130,1988
- 186-. Kulick RC: Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 27:345-354, 1996
- 187-. Brown RA, Celberman RH, Seiler JC III, Abrahamson SO, Weiland AI, Urbainak JR, Schoenfeld DA, Furcolo D: Carpal tunnel release: A prospective, randomized assesment of open and endoscopic methods. *J BoneJoint Surg (Am)* 75: 1265-1275,1993
- 188-. Chow JCY: The Chow technique of endoscopic release of the carpal ligament for carpal tunnel syndrome. Four years of clinical results. *Artroscopy* 9: 301-314, 1993
- 189-. Franzini A, Broggi C, Servello D, Dones I, Pluchino MC: Transillumination in minimally invasive surgery for carpal tunnel release. Technical note. *J Neurosurg* 85: 1184-1186,1996
- 190-. Brock M: Endoscopic surgery of the carpal tunnel syndrome. EANS Winter Meeting Feb Şekil8-21, 1998, istanbul, Turkey
191. Agee JM, Peimer CA, Pyrek JD, Walsh WE: Endoscopic carpal tunnel release: A prospective study of complications and surgical experience. *J Hand Surg(Am)* 20A.165-171,J995
- 192-. Açıkgöz B,Usseli i,Akpınar C,Tekkök iH,Berker M,Ozgen T: Carpal tunnel microsurgery with a minute transverse skin incision. EANS Winter Meeting Feb J821, J998, istanbul, Turkey
- 193-. Açıkgöz B, Ozcan OE, Benli. K, Ozgen T, Erbenli A, Bertan V, Sağlam S, Gürçay Ö: Karpal tunnel sendromu. *DUTF Dergisi* 12:187-193,1985
194. Hijova E. Matrix metalloproteinases: their biological functions and clinical implications. *Bratis Lek Listy* 106(3): 127-132, 2005.
195. Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 274: 21491-21494, 1999.
196. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer

- progression. *Nat Rev Cancer* 2: 161-174, 2002.
- 197-. Stetler-Stevenson W. Matrix metalloproteinases in angiogenesis: a moving target for therapeutic intervention. *J Clin Invest* 103: 1237-1241, 1999.
- 198-. Shopiro SD. Matrix metalloproteinase degradation of extracellular matrix: biological consequence. *Curr Opin Cell Biol* 10: 602-608, 1998.
- 199-. Feinberg MW, Jain MK, Werner F, Sibinga NE. Transforming growth factor-beta 1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages. *J Biol Chem* 275: 25766-25773, 2000.
- 200-. Fini ME, Cook JR, Mohan R. Proteolytic mechanisms in corneal ulceration and repair. *Arch Dermatol Res* 290: 12-23, 1998.
- 201-. Visse R. and Nagase H.: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.:* 92:827-839; 2003.
- (MMP2) 72. Vu T.H. and Werb Z.: Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. *Genes And Development:* 14:2123-2133; 2000.
- (MMP2) 76. Lijnen H.R.: Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis. *Biochem. Soc. Trans.:* 30(2);163-7; 2002.
- 202-. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: A review of their structure and role in acute coronary syndrome. *Cardiovasc Res* 2003;59:812-23.
- 203-. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matrix Metalloproteinases And Myocardial infarction: Review. *Can J Cardiol* 2007;23:9;727-733
204. Nagase H. Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol Chem* 1997;378:151-60.
- 205-. Dollery CM, McEwan JR, Henney AM. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Circ Res* 1995;77:863-8.
- 206-. Rosano L, Salani D, Di Castro V, Spinella F, Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 promotes proteolytic activity of ovarian carcinoma. *Clin Sci* 2002;103(Suppl 48): 306-9.
- 207-. Beaudoux JL, Giral P, Bruckert E, Foglietti MJ, Chapman MJ. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: Therapeutic perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:121-31.
- 208-. McCawley LJ, Li S, Benavidez M, Halbleib J, Wattenberg EV, Hudson LG. Elevation of intracellular cAMP inhibits growth factor-mediated matrix metalloproteinase-9 induction and keratinocyte migration. *Mol Pharmacol* 2000;58:145-51.

- 209-. Estreicher A, Wohlwend A, Belin D, Schleuning WD, Vassalli JD. Characterization of the cellular binding site for the urokinase-type plasminogen activator. *J Biol Chem* 1989;264:1180-9.
- 210-. Carmeliet P, Moons L, Lijnen R, et al. Urokinase-generated plasmin activates matrix metalloproteinases during aneurysm formation. *Nat Genet* 1997;17: 439-44.
- 211-. Reel B. Matriks metalloproteinaz enzimleri ve ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri. J Med Sci* 2006; 26: 527-537.
- 212-. Apakkan Aksun S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001; 21: 332-342.
- 213-. Kukacka J, Průša R, Kotaska K, Pelouch V. Matrix metalloproteinases and their function in myocardium. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2005;149(2): 225-36.
- 214-. Nagase H, Suzuki K, Itoh Y, Kan C-C, Gehring MR, Huang W, Brew K. Involvement of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPS) during matrix metalloproteinase activation. *Intracellular Protein Catabolism* 1996; 23-31.
- 215- Tanaka H, Miyazaki N, Oashi K, Tanaka S, Ocmichi M, Abe S. Sputum matrix metalloproteinase-9: tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in acute asthma. *J.Allergy Clin Immunol* 2000; vol: 105 no: 5.
- 216-. Sanchez-Barcelo EJ, Cos S, Fernandez R, Mediavilla MD. Melatonin and mammary cancer:a short review. 2003; 10: 153-159.
- 217-. E. A. Baker and D. J. Leaper measuring gelatinase activity in colorectal cancer. *EJSO* 2002; 28: 24-24.
- 218-. Thorgeirsson UP, Lindsay CK, Cottam DW, Gomez DE. Tumor invasion, proteolysis and angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology.* 1994; 18: 89-103.
219. Tutton M. G, George M. L, Eccles S. A, Burton S, Swift R. I, Abulafi A. M. Use of plasma MMP2 and MMP 9 levels as a surrogate for tumour exspression in colorectal cancer patients. *Int. J. Cancer*2003; 107: 541-550.
- 220-. H. Roger Lijnen, Begona Arzat, Berthe Van Hoef, Desire Collent, Paul J. Declerck. Inactivation of Plasminogen Activator Inhibitor-1 by Specific Proteolysis with Stromelysin-1 (MMP-3). *Jour Biolog Chem.* Vol 278: 37645-37650, 2000.
- 221-. Marcy Al, Eiberger LL, Harrison R. Human fibroblast stromelysin catalytic domain: expression, purification, and characterization of a C-terminally truncated from. *Biochemistry* 30(26): 6476-6483, 1991.

- 222-. Si-Tayeb K, Monvoisin A, Mazzocco C. Matrix Metalloproteinase 3 is Present in the Cell Nucleus and is Involved in Apoptosis. *The American Jour Patholog* Vol 169, 4: 1390-1401, 2006.
- 223-. Haro H, Crawford HC, Fingleton B. Matrix metalloproteinase-3- dependent generation of a macrophage chemoattractant in a model of herniated disc resorption. *J Clin Invest* 105: 133-141, 2000.
- 224-. Lund LR, Romer J, Thomasset N. Two distinct phases of apoptosis in mammary gland involution: proteinases-independent and dependent pathways. *Development* 122: 181-193, 1996.
- 225-. Vincent Lemaitre, Jeanine D'Armiento. Matrix Metalloproteinases in Development and Disease. *Birth Defects Research (Part C)* 78: 1-10, 2006.
- 226-. Cole AA, Chubinskaya S, Schumacher B, Huch K, Szabo G, Yao J, et al. Chondrocyte matrix metalloproteinase-8. Human articular chondrocytes express neutrophil collagenase. *J Biol Chem.* 1996;271:11023-6, doi: 10.1074/jbc.271.18.11023
- 227-. Pirilä E, Ramamurthy Ns, Sorsa T, Salo T, Hietanen J, et al. Gelatinase A (MMP-2), collagenase-2 (MMP-8), and laminin-5 gamma2-chain expression in murine inflammatory bowel disease (ulcerative colitis). *Dig Dis Sci.* 2003;48:93-8, doi: 10.1023/A:1021790532723.
- 228-. Moilanen M, Pirilä E, Grénman R, Sorsa T, Salo T. Expression and regulation of collagenase-2 (MMP-8) in head and neck squamous cell carcinomas. *J Pathol.* 2002;97:72-81, doi: 10.1002/path.1078.
- 229-. Herman Mp, Sukhova Gk, Libby P, Gerdes N, Tang N, Horton Db, et al. Expression of neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase-8) in human atheroma: a novel collagenolytic pathway suggested by transcriptional profiling. *Circulation.* 2001;104:1899-904, doi: 10.1161/hc4101.097419.
230. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994;94:2493-503, doi: 10.1172/JCI117619.
- 231-. Lee J, Kim HR, Min JW, Park JS, Jin SM, Han SK, et al. Lack of association between matrix metalloproteinase 8 promoter polymorphism and bronchiectasis in Koreans. *J Korean Med Sci.* 2007;22:667-71, doi: 10.3346/jkms.2007.22.4.667.

- 232-. Roderfeld M, Rath T, Schulz R, Seeger W, Tschuschner A, Graf J, et al. Serum matrix metalloproteinases in adult CF patients: Relation to pulmonary exacerbation. *J Cyst Fibros.* 2009;8:338-47, doi: 10.1016/j.jcf. 2009.06.001.
- 233-. Chen Hy, Cox Sw, Eley Bm, Mäntylä P, Rönkä H, Sorsa T. Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2000;27:366-9, doi: 10.1034/j.1600-051x.2000.027005366.x.
- 234-. Kiili M, Cox Sw, Chen Hy, Wahlgren J, Maisi P, Eley Bm, et al. Collagenase-2 (MMP-8) and collagenase-3 (MMP-13) in adult periodontitis: molecular forms and levels in gingival crevicular fluid and immunolocalisation in gingival tissue. *J Clin Periodontol.* 2002;29:224-32, doi: 10.1034/j.1600-051x.2002.290308.x.
- 235-. Vihinen P, Koskivuo I, Syrjänen K, Tervahartiala T, Sorsa T, Pyrhönen S. Serum matrix metalloproteinase-8 is associated with ulceration and vascular invasion of malignant melanoma. *Melanoma Res.* 2008;18:268-73, doi: 10.1097/CMR.0b013e3283090031.
- 236-. Kumar Ms, Vamsi G, Sripriya R, Sehgal PK. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-8 and -9) in chronic periodontitis patients with and without diabetes mellitus. *J Periodontol.* 2006;77:1803-8, doi: 10.1902/jop.2006.050293.
- 237-. Wang H, Parry S, Macones G. Functionally significant SNP MMP8 promoter haplotypes and preterm premature rupture of membranes (PPROM). *Hum Mol Genet.* 2004;13:2659-69, doi: 10.1093/hmg/ddh287.
- 238-. Decock J, Long JR, Laxton RC, Shu XO, Hodgkinson C, Hendrickx W, et al. Association of matrix metalloproteinase-8 gene variation with breast cancer prognosis. *Cancer Res.* 2007;67:10214-21, doi: 10.1158/00085472.CAN-07-1683.
- 239- Mariani TJ, Sandefur S, Roby JD, Pierce RA. 1998. Sıçan akciğer fibroblastlarında kollajenaz-3 indüksiyonu, tümör nekroz faktörü-alfa ve 12-lipoksigenaz metabolitlerinin kombine etkilerini gerektirir: inflamatuvar akciğer hasarı sırasında makrofaj kaynaklı, fibroblastla tahrik edilen ekstraselüler matriks yeniden modelleme modeli. *Mol. Biol. Cell* 9 : 1411 - 1424 . 10.1091 / mbc.9.6.1411 .
- 240 - Hattori N, Mochizuki S, Kishi K, Nakajima T, Takaishi H, D'Armiento J, Okada Y. 2009. MMP-13, fare derisinde yara iyileşmesinde keratinosit migrasyonu, anjiyojenez ve kasılmada rol oynar. *Am. J. Pathol.* 175 : 533-546 . 10.2353 / ajpath.2009.081080 .
- 241_Toriseva M, Laato M, Carpen O, Ruohonen ST, Savontaus E, Inada M, Krane SM, Kahari VM. 2012. MMP-13 yara granülasyon dokusunun büyümesini düzenler ve

iltihaplanma, proteoliz ve hücre yaşayabilirliğiyle ilgili gen ekspresyon işaretlerini modüle eder . PLoS Bir 7 : e42596 . 10.1371 / journal.pone.0042596 .

242- Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Behrens V, Cameron L, Putz- Anderson V. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 National Health Interview Survey data. *Am J Public Health* 1994;84(11):1846-8

243. Giersiepen K, Spallek M. Carpal Tunnel Syndrome as an Occupational Disease review article. *Dtsch Arztebl Int.* 2011 April; 108(14): 238–242.

244. Chammas M, Boretto J, Burmann LM, Ramos RM, DosSantos Neto FC, Silva JB. Carpal tunnel syndrome - Part I (anatomy, physiology, etiology and diagnosis). *Rev Bras Ortop* 2014;49(5):429–36.

245. Çeliker R, Arslan Ş, İnanöç F. : Corticosteroid injection vs. nonsteroidal antiinflammatory drug and splinting in carpal tunnel syndrome. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* Vol. 81, No. 3 :182-186, 2002.

246-. Açıkgöz B, Sümer M. Carpal tunnel syndrome. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 2000;10(1):79–84.

247. Bagatur E. Karpal tünel sendromu. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2(17):48–59.

248-. Aygül R, Deniz O, Ulvi H. Association of different electrophysiological parameters with age in carpal tunnel syndrome. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2004;36:77–82.

249. Hafız M. Karpal tünel sendromunda kortikosteroid fonoferezinin ağrı ve el fonksiyonları üzerine etkisi. Tıpta uzmanlık tezi 2010.

250- Palmer DH, Hanrahan LP. Social and economic costs of carpal tunnel surgery. *Instr Course Lect* 1995;44:167-72

251- Szabo RM, Madison M. Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 1992;23:103-109

252- . Franklin GM, Haug J, Heyer N, Checkoway H, Peck N. Occupational carpal tunnel syndrome in Washington State, 1984-1988. *Am J Public Health* 1991; 81: 741-6.

253-. Rengachary SS. Entrapment neuropathies. In: Wilkins RH, Rengachary SS, editors. *Neurosurgery*. International ed. The McGraw-HillCompanies; 1996. p. 3073-98.

254-. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*; 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics. 1994.

255- Öztürk, E.(2006).Karpal tünel sendromu tanısında ultrasonografinin rolü ve katkıları.46

- 256-.Nuray, B, Demir, R.(2014).Karpal tünel sendromunda akupunktur tedavisinin klinik elektrofizyolojik bulgular üzerindeki etkisi.Sayfa 82.
- 257- Özel, S., ken, . (2004). *Periferik Sinir Lezyonları. Tıbbi Rehabilitasyon* (Oğuz H., ev.) Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
- 258 Nadler, S.F., Schuler, S., Nadler, J.S. (2005). *Cumulative Trauma Disorders*. Philadelphia.
- 259- Peterson, A., Kincaid, J.C. (2010). *Nöropatili Hastaların Rehabilitasyonu* (Sarıdoğın, M., ev.) Ankara:Güneş Kitaevi
- 260- Arğalı M,Ekinci N.(2012). Karpal Tünel Sendromu Hastalarında Retinaculum Musculorum Fleksorumun Myofasial Olarak Gevşetilmesi, Median Sinir Mobilizasyonu ve Tendon Gliding Egzersizlerinin Kinesio Taping Bantlama Tekniğiyle Karşılaştırılması.Malatya:Yüksek lisans Tezi
- 261-. Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. : The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle and Nerve* 17 : 632-636, 1994.
- 262-.Taşpınar, Ş,Kuran, B,(2005).Diyabetik karpal tünel sendromunda kortikosteroid enjeksiyonu,gece ateli ve fizik tedavinin etkinliğinin karşılaştırılması.Sayfa 94
- 263-Bilge N, Demir R,(2014).Karpal Tünel Sendromunda Akupunktur Tedavisinin Klinik ve Elektrofizyolojik Bulgular zerine Olan Etkisi.Sayfa 68
- 264- steves JC.Beard JM, O’Fallon WM.Condition associated with carpal tunnel syndrome.*Mayo Clin Proc* 1992;67:541-548
- 265-Voitk Aj, Mueller JC:Farlinger DE,Johnston RU.Carpal tunnel syndrome in pregnancy.*CanMed Assoc J* 1983;128:277-281
- 266 – Takayama S. An experimental study on Compression neuropaty- the vulnerability of the peripheral nerve associated with pregnancy.*Nippon* 1990;64:485-489
267. Gamstedt A, Holm-Glad J, Ohlson CG, Sunstrm M. : Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. *J. Internal Medicine* 234 : 189-193, 1993.
- 268-. Comi G, Lozza L, Galardi G, Ghilardi MF. : Presence of carpal tunnel syndrome in diabetics: effect of age, sex, diabetes duration and polyneuropathy. *Acta Diabetol. Lat.* 1985 Jul-Sep; 22 (3): 259-262.
- 269-. Nas K, Gr A, evik R, Erdoğın F, Saraç AJ, Altndağ , Klnç Ş, Karakoç M. : Tip 2 diyabetes mellitus ile birlikte görülen romatizmal hastalıklar. *Ege Fiz. Tp Reh. Der.* 7 (3-4) : 83-90, 2001.

- 270-. El-Salem K, Ammari F. Neurophysiological changes in neurologically asymptomatic hypothyroid patients: A prospective cohort study. *J Clin Neurophysiol* 2006;23(6):568-72.
271. Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin* 2006;36(2):79-83.
272. Çakır M, Samancı N, Balcı N, Balcı MK. Musculoskeletal manifestations in patients with thyroid disease *Clin Endocrinol* 2003;59(2):162-7.
273. Kumar N, Gadpayle AK, Roshan S. Thyrotoxic myo-neuropathy. *J Indian Acad Clin Med* 2012;13(3):255-6.
274. Roquer J, Cano JF. Mononeuropathies in thyrotoxicosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(4):332.
275. Frymoyer JW, Bland J. Carpal tunnel sendrome in patients with myxedematous arthropaty. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55(1):78-82.
276. Solomon DH, Katz JN, Bohn R, Mogun H, Avorn J. Nonoccupational risk factors for carpal tunnel syndrome. *J Gen Intern Med* 1999;14(5):310-4.
277. Misiunas A, Niepomniszcze H, Ravera B, Faraj G, Faure E. Peripheral neuropathy in subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1995;5(4):283-6.
- 278: *Clin Rheumatol*. 2008 Oct;27(10):1283-7. doi: 10.1007/s10067-008-0909-x. Epub 2008 Jun 5. The relationship between benign joint hypermobility syndrome and carpal tunnel syndrome. Aktas I1, Ofluoglu D, Albay T.
- 279-: *Rheumatol Int*. 2011 May;31(5):685-6. doi: 10.1007/s00296-009-1229-4. Epub 2009 Oct 24. Digital ulcers as the first manifestation of carpal tunnel syndrome. Perdan-Pirkmajer K1, Praprotnik S, Tomšič M.
- 280- Slater, R.R., Bynum, D.K. (1993). Diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. *Orthopaedic Review*, Oct, 1095-1104.
- 281-. Sen D, Chhaya S, Morris VH. Carpal tunnel syndrome. *Hospital Medicine*, 2002 July 63; 7: 392-395.
- 282-. Sen D, Chhaya S, Morris VH. Carpal tunnel syndrome. *Hospital Medicine* 2002 July 63; 7: 392-395.
- 283-. Glowowacki KA, Breen CJ, Sachar K et all, Electrodiagnostic testing and carpal tunnel release outcome *J Hand Surg [Am]* 1996; 21:117-121.

- 284-. Mesgerzadeh M, Triolo J, Schneck CD. Carpal tunnel syndrome. MR imaging diagnosis. *Magn Reson imaging Clin N Am* 1995; 3 : 249-264.
- 285-. Deryani E, Aki S, Müslümanoğlu L. MR Imaging and Electrophysiological Evaluation in Carpal tunnel Syndrome. *Yonsei Med J* 2003; 44: 27-32.
- 286-. Soccetti A, Rafaelli P, Giovagnoni A, Ercolani P, Mercanla O, Peliedoni G. MR imaging in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Ital J Orthop Traumatol* 1992;18:123-7.
- 287-. Wu HT, Schweitzer ME, Culp RW. Potential MR Signs of Recurrent Carpal Tunnel Syndrome: Initial Experience. *J Comput assist Tomogr* 2004; 28: 860-864.
- 288-. Paternack I, Malmivaara A, tervahartiala P. Et all, Magnetic resonance imaging findings in respect to carpal tunnel syndrome. *Scand J Work environ Health* 2003;29(3): 189-96.
- 289-. Koenig RW, Pedro MT, Heinen CP, et al. Highresolution ultrasonography in evaluating peripheral nerve entrapment and trauma. *Neurosurg Focus* 2009;26(2):E13.
- 290-. Duncan I, Sullivan P, Lomas F. Sonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(3):681-4.
- 291-. Wong SM, Griffith JF, Hui AC, Tang A, Wong KS. Discriminatory sonographic criteria for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46(7):1914-21.
- 292-. Yesildag A, Kutluhan S, Sengul N, Koyuncuoglu HR, Oyar O, Guler K, et al. The role of ultrasonographic measurements of the medyan nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Clin Radiol* 2004;59(10):910-5.
- 293-. Saraçgil N, Karataş M, Yerli H, Işıklar İ, Karadeli E. Diagnostic significiance of ultrasonography in carpal tunnel syndrome and comparison with electrodiagnostic tests. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2009;55(1):13-8.
- 294-. Kaymak B, Ozcakar L, Cetin A, Candan Cetin M, Akinci A, Hascelik Z. A comparison of the benefits of sonography and electrophysiologic measurements as predictors of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(4):743-8.
295. Marilize C. Burger¹ · Hanli De Wet² · Malcolm Collins. Matrix metalloproteinase genes on chromosome 11q22 and risk of carpal tunnel syndrome. *Rheumatol Int*(2015) DOI 10.1007/s00296-015-3385-z

- 296-Hirata H, Tisujii M, Yoshida T, Yoshida K I, Morita A, Okuyama N, Nagakura T, Sugimoto T, Fujisawa K, Uchida A. MMP-2 expression is associated with rapidly proliferative arteriosclerosis in the flexor tenosynovium and pain severity in carpal tunnel syndrome. *J Pathol* 2005; 205: 443–450
- 297-. DeLeo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001;90:1-6
- 298-. Gharagozlian S, Svennevig K, Bangstad HJ, et al. Matrix metalloproteinases in subjects with type 1 diabetes. *BMC Clin Pathol* 2009;9:7

