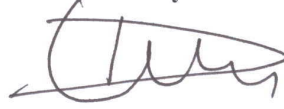


TEZ YAZIM KURALLARI  
( Tezin Kabul ve Onay Belgesi)

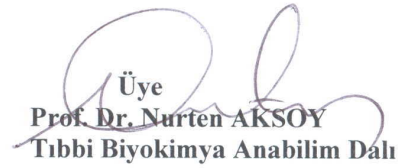
**HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**Dr. Ahmet DEMİRKOL**'un hazırladığı "**Karpal Tünel Sendromlu Hastalarda Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite**" başlıklı tezi **02./06./2010** tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon** Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı  
Doç. Dr. Pelin YAZGAN  
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı**



**Üye  
Prof. Dr. Uğur Erdem IŞIKAN  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı**



**Üye  
Prof. Dr. Nürten AKSOY  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**



**ONAY**

**14./06./2010**

**Prof. Dr. Ahmet KOÇ  
Dekan**

**DEKAN**

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**KARPAL TÜNEL SENDROMLU HASTALARDA  
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF  
STRESİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet DEMİRKOL

DANIŞMANLAR

Yrd. Doç. Dr. Murat ULUDAĞ

Prof. Dr. Nurten AKSOY

ŞANLIURFA

2010

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyiminden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan tez danışmanım Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Murat ULUDAĞ'a, bilgilerinden yararlandığım ve ikinci tez danışmanım Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr.Nurten AKSOY'a, bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim Ortopedi ve Travmatoloji A.D. başkanı Prof.Dr. Erdem IŞIKAN'a, Nöroloji A.D.başkanı Prof.Dr. Yaşar ÖZKUL'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarımızdan Prof. Dr. Tevfik SABUNCU'ya ve bölüm başkanımız sayın Doç. Dr. Pelin YAZGAN'a,

İç Hastalıkları rotasyonum süresince çalışma fırsatı bulduğum ve klinik tecrübelerinden faydalandığım Yrd. Doç. Dr. Suzan TABUR'a,

Tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan ve elektrofizyoloji beceri ve tecrübelerinden faydalandığım EMG teknisyeni Fatih ÖZMODANLI'ya,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı, Yrd. Doç.Dr. Özlem ALTINDAĞ'a, asistanlığım süresince iyi ve kötü günleri birlikte paylaşıp çalıştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğumuz çok değerli asistan arkadaşlarım Dr. Serap İNCEBIYIK, Dr.Ismahan GÜRGEN, Dr.Nurdan KORKMAZ, Dr. Selma EVRAN'a, özellikle Uzm. Dr. Neslihan SORAN'a teşekkür ederim Birlikte çalıştığımız Fizik Tedavi Ünitesi çalışanlarına ve servis çalışanlarına,

Her konuda bana destek olan Nöroloji Ana Bilim Dalı'nda çalışan asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarımıdaki destek ve yardımlarından dolayı Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına,

Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesinde ve Eğitim Araştırma Hastanesinde görevli FTR uzmanı meslektaşlarıma,

Her konuda bana destek olan annem, babam, kardeşlerim ve sevgili eşim, oğlum ve kızıma, hayatım boyunca her konuda bana destek çıktıkları için teşekkür ederim.

<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>Sayfa</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>ii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>iii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>iv</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>x</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1.Anatomi</b>	<b>3</b>
<b>2.2.Periferik Nöropatiler</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1.Risk Faktörleri</b>	<b>13</b>
<b>2.2.2. Median Sinir Nöropatileri</b>	<b>14</b>
<b>2.2.3.Patogenez</b>	<b>16</b>
<b>2.2.4.Etyoloji</b>	<b>17</b>
<b>2.2.5.Klinik</b>	<b>21</b>
<b>2.2.6.Tanı</b>	<b>22</b>
<b>2.2.6.1.Öykü</b>	<b>22</b>
<b>2.2.6.2.Fizik Muayene</b>	<b>22</b>
<b>2.2.6.3.Elektrofizyoloji</b>	<b>24</b>
<b>2.2.6.4.Radyolojik Yöntemler</b>	<b>28</b>
<b>2.2.7.Ayrıcı Tanı</b>	<b>29</b>
<b>2.2.8.Tedavi</b>	<b>31</b>
<b>2.2.8.1.Serbest Oksijen Radikalleri</b>	<b>34</b>
<b>2.2.8.2. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Mekanizmaları</b>	<b>40</b>
<b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>44</b>
<b>4.BULGULAR</b>	<b>47</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>6.KAYNAKLAR</b>	<b>75</b>

## TABLÖLAR DİZİNİ

**Tablo 1:** Periferik sinirlerin Seddon ve Sunderland sınıflaması

**Tablo 2:** KTS ve kontrol grubu demografik özellikleri

**Tablo 3:** KTS hastalarının klinik ve elektromiyografik verileri

**Tablo 4:** KTS ve kontrol grubu total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi verileri

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1:** Tuzak nöropati oluşum mekanizması

## **RESİMLER DİZİNİ**

**Resim 1:** Karpal Kemiklerin Görünümü

**Resim 2:** Karpal tünelin aksial şematik görüntüsü

**Resim 3:** Pleksus Brakiyalis

**Resim 4:** Mediyen sinirin üst ekstremitedeki seyri

**Resim 5:** El bileği fleksör tendon ve sinirler

## KISALTMALAR

BKAP	: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
CAT	: Katalaz
COX2	: Siklooksijenaz-2
CRP	: C Reaktif Protein
DL	: Distal latans
DNA	: Deoksiribonükleik asid
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EMG	: Elektromiyografi
ENMG	: Elektronöromiyografi
FLA2	: Fosfolipaz A2
GM-CSF	: Granülosit Monosit Koloni Stimüle Eden Faktör
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GR	: Glutasyon Redüktaz
GSH	.Glutasyon
GSSG	: Glutasyon disülfid
GST	: Glutasyon Transferaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen Peroksit
HO <sup>-</sup>	: Hidroksil Radikali
IL-1	: İnterlökin-1 Alfa ve Beta
IL-10	: İnterlökin-10
IL-13	: İnterlökin-13
IL-6	: İnterlökin-6
KTS	: Karpal Tünel Sendromu
LOOH	: Lipit hidroperoksit
MDA	: Malondialdehid
MIP-2	: Makrofaj inflamatuvar protein-2
MMP	: Matriks Metalloproteaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NSAİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
O <sub>2</sub>	: Oksijen



$O_2^-$	: Süperoksit Radikali
$O_2^{\uparrow\downarrow}$	: Singlet Oksijen
OLF	: Periostin Benzeri Faktör
ONOO <sup>-</sup>	: Peroksinitrit
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PDGF	: Platelet Derived Growth Faktör
PGE2	: Prostaglandin E2
RANTES	: Regulated On Activation Normal T-cell Expressed and Secreted
ROM	: Reaktif Oksijen Molekülleri
SİH	: Sinir İleti Hızı
SOD	: Süperoksid Dismutaz
SOD	: Süperoksit Dismutaz
TAK	: Total Antioksidan Kapasite
TGF- $\beta$	: Transforming Growth Faktör $\beta$
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa ve Beta
TOS	: Total Oksidatif Stres
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

# KARPAL TÜNEL SENDROMLU HASTALARDA TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF STRESİN ARAŞTIRILMASI

## ÖZET

Bilekte mediyen sinirin bir tuzak nöropatisi olan karpal tunel sendromu (KTS), kadınlarda % 5.8, erkeklerde % 0.6'lık bir prevalans ile en sık gorulen periferik sinir hastalıklarından biridir. Parestezi ve uyuşukluk gibi duyusal semptomlar baskındır ve gece alevlenmesi klasik bir özelliktir. Bazen basit bir durum olarak düşünülmesine rağmen ciddi bir özürülük nedenidir. KTS en fazla iş gücü kaybına yol açan hastalıklardan biridir. KTS'nin cerrahi tedavisi en sık küçük ameliyatlardan biridir.

Fleksör tenosinoviyumun histolojik çalışmaları inflamasyondan çok iskeminin başlattığı değişiklikleri destekler. Serbest oksijen radikali malondialdehit (MDA)'in serum ve doku seviyelerinin KTS'li hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. MDA'nın hem lokal hem de sistemik olarak yüksek düzeyleri, iskeminin başlattığı reperfüzyon hasarının KTS'nin semptomatolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Fakat total antioksidan kapasite (TAK), total oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ)'nin KTS hastalarındaki düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve mediyen sinir dağılımında parestezi öyküsü, gece veya gün içinde el ağrısı öyküsü, fizik muayene sırasında pozitif bulgular ve pozitif bir elektrofizyolojik muayene sonrası KTS tanısı konulan 43 hasta çalışmaya alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 43 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların 38'inde (%88) bilateral KTS, 5'inde (%12) unilateral KTS saptandı ve hepsinde dominant ekstremitte etkilenmişti. EMG bulgularına göre 31 hasta orta KTS (%72), 8 hasta hafif KTS (%18) ve 4 hasta ise ağır KTS (%10) olarak saptandı.

Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el sinir ileti hızı arasında ters yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.033$ ). Yani dominant el sinir ileti hızı azaldıkça hastanın semptomları da artıyordu. Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el distal motor latans arasında aynı yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.012$ ). Motor tutulum arttıkça semptom şiddeti de artıyordu. Hastalarımızda sinir ileti hızı azaldıkça ve motor latans uzadıkça fonksiyonel kapasite azalmaktaydı.

Oksidatif stres seviyelerinin belirlenmesi için plazmada total oksidan seviye (TOS) ve antioksidan kapasitenin belirlenmesi için total antioksidan kapasite (TAK) tam otomatik kolorimetrik yöntemle sonuç veren REL<sup>®</sup> Assay ticari kitleriyle çalışıldı. TOS/TAK oranı hesaplanarak oksidatif stres indeksi (OSI) bulundu. Yaş ortalaması  $43.30 \pm 10.49$  olan 38'i

kadın 5'i erkek toplam 43 KTS hastasında TAK seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p=0.008$ ), TOS ve OSI değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu (sırasıyla,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ).

Elde ettiğimiz bulgulara göre, TOS ve OSI'nin artışı KTS hastalarının siddetli oksidatif strese maruz kaldıklarını göstermektedir. Ayrıca artmış olan oksidatif stresle mücadele etmek için vücut antioksidanlarını kullanmakta ve dolayısıyla TAK seviyelerinde bu hastalarda düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, artmış oksidatif stres bu hastalarda sinoviyal hücre ve sinir hücresi ile çevre doku hücrelerinde oksidatif hasar meydana getirerek sinyal iletimini etkilemekte ve bu hastalarda görülen klinik semptomların ortaya çıkışında ve/veya ilerlemesinde rol oynayabilir. Bu nedenle hastalığın tedavisine ek olarak verebileceğimiz antioksidan içeren destekleyici tedavi bu semptomların gerilemesinde etkili olabilecektir.

**Anahtar kelimeler:** Karpal tünel sendromu, total antioksidan kapasite, total oksidan seviye, OSI

# **EVALUATION OF TOTAL ANTIOXIDANT CAPACITY AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME**

## **ABSTRACT**

Carpal tunnel syndrome (CTS), an entrapment neuropathy of the median nerve at the wrist, is one of the most common peripheral nerve disorders with a population prevalence of 5.8% in women and 0.6% in men. Sensory symptoms like paraesthesia and numbness are predominate and nocturnal exacerbation is a classic feature. Though sometimes it has been considered as a trivial condition, it is a serious cause of disability. CTS is one of the disorders causing to most often lost of work-potential. Surgical treatment by carpal tunnel decompression is one of the most common minor operations.

Histological studies of the flexor tenosynovium support ischemia-induced changes rather than inflammation. Increased serum and tissue levels of malondialdehyde, free oxygen radical have been detected in patients with carpal tunnel syndrome. It has been thought that both local and systemic elevated MDA levels show that ischaemia-reperfusion injury plays a role in the symptomatology of CTS. However, total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) in patients with CTS have not been investigated previously.

Subjects complaining pain and paraesthesia in median nerve region of hand who applied to Harran University Research Hospital Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic were examined. Forty-three patients diagnosed as CTS after the physical examination and electrophysiological findings included in the study. The mean age of patients was  $43.30 \pm 10.49$  years. Totally 43 patients (38 female and 5 male) enrolled. Bilateral CTS in 38 (88 %) patients and unilateral CTS in 5 patients were detected. Dominant hand was involved in all patients. According to electrophysiological parameters of the dominant extremity, 8 (18%) patients had mild, 31 (72%) had moderate and 4 (10%) had severe CTS.

Between symptom severity subscale of Boston questionnaire and dominant hand nerve conduction velocity found a negative correlation ( $p=0.033$ ). When dominant hand nerve conduction velocity decreased, CTS symptoms were also increased. Between symptom severity subscale of Boston questionnaire and dominant hand distal motor latency found a positive correlation ( $p=0.012$ ). When motor involvement increased, CTS symptoms were also increased. As nerve conduction velocity decreased and distal motor latency prolonged in dominant hand, the functional capacity was diminished in our patients.

To detect oxidative stress levels total oksidant status (TOS) and total antioksidative capacity (TAC) with a full automatic colorometric method (REL<sup>®</sup> Assay Diagnostics) were studied. Taking the ratio of TOS to TAS oksidative stress index (OSI) were found. TAC of patients with carpal tunnel syndrome was significantly lower than those of controls ( $p=0.008$ ), TOS and OSI in patients with carpal tunnel syndrome were significantly higher than those in controls (respectively  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ).

According to the obtained data, increased TOS and OSI levels show that the patients with CTS exposed to severe oxidative stress. Additionally, against the increased oxidative stress the body uses its antioxidants and therefore TAC levels have been found as decreased. As a result, increased oxidative stress in these patients in the synovium and nerve cells and in their environmental cells cause oxidative damage which affects signaling pattern in the tenosynovium and median nerve and play role in the initiation and/or progression of clinical symptoms in the patients with CTS. Hence, as an additional treatment to the main treatment of CTS to be given a supportive treatment including antioxidants may be effective to decrease or prevent these symptoms.

**Keywords:** Carpal tunnel syndrome, total antioxidant capacity, total oxidative sttatus, OSI

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Klinik görünümleri ilk kez 1854'te Paget tarafından tanımlanan karpal tunel sendromu (KTS), medyan sinirin karpal tünelde sıkışmasından kaynaklanan bir grup semptom ve işareti içeren bir tuzak nöropatidir. Medyan sinir lezyonlarının en sık görülen şeklidir (1,2). Motor ve duyu lifleri içeren medyan sinirin bası sonucu oluşan semptomlar karpal tunel distalindeki innervasyon alanında duyu kaybı, uyuşma, gece ağrıları, tenar kas atrofisi ve bununla ilgili olarak kas gücü kaybıdır. Tedavisinde çeşitli medikal tedavi ajanları ve fizik tedavi yöntemleri ve gerektiğinde cerrahi yöntemler kullanılır. KTS en fazla üçüncü ve beşinci dekadlar arasında ve kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür.

Yapılan çalışmalarda genel popülasyonun % 0,1–0,5'inde KTS'ye rastlandığı bildirilmiştir (3,4,5). Ellerin sık kullanımını gerektiren meslekler (müzisyenler, bilgisayar-daktilo kullananlar, marangozlar, çevirmenler, jack-hammer [kaya matkabı] operatörleri, fabrika işçileri, iğne işçileri, tenis oyuncular) ve bazı hastalık ya da durumlar (hamilelik, romatoid artrit, kronik renal yetmezlik, diabetes mellitus, bilek travması, amiloidozis, tümörler, ganglion, tendinit ve tenosinovit) KTS'ye neden olan diğer sebeplerdir. En sık görülen KTS nedeni herhangi bir etiyolojik etkenin saptanmadığı idiyopatik KTS'dir.

Kadınlarda daha sık görülmesi hormonal değişiklikler ve karpal tünelin kadınlarda anatomik olarak daha dar olması ile açıklanmaya çalışılmıştır. Unilateral veya bilateral olabilir. Güç kaybının başlaması, saç taramak, su içmek ya da telefonla konuşmak gibi günlük aktiviteleri zorlaştırabilir.

KTS kliniğinde ilk belirtiler gece ağrısı ve parestezilerdir ve bu yakınma başlangıçta subjektif tek belirti olarak karşımıza çıkar. KTS'de tanı klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ile bu bulguların elektrofizyolojik olarak onaylanmasına dayanır. KTS elektrofizyolojisi ilk kez 1956 yılında Simpson tarafından tanımlanmıştır. Elektrofizyolojik testler KTS tanısını desteklemede, tuzaklanma seviyesini belirlemede ve medyan sinir basısının ciddiyetini belirtmede yararlıdır. %10–15 oranında yanlış negatif sonuç elde edilebilir. Bu nedenle EMG ve sinir ileti incelemesi normal olan semptomatik KTS vakalarında KTS'nin değerlendirilmesi için radyolojik çalışmaların güçlü bir tamamlayıcı rolü vardır (5,6). Karpal tunel sendromunun konservatif tedavisinde el bileğinde semptomları aktive eden hareketlerden kaçınmak, el bileğinin

splintlenmesi, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar, lokal steroid injeksiyonu ve ultrason, kısa dalga, parafin, TENS gibi fizik tedavi yöntemlerinden yararlanır.

KTS'li hastalarda oksidatif stres ve total antioksidan kapasite daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada oksidatif-antioksidatif denge göstergeleri olan total antioksidan kapasite (TAK), total oksidan seviye (TOS) ve TAK değerlerini TOS değerlerine oranlayarak belirlediğimiz OSI (oksidatif stres indeksi)'ni değerlendirip klinik bulgularla ilişkisini araştırmayı amaçladık. Oksidatif stres ve total antioksidan kapasitenin KTS'li hastalarda ilk kez bu çalışma ile ortaya konması hem hastalığın etiopatogenezinin daha iyi anlaşılmasına hem de asil tedaviye ek olarak verilecek antioksidan tedaviyle KTS' de daha etkili bir tedavi sağlanabilmesi hususunda bize yol gösterici olabilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

KTS medyan sinirin el bileğinde karpal tünel içinde sıkışması sonucu görülen bir tuzak nöropatidir. İlk kez Paget tarafından 1854 yılında distal radius kırığı olan bir hastada tanımlanmıştır (7). 1923'te Marie ve Foix 80 yaşında tenar atrofi olguda, medyan sinirin uzun dönem basısı sonucu gelişen patolojik değişiklikleri tanımlamıştır (8,9). 1933 yılında, postravmatik osteoartritik osteofitler ile medyan sinir basısı olan bir olguda Learmonth medyan sinirin ilk cerrahi dekompresyonunu tanımlamıştır (10,11). 1941'de Gaynor ve Hart, karpal tüneli düz grafilerde değerlendirmişlerdir (12). 1946 yılında Mayo Kliniğinde Cannon ve Love, medyan sinir basılı 38 olgunun dokuzunda transvers karpal ligamentin kesilmesi ile başarılı sonuçlar bildirmiştir (13). 1947 yılında Brain, Wright ve Wilkinson cerrahi tedavi ile düzelen tipik klinik semptomlu hasta serisinde KTS terimini kullanmıştır (14,15). KTS'ye ilişkin olarak 1950 yılından başlamak üzere birçok yayını olan Phalen, 1966 yılında ameliyat ettiği 654 karpal tünel sendromlu hastayı değerlendirerek literatüre geniş bir hasta serisi kazandırmıştır (16,17,18).

### 2.1.ANATOMİ

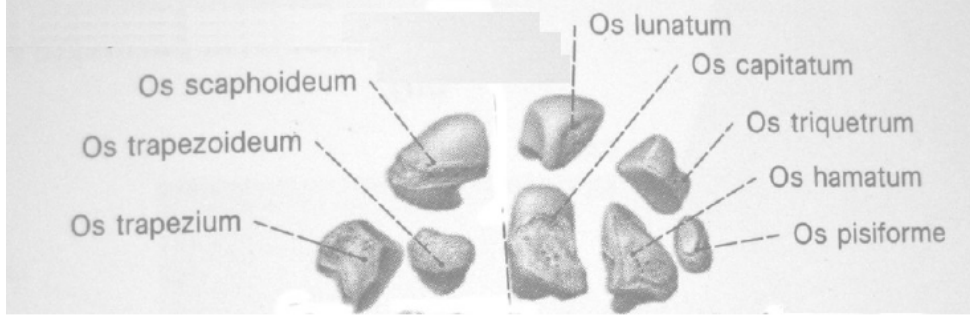
Karpal tünel, palmar tarafında fibröz, dorsal tarafında osseöz elemanlar ile sınırlanan el bileğindeki fibro-osseöz bir tüneldir. Karpal tüneli açığa çıkarırken yüzeyleyden derine doğru karşılaşılan yapılar cilt, palmar aponevroz ile bitişik olarak palmaris longus tendonu, m. palmaris brevis, fleksör retinakulum'dur.

Karpal tünelden geçen yapılar:

- Fleksör pollicis longus tendonu
- Medyan sinir
- Flksör digitorum superficialis tendonları
- Fleksör digitorum profundus tendonları

Karpal tünelin tabanında konkavitesi tünele bakacak şekilde sıralanmış osseöz yapılar yer alır, tünelin orta ve alt kısmında karpal kemikler bulunurken tünelin girişinde radius ve ulna'nın distal uçları yer alır. Karpal kemikler proksimal ve distalde olmak üzere iki sıra halinde bulunur. Karpal kemikler radialden ulnara doğru şu şekilde bulunur (Resim 1):

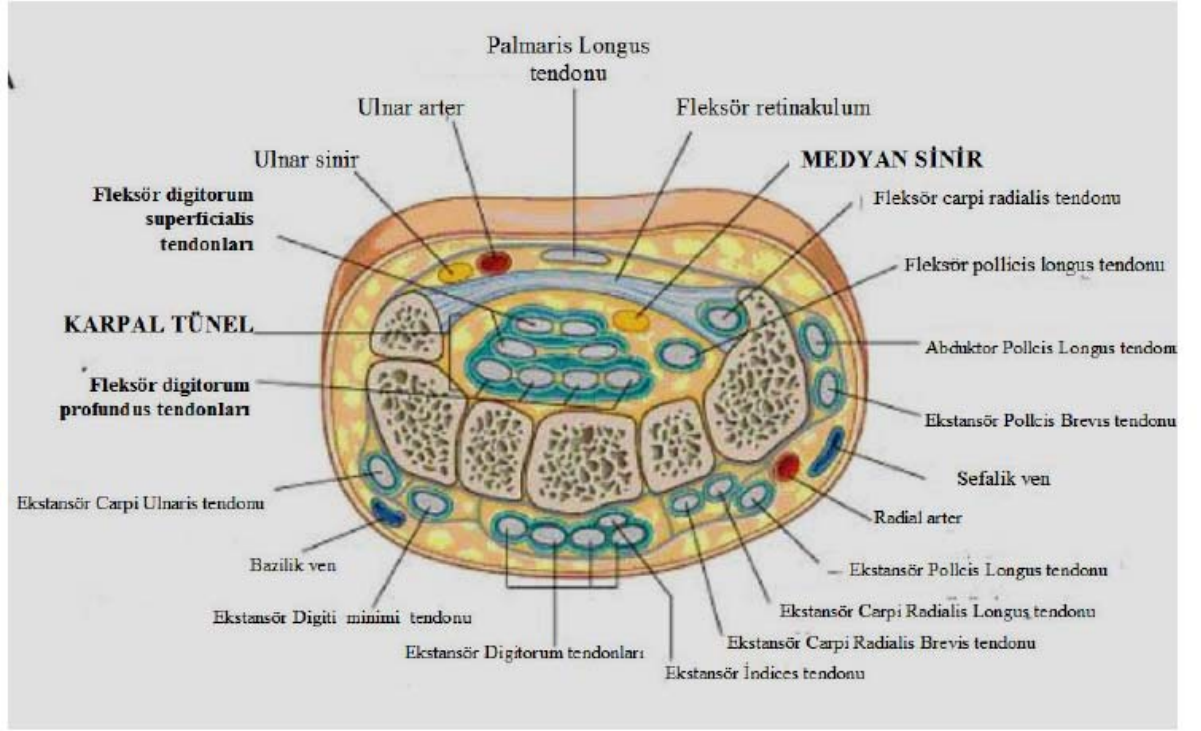




**Resim 1:**Karpal Kemiklerin Görünümü

- Proksimal sıra:
  - Os Scaphoideum
  - Os Lunatum
  - Os Triquetrum
  - Os Pisiforme
- Distal sıra:
  - Os Trapezium
  - Os Trapezoideum
  - Os Capitatum
  - Os Hamatum

Kanalı üç kemik duvar ve bir fibröz ön duvar sınırlar. Tünelin tabanı capitatum, trapezoideum ve lunatum tarafından oluşturulan konkav bir kavistir, unlar duvarı hamatum'un hamulus'u, radial duvarı trapezium ve tuberculum trapezi oluşturur (Resim 2).



**Resim 2:** Karpal tünelin aksial şematik görüntüsü

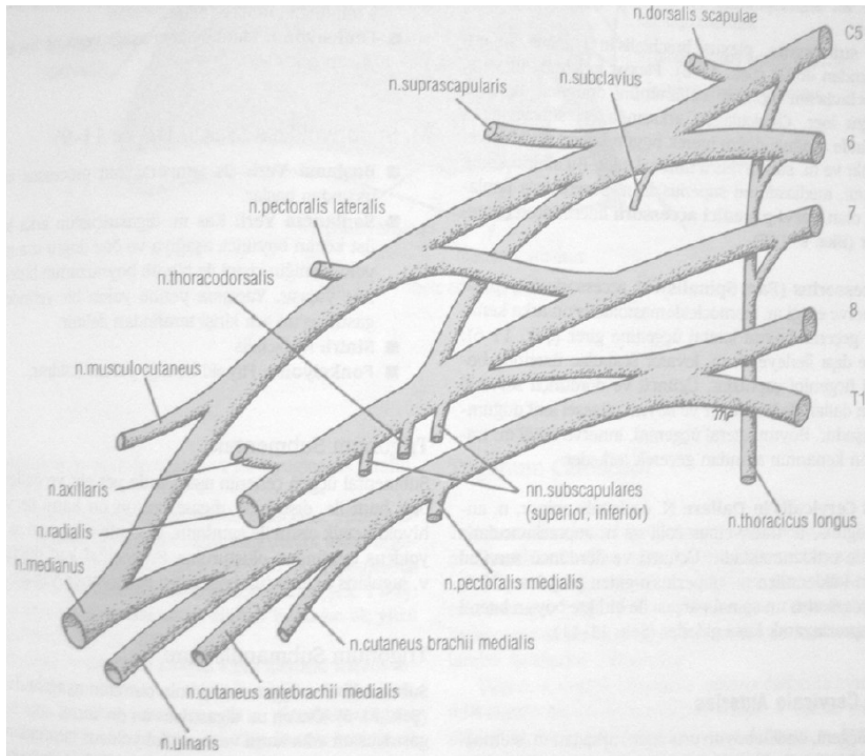
Fleksör retinakulum kalın, geniş, yoğun bir bağ demeti olarak eminensiya karpı radiyalis ve ulnaris arasında, radyal tarafta trapezium ve sacaphoideumun tüberküllerine, ulnar tarafta ise psiforme ve hamulus ossis hamati'ye uzanır (19). Fleksör retinakulum birbirini çaprazlayan ve karışan liflerden oluşur; proksimal, santral ve distal kısım olmak üzere üç bölüme ayrılır. Proksimal bölüm fasya antebrakinin devamı olup fleksör karpı ulnaris ve radiyalisin derinine doğru uzanır, diğer iki bölüme göre dardır (20). Fleksör retinakulum santral bölümü eminensia karpı radiyalis ve ulnaris'in kemiklere tutunmasıyla karakterize olup anatomik kanalis karpı'nin tabanını yapar (21). Fleksör retinakulumun distal bölümü tenar ve hipotenar kaslar arasında uzanan kuvvetli aponevrotik bağlantıdan oluşur (21). Retinakulumun genişliği karpal tünelin genişliğine eşittir. Fleksör retinakulum yaklaşık 1–2 mm kalınlığında, hem radyal hem ulnar taraf genişliği ve proksimalden distale uzunluğu 2,5–3 cm'dir. Distal karpal kemiklerin ve metakarpal kemiklerin tabanları üzerinden uzanır (19,22).

Palmar aponevrozun altında yerleşen fleksör retinakulumun yüzeysel tabakası palmar karpal ligament, derin tabakası ise transvers karpal ligamenti oluşturur. Transvers karpal ligament kalındır ve radyal tarafta iki laminaya ayrılır. Transvers lamina scaphoid ve trapeziumun tüberküllerine tutunurken, oblik lamina ise trapeziumun medial kenarına tutunur. İki lamina trapezium ile birlikte musculus fleksör karpı radiyalis'e geçiş

oluşturur. Transvers karpal ligamentin ulnar kısmı pisiformedeki ulnar arter oluşunun derin dorsoline, radial tarafta ise pisohamat ligamentin lateraline ve hamulus ossis hamati'ye tutunur (19).

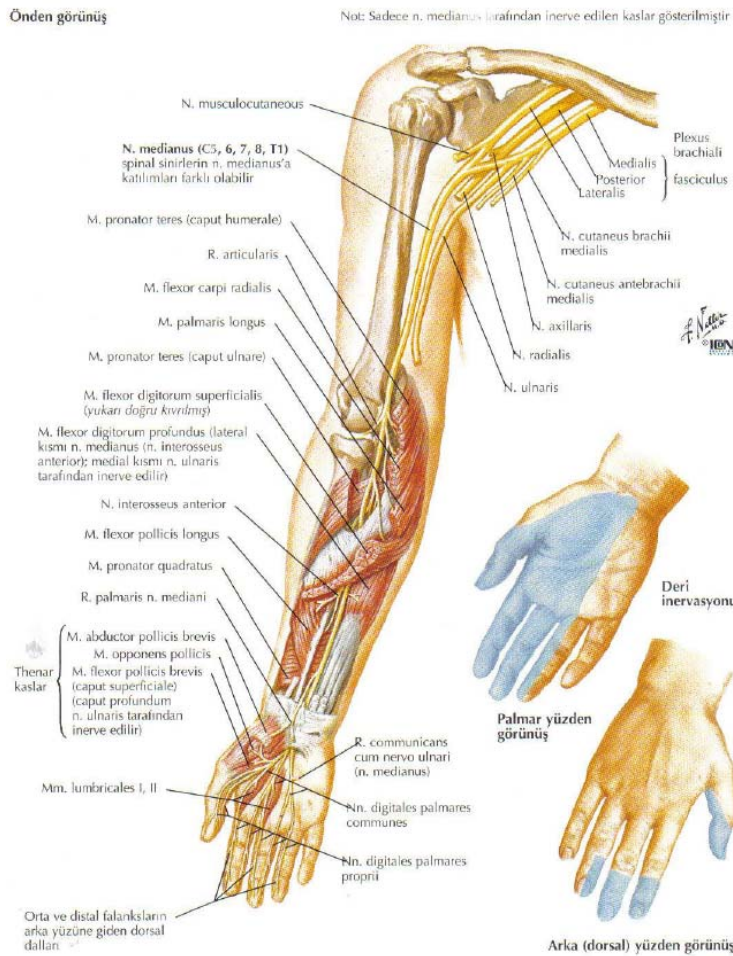
Palmar karpal ligament proksimalde önkol fasyasının, distalde ise palmar fasyanın devamı olan bir bağıdır. Radial tarafta transvers karpal ligament ile birleşirken, ulnar tarafta transvers karpal ligamentten ayrılarak pisiform kemikteki ulnar arter oluşunun palmar kenarına tutunur. Proksimal bölümleri fleksör karpi ulnaris tendonundan gelen lifler ile distal bölümleri ise tenar ve hipotenar kaslarından gelen lifler ile kalınlaşır (19).

Pleksus brakialis 5, 6, 7 ve 8. servikal (C) spinal sinirler ile 1.torakal (T) spinal sinirin ön dallarının regio cervicalis lateraliste birleşmesi ile oluşur (Resim 3). C5 ve C6'nın kökleri birleşerek trunkus superioru, C8 ve Th1'in kökleri birleşerek trunkus inferioru oluşturur. C7'nin kökü trunkus medius olarak devam eder. Trunkuslar daha sonra ön ve arka olmak üzere iki dala ayrılır. Üst trunkus ve orta trunkusun ön dalları birleşerek fasikulus lateralis, alt trunkus ön dalı fasikulus mediyalisi ve üç trunkusun arka dalları birleşerek fasikulus posterioru meydana getirir (22).



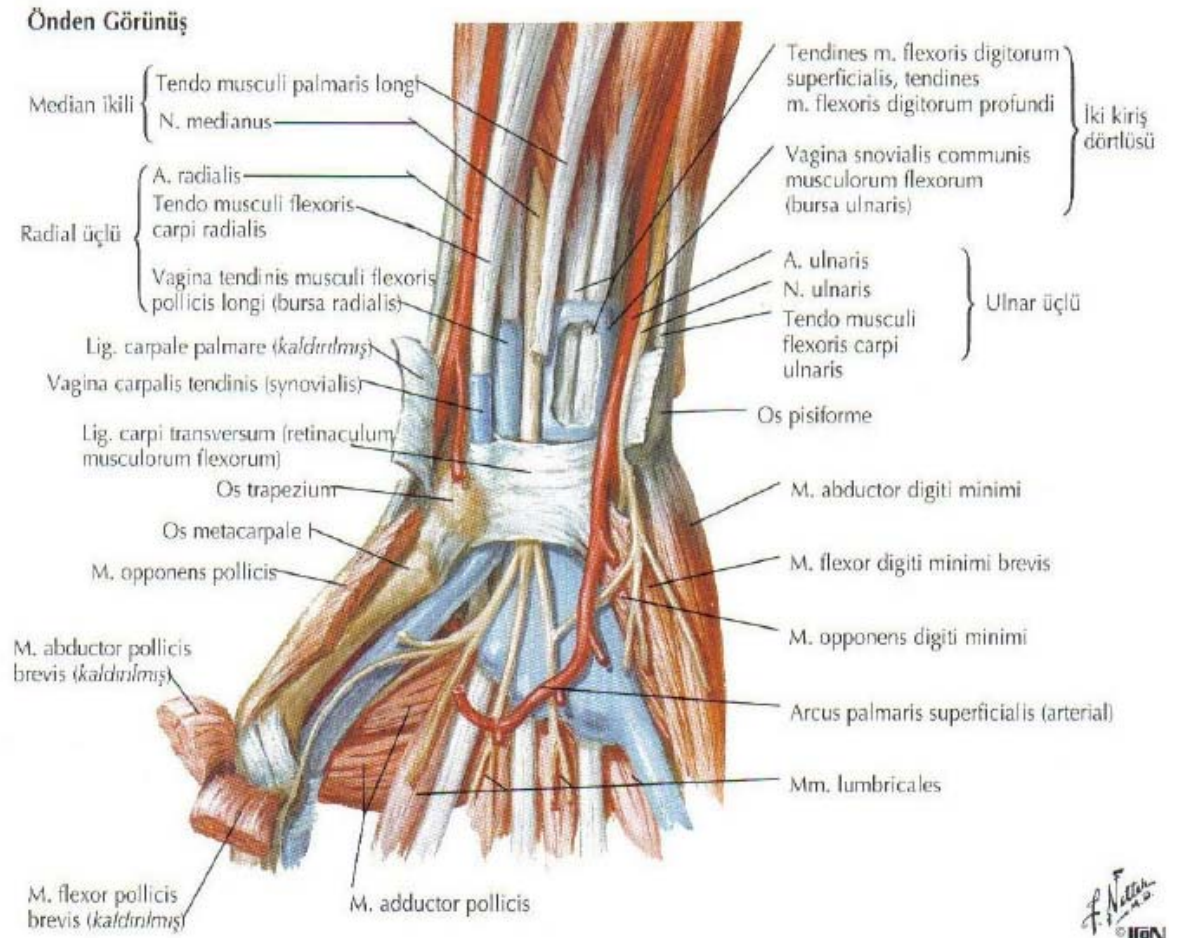
**Resim 3:** Pleksus Brakialis

N. medianus brakiyal pleksus oluşumuna katılan spinal sinirlerin ön köklerinden akson alır. Fasikulus lateralis'ten gelen radiks lateralis nervi mediyani ile fasikulus mediyalisten gelen radiks mediyalis nervi mediyani aksiler arterin önünde birleşerek N. medianusu oluşturur. Başlangıçta arteria brakialisin lateralinde iken kolun ortasında arterin mediyaline geçer (Resim 4). Lasertus fibrozusun altında m. pronator teres'in humeral ve ulnar başları arasında önkola ulaşır, fossa kubiti'de aponevrozis bisipitalis'in arkasında m. brakiyalisin önünde seyrederek (23,24). Lasertus fibrozusun altında mediyani sinir bazı dallar verir ve bunlar önkol kasları m. pronator teres, m. fleksör karpi radyalis, m. palmaris longus ve m. fleksör digitorum superfisialisi innerve eder. N. medianus dirsekte m. pronator teres kasının distalinde n. interosseus antebrachi anterioru verdikten sonra m. fleksör digitorum superfisialis ve m. fleksör digitorum profundus kasları arasında el bileğine ulaşır (25).



Resim 4: Mediyani sinirin üst ekstremitedeki seyri (26).

N. medianus elin proksimalinde korunmuştur, derin ve yüzeysel parmak fleksörleri arasından yüzeye çıkar. Fleksör karpi radyalis tendonunun ulnar tarafında hemen fasyanın altında seyreder. Mediyen sinirin altında 2. parmağa giden fleksör süperfişiyal kasın tendonu bulunur (resim 5). Bu tendonun ulnar tarafında palmaris longus kasının tendonu uzanır (25).



Resim 5: El bileği fleksör tendon ve sinirler (26).

Mediyen sinir karpal kanala girerken yassılaşıır ve retinakulum fleksörümün yaklaşık 5 cm proksimalinden fasyayı delerek çıkan palmar bir dal verir. Bu palmar dal radyal tarafa dönerek tenar bölgenin derisi ve avuç içinin radyal yarısını innerve eder. Anatomik varyasyonlara sık olarak rastlanır (25). Mediyen sinir fleksör retinakulum girişinde 6 mm genişliğindedir, distale doğru genişliği artar orta kısımda 6.1 mm, çıkışta ise 7.7 mm'dir. Mediyen sinir kanal içinde genellikle orta hattın radyalindedir (%43.3)

(27,28). Mediyen sinir kanalı terk ettikten sonra palmar aponevrozun orta katmanlarına girer, tenar dallarını kanalın çıkışında verir. Genellikle retinakulum fleksörümü delerek radiale çıkar, m. abduktor pollicis brevis kasını, opponens kasını ve m. fleksör pollicis brevis kasının yüzeysel başını innerve eden rekürren motor dalını verir. Vakaların 2/3'ünde tenar bölgede ulnar sinirin ramus profundusu ile anastomoz yapar. Tenar kaslarda çift innervasyon olması nadir değildir, bu tip innervasyona " Ansa thenaris" terimi kullanılması önerilmektedir. Böylesi bir çift innervasyon sinir yaralanmaları ve sinir cerrahisi için önemlidir (29).

1, 2 ve 3'üncü dijital palmar sinirler mediyen sinirin son dallarıdır, n.digitales palmares proprii 1,2, 3 ve 4. parmağın yarısını innerve eder. Bu sinirler ikinciden dördüncüye kadar olan parmakların yalnız fleksör yüzlerini innerve etmezler, aynı zamanda orta ve son falankların ekstansör yüzündeki deriyi de innerve eder. 1 ve 2. n. digitales palmaris communis, 1 ve 2. lumbrikal kaslara motor dallar da gönderir (25).

Mediyen sinir, brakial arter ve dalları tarafından beslenir. Mediyen sinir önkolda anterior interosseal arterden çıkan mediyen arterden beslenir, normalde bu damar bu siniri besleyen tek damardır. Vakaların yaklaşık %1'inde mediyen sinir ile birlikte karpal kanala girer ve arcus palmaris süperfisialis ile bağlantılıdır. Bu vakalarda radial arter atrofiye uğrar ve ince bir dal olarak uzanır. Mediyen sinir yoluna duysal bir dal olarak devam eder. Dirsek sinoviyasına, el bileğine, ulnanın ve radiusun kemik ve periostuna, metakarpal ve falangeal kemiklere dal verir, vazomotor lifler sinirin damar ile temas ettiği yerlerden çıkar. Böylece n. medyanus mediyal bisipital oluk, dirsek bölgesi ve palmar aponevroz içinde damarlar ile birlikte uzanır (25).

Karpal kanalı yapısal olarak dar olan kişiler, klinik belirtilerin çıkmasına yatkın olan kişilerdir, bu kanalın çapı bilgisayarlı tomografi ile ölçülebilir. Elini kullanarak çalışan ve klinik belirtileri olan insanlarda kanalın kesitsel alanı  $1,75 \pm 0.21 \text{ cm}^2$  iken, şikayeti olmayan kontrollerde  $2.53 \pm 0.15 \text{ cm}^2$  olarak bulunmuştur. El bileği çevresinin ölçümü ile kanalın çapı belirlenemez (30). Kanal içindeki basınç artışı patogeneizde etken olmaktadır, bu basınç elin pozisyonuna bağlıdır. Bir katater ile kanal içindeki basınç ölçüldüğünde, hastalarda sağlıklılara göre basıncın belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Sağlıklılara kıyasla hastalarda nötral pozisyonda basınç 32 mmHg, yani 2.5 kat yüksek bulunmuştur. Bu basınç el bileğinin 90° fleksiyonunda (Phalen testi) 94 mmHg'ye ve 90° ekstansiyonda ise 110 mmHg'ye yükselir (31,32).

## 2.2.PERİFERİK NÖROPATİLER

İlk kez 1862'de yılında Waller kendi kol sinirlerinin basısı sonrası oluşan motor, vazomotor ve duysal değişiklikleri tanımladı (33). Periferik sinirlerin tuzaklanması internal ve eksternal sebepler, tekrarlayan travmalar, aşırı kullanım gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Periferik sinir anatomik olarak basıya uğradığı noktanın distalinde klinik bulgular verir. Sinire ait kaslarda paralizi, parestezi, hipoestezi veya duyu kaybı ve ağrı görülebilir (32,34,35). Tuzak nöropatiler akut veya kronik olarak oluşabilir. Sinirin üzerindeki bası akut, aralıklı, tekrarlayıcı veya devamlı olabilir. Sinirin yüzeyelleştiği noktalarda dışarıdan bası ile akut tuzak nöropatisi gelişebilir, bunun için 2–12 saatlik bası yeterlidir. Akut sinir basısına en tipik örnek, radyal sinirin humerus ile deri arasında seyrettiği noktada tuzaklanması ile meydana gelen cumartesi gecesi felci dir.(32). Kronik basılarda sinirin fibröz veya kemiksi olarak dar bir kanaldan geçerken devamlı mikrotravmalara ve distorsiyona uğraması sonucu nöropatik ve klinik bulgular ortaya çıkar (36,37). Sinirdeki bu değişiklikler, lokal segmental demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyondur (32).

Uzun süre bası altında kalan büyük çaplı liflerde sinirin tüm bileşenlerini etkileyen yapısal değişiklikler oluşur. İlk gelişen değişiklik miyelin kılıfında gelişen asimetridir. Bu nodlarda miyelinin gerilmesi sonucu oluşur, böylelikle paranodal segmenter demiyelinizasyon ortaya çıkar. Basının devam etmesi durumunda ikinci adım olan akson tutulumu Wallerian dejenerasyona eklenir, bunu rejenerasyon ve remiyelinizasyon izler. Tuzak nöropatiler gibi kronik olaylarda, akson transportu ile peri ve endonöral bağ dokularındaki değişimler patolojik süreci olumsuz yönde etkiler (38). Destek bağ dokusundaki hasarın derecesine bağlı olmayan aksonal kayıp, sinir boyunca özgül bir yerde olduğunda, lezyonun distalinde wallerian dejenerasyon gelişir. Bu olay esas olarak hem motor hem de duysal iletileri aynı şekilde etkiler. Periferik sinir sisteminin distalinde gelişen akson kaybı lezyon yerleşimine bağlıdır (34).

Periferik sinir akut veya kronik travmaya uğradığında üç farklı derecede lezyon görülebilir. Periferik sinir lezyonları Seddon ve Sunderland tarafından değişik şekillerde sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Seddon sınıflamasına göre periferik sinir lezyonları nöropraksi, aksonotmezis ve nörotmezis olarak üçe ayrılır (41). Nöroprakside, sinir liflerinin tümünde veya çoğunluğunda anatomik devamlılık korunur. Travma bölgesinde

geçici olarak ileti bozukluğu oluşur. Lokal olarak sınırlı segmental demiyelinizasyon oluşabilir. Lezyon bölgesi altında lokal iletim bozulmasına bağlı olarak duysal ve motor fonksiyonlar kaybolur (36,41,42). Aksonotmezisde, travmaya uğrayan sinir lifleri aksonlarında Wallerian dejenerasyon gelişir, endonörium sağlamdır. Lezyon bölgesi altında motor, duysal ve otonomik tüm fonksiyonlar kaybolur. Zaman içerisinde sinirin innerve ettiği kaslarda atrofi gelişir. Sinir lifi kılıfları korunduğu için lezyon proksimalinde sinir liflerinde rejenerasyon oluşur. Bu rejenerasyonun hızı erişkinde 1 mm/gün, çocuklarda 2 mm/gün'dür. Buna bağlı olarak iyileşme süresi değişir, cerrahi tedaviye gerek yoktur (36). Nörotmezisde, sinir aksonları ile birlikte kılıfın da kesilmiş olduğu durumlar vardır. Klinik başlangıçta, aksonotmezise benzer fakat sinir kılıfı da kesilmiş olduğu için proksimalden rejenerasyon söz konusu değildir, tedavi kesinlikle cerrahidir (36,34). Sunderland sinir yaralanmalarını iletimin durakladığı aksonal devamlılığın korunduğu hafif derecedeki yaralanmadan, sinirin tüm elemanlarının zedelendiği ve cerrahi tedavi olmadan iyileşmenin mümkün olmadığı şiddetli yaralanmaya kadar sınıflandırmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Periferik sinirlerin Seddon ve Sunderland sınıflaması (40)

Seddon	Sunderland	Patoloji	Prognoz
Nöropraksi	1°	Miyelin zararı	Haftalar aylar içinde mükemmel düzelme
Aksonotmezis		Akson kaybı Değişik derecede bağ doku hasarı	Destek dokularının bütünlüğünün korunmasına kaza olan mesafeye bağlı olarak iyiden kötüye değişebilen prognoz
	2°	Akson kaybı Endonöral tüpler sağlam Perinörium sağlam Epinörium sağlam	Kaza olan mesafeye bağlı olarak iyi prognoz
	3°	Akson kaybı Endonöral tüpler hasarlı Perinörium sağlam Epinörium sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi gerekebilir
	4°	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinörium hasarlı Epinörium sağlam	Kötü prognoz Aksonlar hatalı yöne gidebilir Cerrahi sıklıkla gerekebilir

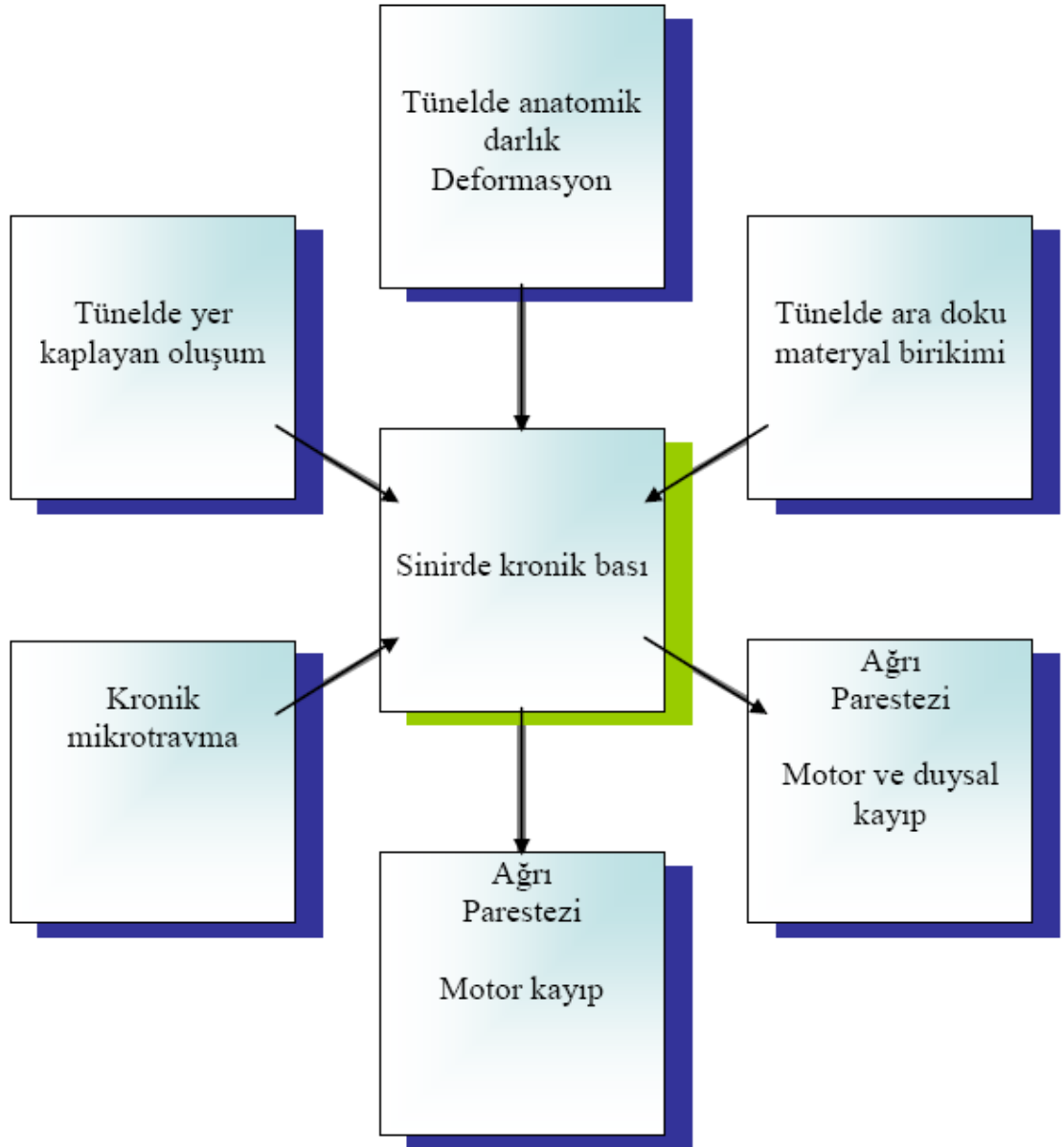


Nörotmezis	5°	Akson kaybı Endonöral tüpler ağır hasarlı Perinöriyum ağır hasarlı Epinöriyum ağır hasarlı	Spontan iyileşme olmaz Cerrahi gerekli Cerrahiden sonra prognoz belirlenir
------------	----	---	---

Tuzak nöropati oluşumunda başlıca üç etken rol oynar:

- 1-Periferik sinirin kronik basıya uğradığı yerin anatomik özelliği
- 2-Bası yerindeki hareket özellikleri
- 3-Sistemik özellikler

Bu üç etken sinir üzerinde basınç, germe, sürtünme, açılanma, bükülme gibi mekanizmalar ile etkili olur ( Şekil 1).



Şekil 1:Tuzak nöropati oluşum mekanizması (40).

### 2.2.1.RİSK FAKTÖRLERİ

Tekrarlayan el hareketine ihtiyaç duyulan meslek grupları, KTS gelişmesi açısından artmış risk taşır. Bu risk aşırı güç uygulanması, lokalize mekanik zorlanmalar, kötü pozisyon, soğuk ve titreşim etkisiyle artabilir (43). Kasaplar, donmuş gıda fabrikalarında çalışanlar, montaj hattı çalışanları, marangoz, ambalajcılar, müzisyenler, pnömatik alet operatörleri, bilgisayar operatörleri, gazeteciler, sporcular, kasiyerler, telgrafçılar gibi

meslek grupları artmış risk taşır. Endüstri işçilerinde prevalans %15 olarak tespit edilmiştir (44,45).

Nathan ve ark. nın yaptığı bir çalışmada KTS'li hastaların vücut kitle indeksi, yaşı ve anteriorposterior el bilek çapı ölçülmüş, bu hastalarda kalıtım, obezite, el bileği boyutu, gibi bireysel faktörlerin mesleki faktörlerden daha güçlü prediktif değeri olduğu saptandı. Bu araştırmalarda aile hikayesi olanlarda KTS prevalansının 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (46–49).

Seradge ve ark. karpal tünel basıncını değişik pozisyonlarda ölçerek basıncın güçlü yumruk sıkma, el bileği ekstansiyonu ve fleksiyonu, bit nesne tutma ve izole parmak fleksiyonu ile arttığını göstermişlerdir (50). Manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan bir çalışmada karpal tünel basıncının ve karpal tünel alanının el bileği fleksiyonu sırasında, proksimal ve distal seviyede azaldığı, ekstansiyonda ise sadece distalde azaldığı gösterilmiştir (51–54).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ulusal bir taramada en belirgin prediktif faktörün ırk olduğu bulunmuştur. KTS beyaz ırkta 1.8 kez daha sık görülmüştür. Diğer prediktif faktörler sırasıyla kadın cinsiyet ve yaşıdır. Beyaz ırkın göreceli riski 6.3 iken, kadın cinsiyetin göreceli riski 1.7 olarak bulunmuştur (3).

## 2.2.2.MEDİYAN SINİR NÖROPATİLERİ

**1- Proksimal mediyan nöropatiler:** Mediyan sinirin aksilla civarındaki lezyonları genellikle izole nöropati şeklinde olmaz, sıklıkla ulnar ve radiyal sinir birlikte tutulur. Bu bölgenin travmatik lezyonlarında bazen brakial pleksus veya pleksusun daha küçük dallarının tutuluşu ile birlikte görülebilir. Nedenleri arasında hatalı koltuk değneği kullanımı, alkol alma sonrası aksillanın sert bir yere teması, humerus kırığı, omuz çıkıkları, aksilla ve civarındaki ateşli silah ve kesici alet yaralanmaları bulunur (42,55). Bu lezyonlarda bazen tam gelişmiş mediyan sinir tutulumu olabilir. Bu durumda önkolda pronasyon zaafı, ilk iki parmakta fleksiyon ve oppozisyon güçlüğü, özel el pozisyonu (yemin eli, nutukçu eli), 1, 2, 3 ve 4. parmağın yarısını akapsayan hipoestezi, tenar hipoestezi ve bazen tenar bölgede kas atrofi gelişebilir (36,38,55).

**2- Dirsek bölgesi mediyan nöropatiler:** Dirsek bölgesinde mediyan sinir başlıca 3 şekilde tuzaklanır.

—Suprakondiler spur (mahmuz) ve Struthers ligaman nöropatisi: Humerusun anteriomediyal yüzünde mediyal epikondilin 5–6 cm proksimalinde gaga şeklinde bir kemik çıkıntısı olabilir buna suprakondiler mahmuz denir. Bu çıkıntı üzerinde bir ligament mediyal epikondile uzanır brakial arter ve ven de bu ligamanın altından geçer. Bu osseöz çıkıntı ve ligamana geniş bir topluluk içinde % 0.7–2.7 oranında rastlanmıştır. Humerus distal uç kırıkları epikondiler bölgede lokalize mediyal sinir lezyonlarına yol açabilir. Epikondiler çıkıntı veya Struthers ligamanı altında basıya uğrayan mediyal sinir tutulumunda bulgular hafiftir, kırıklarda ise daha belirgindir. Klasik olarak elin avuç içinde ve parmakların 4/5 kadarının deri duyusunda azalma veya kaybolma olur, 1 ve 2. parmağın fleksiyonu ile kolun supinasyonu zorlaşır.

—Pronator teres sendromu: Bu sendrom ilk kez Seyffard tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır. Mediyal sinir pronator teres kası içinden geçerken tendinöz bir bant ile sıkışmaktadır (55). Mediyal sinir dirsekte ilerlerken önce lasertus fibrozus denilen kalın bir fasiyal bant altından geçer. Pronator teres kası bireylerin %83'ünde yüzeysel ve derin olmak üzere iki parçadan oluşur. Her iki kasın aşırı çalışması veya hipertrofisi sonucu mediyal sinir sıkışabilir ya da mediyal sinir kas ile fibröz bant arasında sıkışabilir. Mediyal sinir pronator teres kasından sonra fleksör digitorum süperfisiyalisin kalınlaşmış fibröz arkusu veya sublimus köprüsü altından geçerken bası ile sıkışabilir (55). Pronator teres sendromlu olgularda muhtemelen bası minimal ve aralıktır, fakat tenar bölgede ve 1, 2, 3 ve 4. parmağın yarısında uyuşukluk oluşabilir. En önemli fizik muayene bulgusu ön kol proksimalinde bir hassasiyet bulunmasıdır, bu özellikle pronator teres kasının üzerine basılması ile anlaşılabilir, bası ile ağrı yayılabilir, Tinel belirtisi bulunabilir (55,36).

—Anterior interosseöz sendrom: Bu sendrom 1952'de Kiloh ve Nevin tarafından tanımlanmıştır. Anterior interosseöz sinir mediyal sinirin en geniş dalıdır, lateral epikondilin 5–8 cm distalinde mediyal sinirin posterolateral kısmından ön kola çıkar. Saf motor bir sinirdir duysal dalı yoktur. Başlıca fleksör pollisis longus, fleksör digitorum profundusun radyal kısmı ve pronator kuadratus kaslarını innerve eder. Özellikle 1 ve 2. parmakların terminal falanklarını fleksiyon haline getirmede güçsüzlük görülür, 1 ve 2. parmak arasında yuvarlak " O" işareti yapamaz daire yerine üçgen oluşturur. Olguların çoğu idiyopatikdir, ancak inflamatuvar kökenli izole olarak karşımıza çıkabilir. Örneğin nevralkjik amiyotrofi, sitomegalovirüs enfeksiyonu, lepraya bağlı görülebilir. Hastaların

çoğunda zamanla (6 hafta–18 ay) iyileşme görüldüğü için konservatif tedavi etkili olmaktadır. Hastaya tekrarlayan ön kol hareketlerinden (supinasyon-pronasyon) kaçınılması öğretilmelidir. Akut başlamış belirgin travma öyküsü olmayan ve 6–8 hafta içinde düzelleme göstermeyen EMG ile doğrulanmış olgularda sinirin çıkış yeri ve civarında cerrahi girişim gereklidir (55,36).

### 2.2.3.PATOGENEZ

KTS fizyopatolojisinde mekanik ve vasküler faktörler ayrı ayrı veya birlikte rol oynar. Sinirin maruz kaldığı gücün şiddetine, süresine ve hızına bağlı olarak bunlardan biri diğerine göre daha hakim rol oynayabilir (43).

KTS’ de vasküler faktörlere bağlı mediyan sinirdeki yapısal değişiklikler ve bu değişikliklerin mekanizması Sunderland tarafından ortaya konmuştur (56). Mediyan sinir karpal tünel içinde ortalama 24 fasikülden oluşur, bu fasiküllerin her biri epinöryumla birbirinden ayrılır. Bu yapı siniri sıkıştırıcı (kompresif) güçlere karşı korur. Perinöryum güçlü bir gerilim direncine sahiptir ve intrafasiküler basıncı kontrol eder, lenfatikler epinöryumda bulunur perinöryuma girmezler. Kapiller damarlar ise liflerin içinde bulunur ve epinöryumdaki venül ve venlere drene boşalırlar. Bu dereceli basınç sistemi sayesinde aksonların beslenmesi sağlanır. Epinöryumdaki besleyici arterlerin basıncı (Pa), fasikül içindeki kapiller basınçtan daha büyüktür (Pc). Kapiller basınç fasikül içi basınçtan (Pf), fasikül içi basınç epinöral boşluktaki venlerin basıncından (Pv), o da karpal tünel basıncından (Pt) büyük olmalıdır:  $Pa > Pc > Pf > Pv > Pt$

Bu sıralamadaki her hangi bir değişiklik semptomlara ve sonuçta sinirde fonksiyon bozukluğuna neden olur (57).

Sinir basısının iki evresi vardır:

Evre 1: İntrafasiküler kapiller distansiyon intrafasiküler basıncı artırır, bu da kapilleri daraltır. Bu kısır döngü sonucunda sinir liflerinin beslenmesi bozulur ve sinirler hiperekstabil hale gelir. Geniş miyelinli lifler, ince miyelinli veya miyelinsiz liflere göre daha duyarlıdır. Eğer basınç venöz dönüşü bozacak kadar fazla ise ödem ve sinirde hasar meydana gelir. Bu durum parestezilerin, ekstremitenin hipotonik ve hareketsiz olduğu geceleri ortaya çıkmasını ve hareket ile veya sallamakla azalmasını açıklar (57).

Evre 2: Kapiller bası sonucu anoksi oluşur ve kapiller endotel hasara uğrar, sonuçta protein kaçıışı olur. Protein perinöryumu geçemez ve endonöral boşlukta birikerek ödemi artırır, bu da akson beslenmesini ve metabolizmasını etkiler. Bu iskemik ortamda fibroblastlar devreye girer ve skarlar konstruktif bir bağ dokuya dönüşür. Fibrozis mediyana siniri gererek, ileri dönem komplikasyonları olarak traksiyon nöriti ve nöraljiye yol açabilir (58). Bu evrede sinir lezyonu geriye dönüşümsüzdür, bu durum geç evre cerrahi dekompresyon sonrası duysal ve motor şikayetlerin devam ettiği olguları açıklayabilir (56).

Periferik bir sinire bası ile oluşan hasar nöropati ile sonuçlanır. Histolojik çalışmalar, uzun süreli basıya uğrayan sinirlerde değişik derecelerde segmental demiyelinizasyonu ve Wallerian dejenerasyonu ortaya çıkarmıştır (59). Kerr ve ark. (1992) histopatolojik incelemede yaptıkları 625 tenosinoviyal doku biyopsisinin verileri doğrultusunda, idiopatik KTS etiyolojisinde tenosinovitin olaydan sorumlu olmadığı belirtilmiş ve % 96 inflamasyonsuz benign fibröz doku, % 4 kronik inflamasyon ve % 0.2 akut inflamasyonla uyumlu bulgular tespit edilmiştir (60).

Ettema ve ark. (2004) subsinoviyal bağ dokunun fibroblast yoğunluğunda, kollajen lif boyutunda ve vasküler proliferasyonda belirgin artış olduğunu, fibroblastlarda TGF-B R1 ekspresyonu ve kollajen tip 3'ün artmış olduğunu göstermişlerdir (61).

Hirata ve ark. (2004) küçük arteriollerde matris metalloproteinaz-2 (MMP-2) ekspresyonunun ağrı yoğunluğuyla ilişkili olarak arttığını bulmuşlardır, bu da vasküler değişiklikleri desteklemiştir (62).

İskemi periyodları arasında ve karpal tünel serbestleştirilmesi sırasındaki aralıklı reperfüzyon, serbest oksijen radikalleri oluşumuna neden olarak doku hasarına katkıda bulunur. Özellikle kümülatif travmalara bağlı durumlarda bası ve perfüzyonun sıralı değişimleri izlenir. Devam eden oksidatif strese karşı, insan vücudunun normal antioksidan koruma sistemi fazla çalışarak hücrel hasara yol açar, hem tenosinoviyum hem de mediyana sinirde doku hasarı ve doku yanıtı izlenir (58).

#### **2.2.4.ETYOLOJİ**

KTS'nin etyolojisine bakıldığında hem iç hem de dış etkenlerin rol aldığı görülmüştür (64,65). Sistemik hastalıklar patolojik madde birikimine neden olarak ve tünel içindeki hacmi azaltarak sinirin sıkışmasına zemin hazırlar. Tenosinovit, sinovit, ligaman

kalınlaşması gibi nedenler ödem ve fibrozise yol açarak sinir sıkışmasına neden olabilir. Önemli bir dış etken de travmadır, travma sonrası meydana gelen değişiklikler mediyana sinirde gerilim ve basınç artışına bağlı olarak sinir sıkışmasına neden olabilir (56,64,65).

KTS dış etkenlere bağlı olarak, tünelin genişliğinde azalma veya tünel içi yapıların hacminde artış sonrası görülebilir. Karpal tünelin genişliğinin azalmasının nedenleri arasında karpal kemiklerin kırıklı çıkıkları, çevre dokuların lezyonları, şişlikler, hipertrofik değişiklikler örnek olarak verilebilir. Tünel içi yapıların hacmini artıran nedenlere örnek olarak diabetes mellitus, sarkoidoz, romatoid artrit, tendon kılıfında kalınlaşma, amiloidoz, multipl myelom, fleksör tenosinovit, miksödem, kollajen doku hastalıkları, gut tenosinoviti, sinoviyal proliferasyon, vasküler anomaliler, anatomik varyantlar, tüberküloz ve diğer granümatöz hastalıklar sayılabilir (57,66).

KTS etyolojisinde rol alan iç etkenlere örnek olarak üremi, avitaminoz, alkolizm, diabetes mellitus verilebilir (57). KTS birçok nedene bağlı olarak görülebilse de birçoğunun nedeni bulunamaz. Bu hastalar için idiyopatik KTS terimi kullanılır. En sık görülen form idiyopatik olanıdır (57,66,67). İdiopatik KTS daha sık olarak tekrarlayan strese karşı gelişen sekonder bir süreçtir (68,69). Bunların konjenital olarak dar bir kanalı olduğu ve kanal içindeki sinoviyal membran veya diğer yapılarda normal olarak gelişen dejeneratif değişikliklerin zaten dar olan kanalda basıya neden olabileceği düşünülmektedir (67). KTS'nin dominant elde daha fazla görülmesinin hastalığın oluşumunda el aktivitesinin önemli olduğunu desteklemektedir (66).

Karpal tünel Sendromunu oluşturan nedenler:

1-İdiyopatik

2-Anatomik

—Küçük karpal tünel

—Kalın transvers karpal ligaman

—Sinir, kas, bursa anomalileri

—Aberran arter (Aberran persistan mediyana arter gibi)

3-Travma

—Akut travma: Kırıklar ve çıkıklar, el bileğinde oluşan hematoma gibi

—Kronik travma: Sürekli el aktivitesi gerektiren sekreter, terziiler, diş

hekimleri, demirciler, hizmetçiler, marangozlar gibi meslek grupları

4-Yer kaplayan lezyonlar:

- Ganglion, sinoviyal kist
- Lipom
- Fibrom
- Nörinom

#### 5-Sinovit yapan nedenler

- Romatoid artrit
- Skleroderma
- Sistemik lupus eritematozus
- Dermatomyozit
- Seronegatif spondiloartropatiler
- Kristal depo hastalığı
- Granülomatoz ve nongranülomatoz infeksiyonlar

#### 6-Sistemik hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Tiroid hastalıkları
- Akromegali
- Osteoartroz
- Amiloidoz
- Oral kontraseptif kullanımı
- Mukopolisakkaridozlar
- Hipoparatiroidizm
- Gut
- Sarkoidoz
- Gebelik
- Kronik böbrek yetmezliği
- Piridoksin eksikliği
- Polimiyaljia romatika
- Paget hastalığı (67,70,71).

KTS Romatoid artritli hastalarda % 23 sıklıkla en sık görülen tuzak nöropatidir (72).Özellikle Romatoid artritinin erken dönemlerinde ve bilateral tutulum ile karakterizedir. El bileği fleksör tenosinoviti başlangıçta sadece mediyen sinir basısına



bağlı semptomlar oluşturur. Proliferasyon devam ettikçe, fleksör tendon fonksiyonu da etkilenir (43–45,73,74). Karpal tünel içindeki gut tofuslerine veya gut tenosinovitine bağlı olarak KTS oluşabilir, kalsiyum fosfat birikiminde de bu sendrom oluşabilir (75–77). Osteoartritte, özellikle 1. karpometakarpal eklem osteoartritte KTS sıklığı artmıştır (1). Kronik periton diyaliz veya hemodiyaliz hastalarında KTS sıklığı % 20–33 arasında rapor edilmiştir (78).

Bilateral KTS olan bir olgunun ailesinin incelemesinde 18 kişide benzer şikayetler olduğu saptanmıştır. Bu hasta grubunda ve daha önceden bildirilen ailesel KTS vakalarındaki ortak özelliğin fleksör tenosinoviyumundaki kalınlaşma olduğu ve bu hastalarda, altta yatan bir bağ dokusu hastalığının KTS'ye yatkınlığı artırabileceği bildirilmiştir (79).

Mukopolisakkaridozlarda da KTS görülebilir fakat daha az semptom vardır ve tipik gece paretezileri görülmez (39). Literatürde KTS ile belirti veren iki tüberküloz vakası vardır (80). Diğer mikobakterilerin de sinoviyal dokuları veya karpal tüneli enfekte edebileceği gösterilmiştir (81). Gebelerin yaklaşık üçte birinde gebelik boyunca el semptomları saptanmış ve %10 hastada tipik KTS bulguları gözlenmiştir (82,83). Gebelik sırasında KTS semptomlarındaki bu belirgin artış açıklanamamıştır, bu semptomlar tipik olarak 6. ayda başlar (84). Doğum sonrası ortalama 2 hafta içerisinde semptomlarda rahatlama olur (85). Bundan dolayı gebelikte görülen KTS tedavisinde, bu olası rahatlama göz önünde bulundurularak lokal steroid veya splintleme önerilmektedir (86,87).

Tendon kılıfının dev hücreli tümörü, lipom, lipofibromatöz hamartom, hemanjiom, gangliom, osteoid osteoma gibi tümörlerin KTS'ye neden olduğu rapor bildirilmiştir (1). Folkers ve ark. yaptıkları çalışmada KTS'nin piridoksin eksikliği ile ilişkisine dikkat çekmiştir. Bu hastalardaki eritrosit aspartat aminotransferaz enziminin piridoksin saturasyonunun yetersiz olduğunu klinik semptomların 100 mg/gün piridoksin tedavisiyle iyileştiğinin belirtmişler (88). Günde 200 mg piridoksin alan 32 hastada bazı semptomların iyileşmesine rağmen elektrofizyolojik testlerde düzelme gözlenmemiştir (89). Diabetes mellituslu hastalarda klinik ve elektrofizyolojik KTS tanı konma oranı % 20 olup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 kat fazla bulunmuştur (90). Bu sebeplerin dışında yılan ısırması ve haşere ilaçlarına bağlı KTS oluşumu da tanımlanmıştır (91). Konjenital hipertrofik kolda KTS geliştiği rapor edilmiştir (92).

## 2.2.5.KLİNİK

Klinik semptomlar genellikle sinsi başlar, en erken bulgular duysaldır. Genellikle ilk şikayet mediyen sinir innervasyon alanında parestezidir (karıncalanma ve uyuşma) (66). KTS'li hastalar ikinci sıklıkta ağrıdan yakınır, sıklıkla sızlayıcı bazen de yanıcı tipte ağrı bu sendromun yaygın bir özelliğidir. Ağrı genelde karpal tünelin distaline sinirin innervasyon alanına yayılsa da önkol, dirsek ve omuza da yayılabilir (57, 66, 93).

Hastalar tipik olarak 1, 2, 3 ve 4.'cü parmağın radial yarısında hissedilen uyuşma şikayetinden yakınır, izole uyuşma şikayeti varsa, en sık 2 ve 3. parmakta olur. Olay ilerledikçe diğer parmaklarda da duyu kaybı görülebilir (94). KTS ilerledikçe gece ağrısı ve paretezilerin sıklığı artar, pareteziler gündüzleri de olmaya başlar. Gece ağrı ve uyuşma ile uyanma ve elin fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri ile bu ağrı ve paretezilerin kaybolması veya hafiflemesi %93 oranında tanıya yardımcıdır (95). Ağrı ve paretezilerin geceleri artmasının nedeni tam olarak bilinmemektedir, ancak gece ellerin uzun süre fleksiyonda kalması karpal tünelde basıncı artıran bir etken olabilir. Bu pozisyonda mediyen sinir hem köşelenir hem de kanal içi ve civarında venöz staz artar, bunlar mediyen sinirin geceleri daha fazla basıya uğramasına neden olur (55,95).

Gündüzleri el bileğinde fleksiyon ve ekstansiyon aktivitesi gerektiren işler paretezileri artırır: bulaşık yıkama, kitap ve gazeteyi uzun süre bilekler fleksiyonda tutma, boya yapma, örgü örme, çekiç kullanma gibi. Bileğin fleksiyon halinde kalması, mediyen sinirin fleksör retinakulumuna yaklaşmasına ve üzerindeki basının artmasına neden olduğu için, klinik yakınmalar artar ve daha sonra objektif duysal bozukluklara dönüşür. Örneğin el parmaklarında, en çok 2 ve 3. parmakta belirgin olan zımpara kağıdı gibi bir duyu hissi veya eldiven giymiş gibi dizestezik yakınmalar ortaya çıkar. Bu durum karpal tünel içinden geçen duysal liflerin demiyelinizasyonuna bağlıdır. Daha ileri dönemlerde tenar kaslarda güçsüzlük, atrofi ve tenar bölgede çökme oluşur. Başparmakta abdüksiyon ve oppozisyon yapılamaz ve çoğu kez parmak uçlarında belirgin olmak üzere 1, 2, 3 ve 4. parmağın yarısında hipoestezi görülür (32). Tenar kas fonksiyonları geriledikçe, ince motor beceriler ve kavrama gücü de etkilenir; örneğin iğneye iplik geçirmek zorlaşır daha sonraları dokunmayla cisimleri algılama (taktil duyu) zorlaşır.

Zamanla motor fonksiyonlardaki yetersizlik ve güçsüzlük daha belirginleşir, hafif eşyaları bile elden düşürebilir (43–45,96,97).

Az sayıda olguda "Raynaud fenomeni" ve diğer otonomik sempatik sinir tutuluşuna ait bulgular görülebilir. Çok nadir olarak trofik bozukluklar da görülebilir. Bunlar parmak uçlarında büllöz ülserasyonlar veya orta parmak ve/veya işaret parmağının son falankslarında osteoliz olabilir (98).

## **2.2.6.TANI**

KTS tanısı; klinik semptomlar, fizik muayene bulguları ve bu bulguların elektrofizyolojik olarak desteklenmesine dayanır. Elektrofizyolojik testler KTS tuzaklanma seviyesini ve sinir basısının ciddiyetini belirlemede yararlıdır (2).

### **2.2.6.1.Öykü**

El, önkol ve kolda ağrı, elde uyuşma karıncalanma, zayıflık ve beceriksizlik, renk değişikliği, şişlik ve deride kuruluk şikayetlerinin mediyan sinir alanında görülmesi bize karpal tüneli düşündürür. Uyku sırasında elin veya kolun uzamış pozisyonu ve tekrarlayıcı hareketler sonrası şikayetlerin artması bu tuzak nöropatiyi düşündürmeli, bu hastalarda eli sallamakla rahatlama öyküsü görülmesi tipiktir.

### **2.2.6.2.Fizik Muayene**

Fizik muayene normal olabilir ya da, bazı uyarıcı testler ile semptomlar ortaya çıkarılabilir. Uyarıcı testler karpal tünel içi basıncı artırarak mediyan sinir dağılımına uyan alanda parestezi, ağrı, uyuşukluk gibi semptomları ortaya çıkarmaya yöneliktir. Uyarıcı testlerin pozitifliği anlamlı iken negatifliği tanıyı dışlamaz (99,100).

Erken evre KTS de duyu muayenesi normal olabilir. Daha ileri vakalarda mediyan sinir dağılım alanında hafif hipoesteziden, derin duyu kaybı ve iki nokta ayırımının bozulmasına kadar değişik derecelerde bulgular oluşabilir (74). Duyu muayenesinde hafif dokunmanın dışında iğne batma, soğuk-sıcak ve iki nokta ayırımı da değerlendirilmeli duysal kusurlar ortaya çıkarılmalıdır (57). Dokunma eşiği Semmes-Weinstein Monofilamanları veya Weinstein Artmış Duyarlılık Test kiti kullanılarak ölçülür, filamanlar hafif eğilecek şekilde bastırılır ve genellikle 2 veya 3. parmak değerlendirilir.

Bilateral tutulumu olanlar ve ulnar nöropatisi olanlarda normal taraf ile karşılaştırmak güç olabilir ve yaşlanma ile eşik değerin artacağı dikkate alınmalıdır. Titreşim duyusuna diyapazon ile etkilenen taraf ve karşı tarafta 1–3. parmak pulpasına uygulanarak bakılır, karşılaştırılan taraflar arasında hasta fark hissediyorsa test pozitif kabul edilir. Hastanın iki nokta ayırımına cildinin rengi soluklaşana kadar sivri uçlu alet ile parmak pulpasına dokunulur, 5 mm'nin üzerindeki mesafelerde ayırım yapılması patolojik olarak yorumlanır (99).

Tenar kaslar mediyen sinir tarafından uyarılır, motor liflerdeki etkilenme bu kaslarda güçsüzlüğe yol açar. Mediyen sinirin motor fonksiyonunu değerlendirmek için tenar kaslar içinde en kolay ve güvenilir olanı abduktor pollisis brevis kasıdır. Başparmağı avuç içine 90° dik pozisyona getirilerek hastanın distal falanksa doğru uygulanan güce direnmesi istenir. Mediyen sinirin etkilenmesi sonucunda tenar kaslarda atrofi gelişebilir, atrofi en iyi abduktor pollisis brevis kasının hacminde azalma olarak gözlenir (99). Atrofinin derecesi mediyen sinir hasarının derecesi ile orantılıdır. Tek taraflı tutulduğunda tenar şişkinlik ve kas kuvveti sağlam taraf ile karşılaştırılabilir; ancak dominant elin nondominant elden %10 daha kuvvetli olduğu unutulmamalıdır (74).

Eli innerve eden sempatik liflerin % 80'i mediyen sinir ile taşınır, bu nedenle mediyen sinir basılarında elde hiperhidrozis, ciltte sıcaklık değişimi, eritem ve renk değişiklikleri ile diffüz hipersensitivite görülebilir (101).

### 2.2.6.3.KTS uyarıcı testler

**Tinel testi;** karpal tünel içerisinde seyreden mediyen sinir üzerine bilek seviyesinde hafif bir perküsyon yapılması ile elin mediyen sinir duyu alanında hiperestezi ve elektriklenme hissedilmesidir. Tinel belirtisi, KTS için % 50 duyarlı, %77 özgül bir testtir (99). Sertçe vurmak bazı normal bireylerde de pozitif yanıt oluşturur, ilerlemiş vakalarda daha sık pozitifdir.

**Phalen testi;** 1951 yılında Phalen el bileği fleksiyon testini tarif etmiştir, bu testte 30–60 saniye süre ile bilek tam fleksiyon halinde tutulur parestezi ortaya çıkması, ağrı veya mevcut parestezinin artması testin pozitifliğini gösterir. Bu testin bilek ekstansiyonda tutulması ile aynı sürede yapılmasına ve aynı semptomların görülmesine "Ters Phalen testi" denir. Phalen testi karpal tünel sendrom tanısı için %68 duyarlı, %73 özgül bir testtir (99).

**Kanal bası testi (Durkan's);** Durkan kanal bası testini tariflemiştir (102,103). Bu testte muayene eden kişi her iki başparmağı ile bilekte mediyen sinir üzerine bası yaparak 30 saniye kadar bekler, mediyen siniri dağılımının distalinde uyuşma, ağrı veya parestezi gelişirse test pozitif kabul edilir (104). Bu test karpal tünel sendromu tanısında %64 duyarlı, %83 özgül bir testtir (99).

**Tourniçet-Giliat testi;** vasküler basıncı artırarak semptomların ortaya çıkarılması esasına dayanır. Muayene eden kişi hastanın koluna tansiyon aleti manşonunu sistolik kan basıncına kadar şişirir ve 60 saniye içinde sinir dağılımında parestezi gelişmesi veya parestezinin artması testin pozitif olduğu gösterir (99).

**Lumbrikal provokasyon testi;** bu test Yii ve Eliot tarafından önerilmiştir, hastadan yumruk yapması istenir eğer 60 saniye içerisinde mediyen sinir bası semptomları gözlenirse test pozitif kabul edilir. Bu test mesleki veya egzersiz ile indüklenen KTS de önemlidir (105).

**Mediyen sinir stres testi;** bu test mediyen sinirde maksimum gerilme sağlayarak, lokal nöroiskemiye artırır. Muayene eden kişi önkol supinasyon durumunda iken ikinci parmağı distal ucundan tutarak hiperekstansiyona getirir, kronik KTS de semptomlar önkol proksimaline yayılır (99).

**El elevasyon testi;** kesin olmamakla birlikte bu testte vasküler nedenlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Hasta omuzlar ve dirsekler serbest pozisyonda iken her iki kolunu iki dakika yukarıda tutar, parestezi görülmesi testin pozitifliğini gösterir. Eğer torasik çıkış sendromu varsa yanlış pozitif sonuç verebilir (99).

Uyarıcı testler KTS'de her zaman pozitif olamayabilir ancak pozitif olması tanıya yardımcı olur. Yapılan çalışmalar uyarıcı testlerin tanısal değeri hakkında bir görüş birliği olmadığını göstermiştir. Yapılan bir çalışma Tinel testini duyarlılığı en düşük fakat özgüllüğü en yüksek test olarak bulurken, karpal bası testini ise duyarlılığı en yüksek fakat özgüllüğü en düşük test olarak bulmuştur (57,66,106).

### **2.2.6.3.Elektrofizyoloji**

Kasın biyoelektrik aktivitesinin incelenmesine elektromiyografi (EMG), periferik sinir potansiyellerinin incelenmesine ise nörografi denir. Bu iki işlem bir bütünün ayrılmaz iki parçası olduğu için iki terim birleştirilmiş ve elektronöromiyografi (ENMG) denilmiştir (107).

İlk kez 20. yy başlarında Piper galvanometre aracılığıyla insan kaslarından elektriksel aktivite kaydetmiştir. 1928 yılında Proebster periferik sinir paralizilerinde EMG tekniği uygulamıştır. 1929 yılında Adrian ve Bronk bugün kullanılan konsantrik iğne elektrodunu bulmuştur. 1920'li yıllarda katod ışınli ossiloskopun geliştirilerek deneysel nörofizyoloji alanına girmesi ile birlikte konsantrik iğne elektrodlar kullanılarak periferik sinir ve kas hastalıklarında ilk patolojik EMG verileri değerlendirilmiştir (108).

1956 yılında Simpson'un KTS de el bileğinde medyan sinir motor iletisinde yavaşlamayı göstermesi, tuzak nöropatilerin nörofizyolojik tanısıyla ilgili ilk önemli gözlemdir (109). KTS teşhisini doğrulamada medyan motor ve duysal sinir ileti çalışmaları yüksek derecede duyarlı özgül; geçerli ve tekrarlanabilir klinik çalışmalar olup tuzak nöropatinin yeri ve derecesini gösterir (110).

Elektrofizyolojik çalışmalar özellikle klinik tanı kesinleşmemiş ise, konservatif tedavi alan hastanın takibinde, subklinik nöropati gibi durumların tespitinde veya dışlanmasında, ameliyat öncesi klinik tanıyı doğrulamak için ve ameliyat sonrası iyileşmenin takibinde değerlidir (97).

Sinir ileti çalışmalarını kayıt altına almak için 3 elektrod gereklidir; aktif, referans ve toprak elektrodlar. Aktif elektrod araştırmanın yapılacağı yere mümkün olduğunca yakın yerleştirilmeli. Kayıt için ise uyarıda olduğu gibi yüzeysel ve iğne elektrodlar kullanılabilir. Aktif elektrod her zaman kasın motor noktasına konulmalı, referans elektrod ise kas ile tendon birleşme bölgesinin hemen distaline konur (32,111).

Motor sinir ileti çalışmalarında amaç; incelenecek motor veya mikst sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef kasa giden motor liflerin ne kadarının fonksiyon gördüğünü yaklaşık olarak belirlemektir. Bu amaçla, kas üzerine kayıt elektrodu yerleştirilir. Kası innerve eden motor sinir yeterli şiddette elektrik ile uyarıldığında kasta bir aksiyon potansiyeli kaydedilir, bu potansiyele birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) adı verilir (32).

Distal latans; elektrik uyarının verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süredir, birimi milisaniyedir (msn).

Sinir ileti hızı (Nerve Conduction Velocity, NCV)(SİH); iki farklı uyarı yeri arası mesafenin, elektrik akımının bu mesafeyi geçme süresine bölünmesiyle elde edilir:  $NCV = \text{Mesafe (m)} / \text{Zaman (sn)}$ .

Mediyan sinir brakiyal pleksustan çıktıktan sonra aksilladan avuç içine kadar seyri boyunca oldukça yüzeysel seyreder. Bu nedenle motor lifler Erb noktası, aksilla çevresi, dirsek düzeyi, bilek ve avuç içinden kolaylıkla uyarılabilir. Genellikle uyarı bipolar yüzeysel elektrodlar ile yapılır. Sadece ortodromik duysal ileti tekniği kullanmak gerektiğinde, örneğin polinöropati veya mediyan sinir dirsek ve üzeri lezyonlarındaki gibi, teflon kaplı ucu çıplak iğne elektrodlar ile kayıt yapılır, aynı elektrodlar uyarı içinde kullanılır (32).

Mediyan sinir motor uyarı noktaları (32):

- Erb noktası; klavikulanın üstü ve sternokleidomastoid kasın yapışma yeri arkasında, klavikulanın orta veya 1/3 mediyalindeki nokta.
- Aksilla civarı; brakiyal arter lateralinde ve biceps kası mediyal kıyısında bipolar olarak uyarılır.
- Dirsek; ön yüzde brakiyal arter nabızının mediyalinden uyarılır.
- Bilek çizgisinin orta noktasından geçen dikey çizgide bilek çizgisinden yaklaşık 1–3 cm yukarıdan bipolar yüzeysel elektrodla uyarılır. Yine yaklaşık aynı düzeyde fleksör karpi radialis longus ve fleksör digitorum sublimis tendonları arasında derine sokulan bir iğne elektrod aracılığıyla ile de uyarı yapılabilir.
- Avuç içi; bilek çizgisi orta noktası ile 2–3. parmak arasından geçen çizgide tenar kabarıklığın bitiminde yüzeysel elektrodlar ile uyarı yapılabilir.

KTS’de mediyan sinir motor ileti çalışmalarında dirsek ve bilek düzeyi bipolar uyarıları çoğu kez yeterli olur, kayıtlama tenar kas grubundan yapılır. Burada bipolar kayıt elektrodları tenar kabarıklık üzerine ve hafifçe dorsale doğru yerleştirilir veya abduktor polllis brevis kası motor son plak bölgesine bir elektrod yapıştırılır, referans elektrod da başparmak üzerine yerleştirilir. Mediyan sinir motor distal latansı (DL)’nın uzaması önemli tanı kriterlerindedir. Ancak duysal iletide daha önce değişiklik meydana geldiği için elektrofizyolojik incelemede duysal ileti anormallikleri daha önce saptanır. Normalde erişkin bireylerde mediyan sinir distal motor ileti zamanı 2.0–4.5 msn arasında değişir ve genellikle 4.7 msn’yi geçmez. KTS’de 4.7 msn aşan bir uzama olabilir, bazen 10 msn’yi aşabilecek kadar artabilir (32). Her iki elde distal motor latansların arasındaki farka bakmak önerilse de hastalığın bilateral olmasından dolayı mediyan distal motor

latansı ulnar ile karşılaştırmak önerilmektedir (112). Mediyen sinirin önkol kısmında motor iletide yavaşlama KTS'de nadir olup hastalığın ciddiyeti ile orantılıdır, bu yavaşlama sinirdeki geniş liflerin kaybına bağlıdır (113). Nadiren duysal iletinin normal olduğu, sadece motor yavaşlama görülen olgular da vardır (114,115).

Duysal ileti çalışmaları, KTS'de tanısal amaçlı en hassas elektronörofizyolojik incelemelerdir. Duysal sinir ileti incelemelerinde amaç, incelenecek duysal veya mikst sinirin en hızlı ileten duysal liflerinin ileti hızını ölçmek ve innervasyon alanındaki deri bölgesine giden duysal liflerin bütünlüğünün tamamen veya kısmen etkilenmesini araştırmaktır. Duysal iletiler iki teknik ile çalışılabilir:

—Ortodromik teknik; transvers karpal ligaman boyunca mediyen sinir duysal liflerinde ortodromik iletiyi ölçmek için 2 veya 3. parmak uyarılır, duysal yanıtlar avuç içi ve bilek düzeyinden genellikle iğne elektrod ile kaydedilir (2,32).

—Antidromik teknik; mediyen sinir, bilek ve avuç içinden uyarılarak 2 veya 3. parmaktaki yüzük elektrodlardan antidromik duysal yanıtlar alınır ve avuç –bilek segmentinde ileti hızı hesaplanır (2,32).

Antidromik tekniğin avantajı cevabın yüksek amplitüdü olması, dezavantajı ise motor lifleri de uyarabilmesi ve karışıklıklara yol açabilmesidir (32). Mediyen sinir duysal iletinin aynı eldeki ulnar veya radyal sinir duysal ileti hızı ile karşılaştırılması yararlı ve daha güvenli bir tekniktir (74).

Elektronörofizyolojik incelemeler sonucunda, mediyen sinir distal latansı (DL) için normal kabul edilen değerler 2,5–3,5 msn arasında bulunmuştur. Mediyen sinir için normalin üzerindeki latans değerleri veya aynı eldeki ulnar sinir duysal distal latansından 0.5 msn'den daha uzun olması halinde veya karşı eldeki mediyen sinir duysal distal latansından 0.5–1 msn daha uzun olması halinde KTS tanısı konulabilir (111,116,117). Duysal aksiyon potansiyelindeki azalma da tanıya yardımcı olabilir (32). Mediyen sinirin duysal sinir ileti hızı (SİH) 40 ile 67.3 m/sn arasında normal; 40 m/sn ve altındaki değerler patolojik olarak değerlendirilir (32).

Bununla beraber sinir ileti testlerinin duyarlılığı yaklaşık olarak % 90, özgüllüğü % 60 olarak bulunmuştur (118). Elektrodiagnostik tetkikler, klinik değerlendirmeye yardımcı olur, fakat yalancı negatiflik önemli bir sorundur; testin normal sonuçlanması bası nöropatisini dışlamaz (43). Normal toplumun yaklaşık % 15'inde mediyen sinirden bazı lifler tenar kaslara ulnar sinir aracılığıyla gidebilir. Martin Gruber anastomozu olarak



bilinen bu durum KTS’de tenar kasların bazen tutulmama nedenini açıklayabilir. Bu anatomik varyasyon için normal proksimal gecikme ile birlikte uzamış bir distal gecikme ipucu olabilir (55).

İğne EMG incelemesi KTS tanısında sinir ileti çalışmaları kadar bilgi vermez. EMG anormallikleri aksonotomezis varlığında ortaya çıkabilir. İğne EMG bulgusu olarak fibrilasyon, pozitif keskin dalga, fasikülasyon, polifazik motor üniteler, kompleks tekrarlayıcı deşarjlar, inkomplet interferans paternler görülebilir (32).

Her insanda sinirin amplitüd ve latans değerlerini etkileyen birçok faktör vardır. Yaş, obezite, cinsiyet, parmak çapı, eşlik eden sistemik hastalık ve meslek eldeki uyarılmış yanıtın amplitüd ve latansını etkileyebilir, iki sinir segmentinin göreceli karşılaştırılmasıyla bu faktörler kontrol edilir (119).

#### **2.2.6.4.Radyolojik Yöntemler**

Direkt grafi ile karpal kanalı oluşturan kemik yapılar, önceden geçirilmiş travma veya kırık ve anatomik ilişkiler değerlendirilir. Bilgisayarlı tomografi, direkt grafi ile görülemeyen kemik travması yanlış kaynama ve karpal tünelin kesitsel yüzey alanını ölçmek için duyarlıdır (6).

1993 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi kalite standartları alt komitesi tarafından KTS tanısında ultrasonografi (USG)’nin yeterliliği kabul edilmiştir. USG karpal tünel ve mediyan sinirin yumuşak dokularını değerlendirmek için yararlıdır, USG yapan kişiye ve aletin özelliklerine bağlıdır (6). USG ile mediyan siniri komprese edecek anatomik varyasyonlar (örneğin; persistan mediyan arter), yer kaplayıcı lezyonlar (örneğin; nöroma, ganglion kisti), tenosinovit gibi özgül nedenler bulunabilir ve tedavi planlanmasına önemli katkı sağlar (120).

El bileğindeki sinirler, tendonlar ve damarlar manyetik rezonans ile kolayca ve gelişmiş bir şekilde gösterilmesine rağmen, KTS tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği henüz yaygın kullanımda tercih edilmemektedir (121,122). Klinik semptomları olan, ancak sinir ileti hızları normal bulunan hastalarda ve özellikle tedaviye dirençli veya tekrarlayan olguları araştırmak için MRG tercih edilir (122–124). MRG ile karpal tünelin daha ayrıntılı anatomisi, mediyan sinirde şişme ve distorsiyon veya fleksör tendon kılıflarında kalınlaşma kolayca görüntülenebilir (57).

### 2.2.7.AYIRICI TANI

Bir çok vakada hastanın öyküsüne dayanılarak güvenli bir şekilde KTS tanısı konulabilirse de, tek veya her iki elde uyuşma karıncalanma yapabilen bir çok önemli rahatsızlık vardır (74). KTS’de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar (124):

- Servikal radikülopatiler (C5, C6, C7)
- Ulnar, radyal veya proksimal mediyan sinir lezyonları
- Yaygın nöropati
- Torasik çıkış sendromu
- Diğer brakiyal pleksus lezyonları
- De Quervain tenosinoviti
- Kienböck hastalığı
- Digital nörit
- Başparmak karpometakarpal eklem artrit
- Raynaud fenomeni
- Radyal arter trombozu
- Refleks sempatik distrofi
- Omuz periartiriti
- Nadiren spinal kord tümörleri, periferik sinir tümörleri, siringomiyeli.

Servikal kanal çıkışında bir veya daha fazla servikal sinir kökünün basısı, KTS tanısı ile sık karışan bir durumdur. C6 ve C7 servikal sinir köklerinin basısı mediyan sinir nöropatisi ile büyük benzerlik gösteren semptomlar oluştururlar.

KTS’li hastalarda ön kol veya kolda hafif orta şiddette yaygın ağrılar görülür. Ancak sadece boyun veya omuz ağrısı beklenmez, radikülopatide karakteristik olarak göğüs duvarına ya da skapula mediyaline yayılan ağrı olur. Öksürme, aksırma, valsalva manevrası ile ağrıda artış radikülopatide gözlenir fakat KTS’de gözlenmez (74). KTS’li hastalarda ağrı veya parestezi masaj, sallama, eli suya sokma ile rahatlar. radikülopatili hastalarda el ve kol hareketleriyle ağrıda kötüleşme tariflenir. Kök basısına bağlı ağrısı olan hastaların semptomları gündüz artar iken bu hastalar geceleri nispeten rahattırlar. KTS’de hastalar gece sıklıkla semptomlarda artış tarifler (74).

Belirgin KTS’de hemen her zaman sinir ileti testlerinde anormallik vardır, radikülopatide ise sinir ileti hızları normal olup median sinir dağılımının dışındaki kaslarda denervasyon görülür. EMG’deki anormalliğin şekli tanı koydurucudur (125).

Refleks sempatik distrofi ile KTS ayırıcı tanısında; refleks sempatik distrofide elin tümünde yaygın ve yanıcı ağrıya, uyuşma vardır. Her iki durumda da sempatik anormallikler ve değişik derecelerde trofik değişiklikler görülebilir. Ancak refleks sempatik distrofide trofik değişiklikler kızarıklık, parmak uçlarında siyanoz, atrofi daha belirgindir. Önemli bir nokta da, KTS’nin refleks sempatik distrofi nedeni olabileceği ve karpal tünel cerrahisine sekonder olarak refleks sempatik distrofi gelişebileceği unutulmamalıdır (74).

KTS ile raynaud fenomeni ilişkisini bilmek zordur literatürde KTS ile raynaud fenomeninin ilişkisini tanımlayan birçok yayın vardır (126). KTS’li hastalarda raynaud fenomeni insidansı düşüktür ve karpal tünel serbestleştirilmesi her zaman raynaud fenomeni semptomlarını düzeltmez. Nadiren raynaud fenomeni ile KTS karışabilir, raynaud fenomeninde tüm parmaklar eşit etkilenir soğuk ile ilişki karpal tünelde görülmez (74).

KTS’ye servikal radikülopati oldukça sık eşlik eder (127–129). Bu iki durumun birlikte bulunmasına Double Crush (çift ezilme) Sendromu denir (130). Bu sendrom ilk kez KTS ve C6 servikal radikülopati beraberliğinde tariflenmişse de, sadece bu duruma özel bir isim olmayıp sinirin seyri boyunca iki yerde basısını ifade eder. Proksimaldeki bası aksoplazmik akımı bozarak eş zamanlı distal basının etkilerini artırır. Hem KTS hem de radikülopati varlığında tedavi tartışmalıdır. Servikal radikülopatinin konservatif tedavisi, KTS’de cerrahinin semptomları ne kadar rahatlatacağı hakkında fikir verir (74).

Serebral hemisferi geçici olarak etkileyen bir durum, örneğin fokal motor nöbet veya geçici vasküler atak, KTS semptomlarını taklit edebilir. Karotid arter dağılımında geçici iskemik atakları olan hastaların tek elde ya da iki parmağında uyuşma, karıncalanma ya da zayıflık olması nadir değildir fakat ağrı olmaması karakteristiktir. Bazı migren ataklarında elin kortikal duysal temsil bölgesinde etkilenme olur ve KTS’ye benzer semptomlar görülür (74).

Aksonal tipte yaygın sensorimotor nöropati genellikle KTS ile karışmaz. Ancak, aksonal nöropati elektrodagnostik çalışmada kasta ve duysal aksiyon potansiyellerinde yaygın bir azalma yaparak basıya bağlı lokal azalmayı saptamayı zorlaştırır. Diabetik

nöropati sinir ya da sinir gövdelerinin tam ya da parsiyel infarktı sonucu asimetrik bir şekilde görülebilir. Genellikle lumbosakral pleksus, siyatik veya femoral sinirlerden birinde görülür. Aniden başlayan genelde ağırlı tek ekstremitede motor ve daha az duysal kayıp ile giden bir tablo oluşturur. Çok nadir olarak mediyen sinirin bu şekilde tutulabildiği durumlarda tuzak nöropatisi ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir (74).

Kronik demiyelinizan poliradikülönöropati inflamatuvar ya da otoimmün kaynaklı olup, multifokal tutulum gösterir. Mediyen sinir tutulumu KTS ile karışabilir ancak birçok sinir ve sinir kökündeki etkilenme ayırıcı tanıda kolaylık sağlar. Kronik lepramatöz leprada sinir kökü tutulumu sonrası periferik sinir semptom ve bulguları görülür, genellikle ulnar sinir etkilenir (74).

Elektrodiagnostik çalışmalarda KTS tanısı koymak, duysal ve motor iletinin karpal tünel segmentinde fokal yavaşlama insidansı çok yüksek olduğu için kolaydır. Ancak yavaşlama olmadan duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde yavaşlamanın olduğu vakalarda, hasarın yerleşimini bilmek zordur. Bu durumda yaygın aksonal periferik nöropatiyi dışlamak gerekir. EMG ile sadece mediyen sinir ile innerve kaslara lokalize denervasyonu göstermek yararlı olabilir (74).

Mediyen sinirin dirsek seviyesindeki tuzak nöropatisinde karpal tünelde fokal yavaşlama olmasa da, mediyen sinir dağılım alanında bozukluk olur. Tanıda önkolda mediyen sinir kaslarında denervasyon varlığı yardımcı olabilir (74).

## 2.2.8.TEDAVİ

KTS'li hastalarda tedavi konservatif ve cerrahi olmak üzere iki şekilde yapılabilir:

—**Konservatif tedavi;** bası nöropatilerinde tedavi büyük ölçüde mevcut basının derecesine bağlıdır (43). Tedavi semptom ve bulguların şiddeti ile sekonder nedenlerin varlığına göre düzenlenir, sistemik hastalıklar varsa öncelikle bunların tedavisi gerekir (101). Altta yatan sistemik hastalığın tedavisi ile birlikte günlük yaşam, iş, spor aktiviteleri, ekstremitte pozisyonunda değişiklik, hasta olan ekstremitenin istirahat ettirilmesi, ergonomik tasarımlı aletler kullanılması, işyerinin değiştirilmesi gibi yöntemler uygulanmalıdır (43).

Konservatif tedavi semptomları aktive eden hareketlerden kaçınmak, el bileği splintlenmesi, lokal steroid enjeksiyonu, oral steroidler, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar, özellikle premenstrüel dönemde diüretikler ile tedaviyi içerir (74). Steroid

olmayan anti-inflamatuar ilaçların kullanımı genellikle tenosinovit gibi altta yatan enflamatuar lezyonu olan hastalarda yararlıdır (57).

El bileği aktivitelerinde uygun modifikasyon yapılarak, el bileğinde tekrarlayan aktivitelerin kısıtlanması ve mümkün olduğu kadar el bileğini nötral pozisyonda tutması önerilir (66). El ve el bileğine aralıklı egzersiz yaptırmak karpal tünel içi basıncı azaltarak semptomları azaltabilir (50).

Çoğu hastada ilk ve en etkili tedavi el bileğinin nötral pozisyonda splintlenmesidir. Splintleme basit ve ucuz bir tedavi yöntemidir, semptomları yeni başlamış ve çok şiddetli olmayan hastalarda splintleme bazen tek başına yeterli bir tedavi olabilir (57,67).

Bir sonraki tedavi aşaması lokal steroid enjeksiyonları veya oral tedavidir. Çoğu yazarlar aralıklı veya hafif ama devamlı semptomları olan vakalarda lokal steroid enjeksiyonları önerirler, çoğu kez 2 hafta içinde rahatlama görülür (131–133). Kas güçsüzlüğü veya tenar atrofisi olan veya ileri derecede duysal kaybı olan kişilerde lokal steroid enjeksiyonu göreceli olarak kontrendikedir. Enjeksiyonlar sıklıkla ağrıyı azaltır ancak diğer semptomları fazla azaltmaz. Minimal semptomu olan, aralıklı semptomları olan ve fizik muayene bulgusu normal olan kişilerin tedaviye yanıtı daha iyidir. İnatçı uyuşmaları olan veya tenar atrofisi olan bireylerde başarı oranı daha düşüktür (74).

Enjeksiyondan 1–2 gün sonra semptomlarda hafifleme görülse de tam fayda için 2–3 haftanın geçmesi gerekmektedir. Genelde lokal steroid enjeksiyonları hastaların % 50–60'ında semptomlarda tam iyileşme sağlar. Bu iyileşme birkaç haftayla 4–6 ay arasında devam eder. % 10–20 hastada iyileşme kısmidir, geriye kalan hastalar sonunda cerrahi tedaviye ihtiyaç duyarlar (74). Literatürde steroid enjeksiyonu sonrası nüks oranı % 8–94 olarak bulunmuştur (134). Tekrarlayan steroid enjeksiyonları tendon rüptürü ve kalıcı mediyen sinir hasarına yol açabileceğinden çoklu enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır (135). Cerrahi öncesi en fazla 3 veya 4 enjeksiyon yapılabilir, tekrarlayan enjeksiyonların etkisinin ilk enjeksiyon kadar olmayacağı bilinmelidir (74).

KTS konservatif tedavisinde ilk başta ultrason olmak üzere, kısa dalga diatermi, parafin, iyontoforez, fonoforez, TENS, lazer, kontrast banyo gibi çeşitli fizik tedavi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (57). Ultrason ödem, enflamasyon ve eksudanın rezolusyonuna yardımcı olarak, fibrolizan ve bağ doku esnekliğini artırıcı etkisi nedeni ile fibröz doku oluşumunu önleme ve yapışıklıkların ortadan kaldırma amacıyla kullanılır (66).

—**Cerrahi tedavi;** bir yıldan fazla semptom ile 1, 2, 3. parmaklarda devamlı uyuşma, abduktor pollicis brevis'te objektif kuvvet kaybı, tenar atrofi, 6 mm'den fazla iki nokta ayırımı, mediyen sinir distal motor latansında 6 msn'den fazla gecikme ve EMG'de tenar kaslarda fibrilasyon potansiyellerinin varlığı konservatif tedavi bakımından olumsuz prognoz işaretleridir. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan durumlar, ilerleyici nörolojik kayıp veya kas atrofisi bulunduğu endikedir (56,64,65,136–138). KTS'li hastalarda hafif ulnar semptomlar varsa, karpal tünelin serbestleştirilmesiyle bu semptomlar da rahatlayacağından rutin eş zamanlı Guyon kanalı serbestleştirilmesi gerekmez (139). Cerrahi tedavide sık kullanılan yaklaşımlar transvers karpal ligamanın serbestleştirilmesi, fleksör tenosinoviyektomi, internal nöroliz, endoskopik serbestleştirilmedir (140–143).

KTS'nin cerrahi tedavisinde ilk seçenek, longitudinal palmar insizyon ile açık mediyen sinir dekompresyonudur. Son zamanlarda endoskopik mediyen sinir dekompresyonu kullanılmaya başlanmıştır; açık teknik ile transvers karpal ligaman serbestleştirilmesi ile arasında subjektif ve objektif bulgular yönünden anlamlı fark gözlenmemiştir (141). Yer kaplayan kitle veya anormal karpal kemik varlığında, altta yatan neden romatoid artrit veya fleksör tenosinovit ise, izole motor tutulum varsa, geçirilmiş tendon cerrahisi hikayesi varsa, ameliyat öncesi el bileği ekstansiyonu kısıtlı veya revizyon cerrahisi yapılacak ise endoskopik yöntem kontrendikedir (144,145). Cerrahi tedavinin komplikasyonları ise, enfeksiyon gelişmesi, akut hematoma, arter yaralanması, sinirin yaralanması, refleks simpatik distrofi sendromu ve nüksüdür. Cerrahi sonrası literatürdeki nüks oranları % 7 ile % 20 arasında değişmektedir (140,141).

Ameliyat sonrası dönemde el bileği splinti verilerek, hastaya erken parmak hareketleri başlanmalı, çoğu hasta hızla parmak hareketini kazanarak 4–5 gün içerisinde hafif aktiviteleri yapabilir hale gelse de kuvvet gerektiren aktiviteler için 2–3 ay beklenmelidir. Komplikasyonsuz cerrahi sonrası gece semptomları ortalama 6 haftada iyileşir (146). En sık rekürrens sistemik hastalığa bağlı fleksör tenosinoviti olan hastalarda görülmüştür (147).

## 2.2.8.1.SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

### Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijen (O<sub>2</sub>) bütün canlılar için vazgeçilmez bir element olup, organik moleküllerin temel yapısal atomlarından birisidir. Oksijenin canlılardaki toksik etkileri başlıca iki tür mekanizma ile gerçekleşmektedir.

1. Aerobik canlılarda O<sub>2</sub> toksisitesinin ilk açıklaması, moleküler oksijenin bazı enzimleri inhibe ettiği şeklindedir. Buna örnek olarak O<sub>2</sub> glutamat dekarboksilaz enzimini inhibe ederek beyinde GABA seviyesini düşürmesi gösterilmektedir.

2. Oksijenin enzim inhibisyonu etkisi sınırlı ve çok zayıftır. Oksijenin canlılardaki asıl toksik etkisinin “**oksijen radikalleri**” olarak adlandırılan ve oksijenin vücuttaki metabolizması sırasında oluşan reaktif türlerden kaynaklandığı belirtilmektedir.

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Oksijen molekülündeki aynı yönde dönen iki elektrona sahip 2p son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektronun, bir orbitali bırakıp diğerine geçmesi veya farklı yönde dönmesi durumunda “singlet oksijen” oluşmaktadır. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilmektedir (148).

### Serbest Radikallerin Oluşumu

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir. Bu işlemde oksijen, elektron transport zincirinde direkt basamaklar halinde suya indirgenmektedir. İndirgenme sonucunda her bir basamakta serbest oksijen radikalleri açığa çıkmaktadır. Kontrollü enflamatuvar reaksiyonun bir parçası olan fagositler tarafından, bazen iyonize radyasyon, ultraviyole ışığı, hava kirliliği, sigara dumanı, hiperoksi, fazla egzersiz ve iskemi nedeniyle de serbest radikaller meydana gelebilmektedir.

Serbest radikaller başlıca 3 temel mekanizma ile oluşmaktadır:

1. Kovalent bağların homolitik kırılması ile: yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar ve yüksek sıcaklık kimyasal bağların kırılmasına neden olmaktadır. Kırılma sırasında bağ yapısındaki iki elektronun her biri ayrı ayrı atomlar üzerinde paylaşılmamış olarak kalmakta ve radikal formu oluşmaktadır.

2. Normal bir molekülün elektron kaybetmesi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron kalması durumunda radikal formu oluşmaktadır.

3. Normal bir moleküle elektron transferi ile dış elektron yörüngelerinde paylaşılmamış elektron oluşuyorsa da radikal oluşumuna neden olabilir.

Vücutta üretilen radikaller her zaman tehlikeli kimyasal türler olarak değerlendirilmemelidir. Oksijenin biyokimyasal tepkimelerde kullanılması için reaktif formlarına çevrilmesi zorunludur. Örneğin, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu, steroid yapıdaki çok sayıdaki bileşiklerin ve eikozanoidler gibi biyolojik aktif moleküllerin sentezi, çok sayıdaki oksidaz ve hidroksilaz enzimleri ve sitotoksik etkilere sahip hücrelerin fonksiyonları için radikal yapımı olmazsa olmaz bir koşuldur.

En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır (148).

1.  $O_2^-$  (Süperoksit) Radikali
2.  $H_2O_2$  (Hidrojen Peroksit)
3.  $HO^-$  (Hidroksil Radikali)
4. Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )



### **Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )**

Canlılarda oluştuğu ilk gösterilen radikal olan süperoksit hasarlandırıcı özelliği fazla olmayan bir serbest radikal türevi olup  $H_2O_2$  kaynağıdır. Oksitleyici ve metal iyonları redükleyici etkisi vardır. Mitokondrideki enerji metabolizması sırasında oksijen kullanılırken, tüketilen oksijenin % 1–5 kadarı süperoksit yapımı ile sonlanmaktadır. Aktive edilen fagositik lökositlerden bol miktarda süperoksit üretilir. Antibakteriyel etki için gerekli olan bu radikal yapımı, daha reaktif türlerin oluşumunu da başlatmaktadır.

Zar fosfolipidleri nedeniyle hücre zarı yüzeyleri sitoplazmaya göre daha asidiktir ve süperoksit burada daha kolayca bir proton alarak hidrojen peroksid radikalini oluşturabilmektedir. Bu radikal de çok reaktif bir tür olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonunu başlatabilmekte ve antioksidanları oksitleyebilmektedir (148).

### **Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )**

Hidrojen peroksit, oksijenin enzimatik olarak iki elektronla indirgenmesi veya süperoksidlerin enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimeleri sonucunda oluşmaktadır. Oksitleyici olarak bilinmesinin nedeni, metal iyonlarının varlığında hidroksil radikallerinin oluşumuna neden olmasından kaynaklanmaktadır. Hidrojen peroksit özellikle proteinlerdeki hem grubunda bulunan demir ile tepkimeye girerek, yüksek oksidasyon düzeyindeki reaktif demir formlarını oluşturmaktadır. Bu formdaki demir çok güçlü oksitleyici özelliklere sahip olup, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu gibi radikal tepkimeleri başlatabilmektedir (148).

### **Hidroksil Radikali ( $HO^-$ )**

Fagositoz ve çeşitli enzimatik katalizlerde üretilen, normal biyolojik fonksiyonlarda da kullanılan reaktif bir ajandır. Dokular  $\gamma$  radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilmekte ve radyasyon, oksijen ile hidrojen arasında kovalent bağa neden olmaktadır.  $H_2O_2$ 'nin UV ışığına maruz kalması ile de hidroksil radikali oluşabilmektedir. Hidroksil radikali en reaktif radikal olarak bilinmekte ve her moleküle hücum ederek hasar meydana getirebilmektedir. DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşebilmektedir. Özellikle, araşidonik asitler gibi doymamış yağ asit yan zincirlerinden hidrojen atomunu çıkartmakta ve sonuçta su oluşumunu sağlamaktadır. Hidroksil radikali ile oluşan en iyi tanımlanmış biyolojik hasar, lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest radikal zincir reaksiyonudur (148).

### **Singlet Oksijen ( $O_2^{\uparrow\downarrow}$ )**

Oksijenin uyarılmış şekline 'singlet oksijen' denir. Reaktivitesi çok yüksek bir oksijen türüdür. Doymamış yağ asitleri ile doğrudan tepkimeye girerek peroksil radikalini oluşturmakta ve hidroksil radikali kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Bu bileşiklerin başında bilirubin, tokoferoller, fenoller, karotenler, DNA, kolesterol, NADPH, triptofan, metionin, sistein ve histidin gibi bileşikler gelmektedir. Bilirubin, karotenler, histidin, metionin ve bazı kimyasal bileşikler singlet oksijeni temizleyerek ona bağlı tepkimeleri inhibe edebilmektedir (148).

### **Serbest Oksijen Radikallerinin Hücreye Zararlı Etkileri**

Serbest radikaller, hücrenin lipid, protein ve DNA'inde çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen, endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksisomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen perokside dönüştürülmektedir.  $Cu^{++}/Fe^{++}$  ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları,  $Fe^{(+++)}$ 'in  $Fe^{(++)}$ 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunmaktadırlar (148).

### **Membranların lipid peroksidasyonu**

Serbest oksijen radikalleri, hücre ve organel zarlarında lipid peroksidasyonuna neden olabilmektedirler. Hücre zarlarında bulunan çoklu doymamış yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyona uğrayabilmektedirler. Lipid peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipid peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Hidroksil radikali, fosfolipaz  $A_2$ 'yi uyararak araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Araşidonik asitten de bir hidrojen atomu çıkararak lipid peroksidasyonunu başlatabilmektedir.

Başlangıçta serbest radikaller, bir lipid karbon merkezli radikalden üretilmiş olan karbon zincirinden, hidrojen atomunu açığa çıkarmaktadır. Sonuçta karbon merkezli radikal oluşmaktadır. Bu lipid radikal, moleküler oksijen ile reaksiyona girer, linoleik asit peroksiradikali oluşmasını sağlar ve oksidasyon zincirini başlatabilir. Üretilen peroksiradikal,

elektronları ve diğer duyarlı yağ asitlerini alarak lipid radikal ve lipid hidroperoksitleri oluşturur. Bunun yanında süperoksit lipid peroksidasyonunu bitirici etki de gösterir.

Membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu, geçirgenlikte ve membran akışkanlığında değişikliklere yol açmaktadır. Geçirgenlik özelliklerinin değişmesi anormal  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve oksidasyonla fosforilasyonun ayrılmasına yol açabilmektedir. Sinir lifleri etrafındaki miyelin kılıfı peroksidasyonu (demyelinizasyon) nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir. Akciğer sürfaktanının peroksidasyonu ise atelektazi ve pulmoner disfonksiyona (ARDS) yol açabilmektedir.

Peroksidiradikali, çoklu doymamış yağ asidi moleküllerini okside edebilmekte, radikallerin ve aldehidlerin ortaya çıkmasına neden olan hidroperoksitlerin meydana gelmesini sağlayabilmektedir. Aldehidler ise bu maddelerin yıkılması sırasında oluşmakta ve uzun ömürlü olduklarından hücre hasarının yayılmasına neden olabilmektedir. Bu aldehidler arasında en iyi bilinenleri malondialdehit (MDA) ve 4 hidroksi alkenaldir. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu MDA oluşumu ile sonuçlanmaktadır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir göstergesi değildir, ancak lipid peroksidasyonunun derecesi ile ilişkilidir. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran bileşenlerinin çapraz bağlanmasına ve polimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bunun sonucunda da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özellikleri değişmektedir.

Membranlardaki yağ asitlerinin peroksidasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri ve aminoasitleri içeren yapısal proteinlerin oksidasyonu, membran geçirgenliğinin artmasına ve membrandaki akışkanlığın azalmasına neden olmaktadır.

Lipid hidroperoksidleri ve lipidperoksi radikalleri, serbest  $O_2$  radikalleri gibi aynı hücrenin birçok bileşeniyle reaksiyona girerek, hücresel ve metabolik fonksiyonlar üzerinde toksik etkilerini göstermektedirler.

Bu etkiler

1- Membran bileşenlerinin polimerizasyonuna ve çapraz bağlanmalarına neden olan MDA, iç membranın bozulmasına, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzeyindeki belirteçlerin agregasyonu gibi bazı özelliklerini değiştirebilmektedir.

2- Transmembran iyon gradientini bozarak,  $Ca^{+2}$  gibi iyonlara karşı spesifik olmayan geçirgenliği arttırabilmektedir.

3- Mitokondride oksidatif fosforilasyonu çözer ve mikrozomal enzim aktivitelerinde değişiklik oluşturabilirler. Subsellüler organellerin (lizozom gibi) bütünlüğünü bozarlar.

4- DNA'nın nitrojen bazlarıyla da reaksiyona girebilmektedirler (148).

## **Proteinlerin Oksidatif Modifikasyonu**

Proteinler, serbest radikal hasarına duyarlı moleküllerdir. Serbest radikallerin etkisi ile bu moleküllerin sülfhidril gruplarında hasar meydana gelebilmektedir. Protein moleküllerinin yapısı değişmekte ve oksidasyon reaksiyonları sonucu büyük agregatlar haline dönüşebilmektedirler. Serbest radikallerin protein molekülleri üzerindeki etkileri ile oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır.

- 1) Amino gruplarının modifikasyonu
- 2) Proteinlerin fragmentasyonu
- 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalar

Serbest radikaller, polipeptit zincirlerinde fragmentasyona yol açabilirler. Bu şekilde oksidatif modifikasyon yolu ile sitozolik nötral proteazlar kritik enzimlerin yıkımını gerçekleştirebilirler. Aromatik aminoasitler de oksidatif ataklara çok hassas moleküllerdir. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenik yapıda değişmeye ve proteolize hassasiyete neden olabilmektedir. Radikaller, enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına da neden olabilmektedirler.

Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görebilmektedir. Özellikle okside olmuş hemoglobinin  $O_2$  veya  $H_2O_2$  ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olmaktadır (148).

## **DNA Lezyonları**

Nükleik asitler, serbest radikallere bağlı değişikliklere duyarlıdır. Hidroksil radikallerin DNA ile tepkimesi sonucunda baz modifikasyonları, baz delesyonları, zincir kırılmaları gerçekleşebilmektedir.

Oksijen radikalleri, oksidatif yarıma ile DNA hasarına yol açabilmektedir. Özellikle pirimidinler (timin) en hassas yapılardır. DNA zincirinin kopması, DNA çift sarmalı ayrılması sonucu hücrede mutasyonlar ve ölüm gelişebilmektedir. 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OhdG), oksidatif DNA hasarının bir göstergesidir (148)

## **Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksid, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelmektedir. Enflamatuar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıya geçen lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan  $H_2O_2$  ve  $O_2$  buradaki mukopolisakkarit olan

hiyaluronik asidi parçalamaktadır. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hiyaluronik asit bulunduğundan, bunun oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunmaktadır (148).

### **İnsan Vücudunda Serbest Radikallerinin Hedef Organları**

Yüzden fazla hastalık, serbest oksijen radikalleri ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikaller, sinir sisteminde intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi ve travmatik beyin hasarı, beyin tümörleri etyopatogenezinde rol oynamaktadır. Gözlerde ise katarakt, retinopati, maküler dejenerasyon oluşumuna neden olabilmektedir. Akciğer ve solunum sisteminde astım, amfizem, respiratuar distress sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, böbreklerde ise glomerulonefrit ve renal yetmezlik sırasında doku hasarına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistemde nekrotizan enterokolit ve Crohn hastalığı patogenezinde rol oynamakta, ayrıca hemoglobin ve immun sistem defektleri oluşturmaktadırlar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca, erken yaşlanma, kanser, otoimmün hastalıklar, enflamatuar hastalıkların etyopatogenezinde de suçlanmaktadır (148).

## **2.2.8.2.SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNE KARŞI SAVUNMA MEKANİZMALARI**

### **Antioksidan etki tipleri**

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler

1- Toplayıcı etki (Scavenging etki): Serbest oksijen radikallerini tutma ya da çok daha zayıf yeni bir moleküle çevirme işlemine “toplayıcı etki” denilmektedir.

2- Bastırıcı etki (Quencher etki): Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip, onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ya da inaktif biçime dönüştüren etki “bastırıcı etki” olarak adlandırılmaktadır. Vitaminler, bu tarz bir etkiye sahiptirler.

3- Zincir kırıcı (Chain-breaking etki): Serbest oksijen radikallerine bağlanarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye “zincir kırıcı etki” denir.

4- Onarıcı etki (Repair etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu gruba örnek olarak verilebilir (148).

### **Antioksidan Sistemler**

Vücutta reaktif oksijen türlerinin düzeylerini kontrol altında tutmak ve oluşturabilecekleri hasarları engellemek için birçok savunma mekanizması vardır.

Serbest radikalleri metabolize eden, serbest radikal oluşumunu önleyen veya serbest radikallerin temizlenmesini arttıran bu maddelere antioksidan maddeler denilmektedir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ya da reaktif O<sub>2</sub> türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe etmektedir. Aerobik hücrelerde pek çok antioksidan sistem bulunmaktadır. Bu antioksidanlar endojen ve eksojen kaynaklı olarak ikiye ayrılmaktadır.

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksid dismutaz (SOD), glutatyon reduktaz (GRd), katalaz (CAT), ve glutatyon S-transferaz (GST) sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit,  $\alpha$ -tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar.

Eksojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, C vitamini, E vitamini, asetilsistein, mannitol, adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir.

Antioksidanlar ayrıca primer, sekonder ve tersiyer olarak da sınıflandırılmaktadır. Yeni serbest radikal oluşumunu önleyen antioksidanlar primer antioksidanlar olarak adlandırılmaktadır. Örnek olarak SOD, GRd, metal bağlayan proteinler, ferritin, seruloplazmin, demir, hemopeksin, haptoglobulin gösterilebilir. Bazıları ise metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitleri yok ederek serbest radikallerin oluşumunu önlemektedir.

Sekonder antioksidanlar, zincir kırıcı reaksiyon ile serbest radikalleri uzaklaştırmaktadır. Bilirubin, E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -karoten, ürik asit ve albumin gibi maddeler bu sınıfta yer almaktadır. Lipid peroksidasyon zincirini kıran bir antioksidan olan  $\alpha$ -tokoferol hücre zarında bulunmaktadır. Askorbik asit suda erimekte ve radikal toplayıcı olarak rol almakta, E vitamininin etkisini arttırmaktadır. Ürik asit ksantin oksidazı inhibe ederek serbest radikal oluşumunu azaltmaktadır. Tersiyer antioksidanlar, serbest radikaller tarafından hasar gören biyomolekülleri onarırlar. DNA'yı onaran enzimler bu grupta yer almaktadır (148).

## **Enzimatik Antioksidanlar**

### **Süperoksit Dismutaz (SOD)**

SOD, substrat olarak serbest oksijen radikallerini kullanan ve süperoksiti hidrojen perokside çeviren bir metalloenzimdir. Bu reaksiyon "oksidatif strese karşı ilk savunma"

olarak da adlandırılmaktadır. Çünkü süperoksit zincirleme radikal reaksiyonlarının güçlü bir başlatıcısıdır. Bu sistem sayesinde hücrel yapılarıdaki süperoksit düzeyleri kontrol altında tutulmaktadır. Lösemi, iskemi, hepatit, müküler distrofi, respiratuar distres sendromu, böbrek yetmezliği, Fankoni anemisi, akciğer enfeksiyonları ve motor nöron hastalıkları gibi serbest radikal açığa çıkaran olaylarda ve hastalıklarda koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda SOD, lipit peroksidasyonunu da inhibe etmektedir. SOD aktivitesi, yüksek oksijen kullanan dokularda fazladır. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi çok düşüktür (148).

### **Katalaz (CAT)**

Katalaz peroksizomlarda bulunan bir enzimdir. Hidrojen peroksidi su ve oksijene ayırtmaktadır. Katalaz yapısında protoporfirin-IX, Fe (Hem) grubu içerir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranda yüksek miktarda bulunmaktadır. Katalaz bulunduğu hücreye karşı koruyucu olarak hizmet etmektedir (148).

### **Glutasyon-S-Transferazlar (GST)**

Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar. Başta araşidonik asit ve linoleat hidroperoksitleri olmak üzere lipit hidroperoksidlere karşı glutasyon-S-transferazlar "Selenyum" bağımsız aktivite göstermektedirler.

Antioksidan aktivitelerine ek olarak başka biyokimyasal fonksiyonlara da sahip olup bilirubin, hem ve bazı kortikosteroidler gibi endojen maddelere geri dönüşsüz olarak bağlanarak bunların hücre içi transportunda da görev almaktadırlar (148).

### **Glutasyon Redüktaz (GRd)**

Glutasyon peroksidaz tarafından hidrojen peroksit ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Oksidasyona uğramış bu yapıyı tekrar kullanmak için redükte glutasyon oluşumunu sağlayan enzim glutasyon redüktazdır (148).

### **Total Antioksidan Kapasite (TAK)**

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını

sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir.

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada bilirubin, serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin, ürik asit, E vitamini, C vitamini gibi proteinler yanında serbest radikalleri tutan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır.

Albumin, ürik asit, askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin %85'inden fazlasını oluşturmaktadır. Bunun nedeni, kanda bilirubin, glutatyon, flavanoidler, alfa tokoferol ve beta karoten gibi antioksidan sistemin bileşenlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasıdır.

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjik olarak çalışmaktadır. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması gösterilebilir. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (148).



### 3.GEREÇ ve YÖNTEMLER

Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve mediyen sinir dağılımında parestezi öyküsü, gece veya gün içinde el ağrısı öyküsü, fizik muayene sırasında pozitif bulgular ve pozitif bir elektrofizyolojik muayene sonrası KTS tanısı konulan 43 hasta çalışmaya alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 43 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Diabetes mellitus, tiroid, böbrek ve bağ dokusu hastalığı, malignite, distal radius kırığı öyküsü, servikal disk hastalığı olanlar ve fibromiyalji tanısı almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriterleri biyokimyasal parametrelerden çok anamnez ve klinik bulgulara göre yapıldı. Hiçbir hasta steroid injeksiyonu ile tedavi edilmemişti. Tüm hastalar Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Birliği önerilerine göre elektronöromiyografi (ENMG) incelemesi yapıldı. Elektrofizyolojik incelemeler Nihon Kohden 9200 8.06 marka ENMG cihazı ile hastalar sırt üstü yatarken 34° oda sıcaklığında yapıldı. Sinir iletim çalışmalarında mediyen motor sinir distal latansı (DL), mediyen motor sinir iletim hızı (SİH), bilek seviyesinde mediyen motor sinir bileşik aksiyon potansiyeli amplitüdü (BKAP), mediyen motor sinir dirsek seviyesinde (BKAP), 2. parmak-bilek segmenti mediyen sinir duysal iletim hızı (DİH), avuç içi-bilek segmenti DİH, 2. parmak bilek segmenti mediyen sinir duysal aksiyon potansiyel amplitüdü (DAP) ve avuç içi-bilek segmenti DAP ölçüldü.

Hastaların yaş, cinsiyet, semptom süresi gibi demografik verileri kaydedildi. Hastaların boy ve kilogramları ölçülerek vücut kitle indeksi (VKİ)  $\text{kg/cm}^2$  olarak hesaplandı. Tinel, phalen, ters phalen, mediyen kompresyon testleri uygulandı; tenar kaslarda atrofi olup olmadığı kaydedildi. KTS'li hastalar semptom şiddet ölçeği (SSÖ) ve fonksiyonel durum ölçeğini (FDÖ) içeren, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği mevcut Boston anketini (BA) doldurdular. Ankette hastaların son 2 hafta içindeki durumları sorgulandı, 1 (şikayet yok) ve 5 (çok şiddetli) arasında puan verildi.

#### **Total Antioksidan Kapasite (TAK)**

TAK Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Erel tarafından geliştirilen bu yöntem tam otomatik olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir methoddur. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (  $\text{pH}=1.8$ ) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 $\mu\text{mol}$   $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu ( pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip  $Fe^{2+}$ -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluşturur. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (149).

Birim;  $\mu\text{mol Trolox Eqv./L}$

### **Total Oksidan Seviye (TOS)**

Erel tarafından geliştirilen Rel Assay Diagnostics® kiti ile çalışıldı. Bu yöntem tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Çalışma prensipleri;

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM  $H_2SO_4$  çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250  $\mu\text{M}$  Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisine önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (150).

Birim;  $\mu\text{mol } H_2O_2 \text{ Eqv. / L}$

### **Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)**

Total Oksidatif Stress (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (151).

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS 16.0 (SPSS for Windows 16.0, Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Bütün parametreler *One-Sample Kolmogorov-Smirnov* testi ile dağılım açısından incelendi. Parametrik değerler Ortalama  $\pm$  S.D. olarak verildi. Hasta ve kontrol

gruplarını karşılaştırmada normal dağılım gösteren verilerde *Student's t-test*, normal dağılım göstermeyenler için *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. KTS'nin bağımsız parametrelerle ilişkisini tespit etmek için iki grup arasında anlamlı olan değişkenler, *Multiple Logistic Regression* analizi ile değerlendirildi. Standardize edilmiş  $\beta$ -regression sabitleri ve *Multiple Logistic Regression* testindeki anlamlılık dereceleri belirtildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için *Pearson Correlation* analizi ve *Spearman Rank Correlation* analizi yapıldı. Bütün istatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Yaş ortalaması  $43.30 \pm 10.49$  (23–65) yıl olan 43 KTS hastasının 38'i kadın (%88) 5'i erkekti (%12). Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterildi. Hastaların 38'inde (%88) bilateral KTS, 5'inde (%12) unilateral KTS saptandı ve hepsinde dominant ekstremitte etkilenmişti. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, VKİ açısından farklılık yoktu. KTS'li hastalarda TAK kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0.008$ ). TOS ve OSİ KTS'li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ). Yaş ile TAK arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ters yönde bir ilişki vardı ( $p=0.074$ ). VKİ ile TOS ve OSİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte pozitif bir ilişki saptandı (sırasıyla  $p=0.077$  ve  $p=0.061$ ). Hastalık süresi ile TAK, TOS ve OSİ arasında bir ilişki saptanmadı.

VAS ile Boston anketi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.001$ ), VAS ile sinir ileti hızları arasında ters yönde ve distal motor latans arasında aynı yönde bir ilişki saptandı ( $p<0.001$ ). Boston anketi ile sinir ileti hızları arasında ters yönde, distal motor latans arasında ise aynı yönde anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.001$ ). Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el sinir ileti hızı arasında ters yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.033$ ). Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el distal motor latans arasında aynı yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.012$ ). Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant olmayan el distal motor latansı arasında da aynı yönde bir ilişki vardı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.059$ ). Semptom şiddeti ile dominant olmayan el sinir ileti hızı arasında bir ilişki yoktu. Boston ölçeğinin fonksiyonel kapasite alt ölçeği ile sinir ileti hızları arasında ters yönde, distal motor latans arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.001$ ).

EMG bulgularına göre 31 hasta orta KTS (%72), 8 hasta hafif KTS (%18) ve 4 hasta ise ağır KTS (%10) olarak saptandı. TAK değerleri normal dağılıma sahipti. TOS ve OSİ değerlerinin normal dağılıma sahip olmadığı tespit edildi. TAK, TOS ve OSİ değerleri arasında KTS hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı derecede fark tespit edildi. Ancak TAK, TOS ve OSİ değerleri multiple lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde bu parametreler arasında KTS'yi tahmin ettirmede anlamlı olarak bir fark olmadığı tespit edildi.

Tablo - 2 KTS ve kontrol grubu demografik özellikleri

	Hasta (n:43)	Kontrol (n:43)	P değeri
Yaş	43.30 ± 10.49 (23–65)	41.76 ± 9.92 (23–65)	P > 0.05
Cinsiyet	38 kadın, 5 erkek	36 kadın, 7 erkek	P > 0.05
VKI	29.01 ± 4.09 (20.06–37.46)	27.92 ± 3.46 (20.76–36.44)	P > 0.05

VKI: Vücut Kitle İndeksi

Tablo – 3 KTS hastalarının klinik ve elektromiyografik verileri

	Hasta (n:43)
VAS	7.02 ± 1.16 (5–9)
Boston Ölçeği	41.81 ± 7.53 (29–60)
Semptom şiddet ölçeği	24.83 ± 4.85 (16–36)
Fonksiyonel ölçek	17.20 ± 3.29 (9–26)
Sağ SİH	35.42 ± 11.03 (0–45.80)
Sağ motor latans	4.92 ± 1.49 (3.15–9.55)
Sol SİH	36.74 ± 13.47 (0–57.00)
Sol motor latans	4.63 ± 1.46 (3.15–10.35)

VAS: Vizüel Analog Skala SİH: Sinir İleti Hızı

Tablo -4 KTS ve kontrol grubu total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi verileri

	Hasta (n:43)	Kontrol (n:43)	P değeri
TAK	1.01 ± 0.14 (0.62–1.33)	1.11 ± 0.20 (0.83–1.77)	P = 0.008
TOS	15.60 ± 7.03 (8.50–37.13)	11.86 ± 2.18 (8.36–17.20)	P = 0.002
OSİ	1.57 ± 0.72 (0.84–3.67)	1.09 ± 0.28 (0.47–1.83)	P < 0.001

TAK: Total Antioksidan Kapasite, TOS: Total Oksidan Kapasite, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi,

## 5.TARTIŞMA

KTS hastaların motor ve duysal fonksiyonlarını, günlük yaşam aktivitelerini dolayısıyla yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkiler. Genellikle orta yaştaki kadınlarda ve bilateral olarak görülmektedir (152). Çalışma grubumuzda hastaların %88'inde bilateral KTS tanısı kondu ve çoğu ellerini sık kullanan orta yaş grubu ev hanımlarından oluşmaktaydı. Bilateral KTS oranı diğer çalışmalarda da benzer olarak bulunmuştur (152, 153). Biz bu çalışmamızda yaş ortalaması  $43.30 \pm 10.49$  olan 38'i kadın 5'i erkek toplam 43 KTS hastasında TAK kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük ( $p=0.008$ ), TOS ve OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulduk (sırasıyla,  $p=0.002$ ,  $p<0.001$ ).

Hücrel dokunun aralıklı kanlanması ile serbest oksijen radikalleri üretilir, bası ve özellikle tekrarlayıcı kümülatif travma hastalıklarında yeniden kanlanma tekrarlı olarak oluşabilir. Sürekli oksidatif stres ile insan vücudunun normal antioksidan savunma sistemi mağlup edilir ve hücrel hasar ortaya çıkar. KTS'de doku hasarı ve ona karşı cevap mediyen sinir ve fleksör tenosinoviyumda birlikte oluşur (154). Daha önceki bir çalışmada serbest oksijen radikali malondialdehit bis dietilasetat (MDA)'ın serum ve doku seviyelerinin KTS'li hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (58). MDA'nın hem lokal hem de sistemik olarak yüksek düzeyleri, iskeminin başlattığı reperfüzyon hasarının KTS'nin semptomatolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Fakat TAK, TOS ve OSİ'nin KTS hastalarındaki düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

KTS'li hastalarda alınan tenosinoviyumda İL-6, PGE2 ve membran lipid peroksidasyonun bir belirteci ve serbest oksijen radikali olan MDA'da belirgin bir artma bildirilmiştir. Böylece sitokinler ve prostaglandinler gibi biyoaktif maddeler inflamatuvar hücre infiltrasyonun yokluğunda fleksör tenosinoviyumun şişliğini başlatabilir (62).

Karpal tünel avucun tabanında 1-1.5 cm çapında dar bir boşluktur; karpal kemikler tarafından dorsal, mediyal ve lateral olarak ve fleksör retinakulum tarafından ise palmar taraftan çevrilir. Karpal tünelin içerisinde fleksör digitorum profundus tendonları, fleksör digitorum süperfisiyalis tendonları, fleksör pollisis longus tendonu ve bu tendonlar ile ilişkili subsinoviyal bağ dokusu, ulnar bursa ve radyal bursa ve mediyen sinir bulunur. Subsinoviyal bağ dokusu gevşek olarak parmak fleksör tendonlarına ve sinoviyal membrana bağlanır.

Gelberman ve ark. intrasinoviyal ve ekstrasinoviyal olmak üzere iki ana tendon sınıfını ortaya koymuştur; bu iki sınıfın hasara veya yüklenmeye karşı cevaplarında belirgin olarak farklılık bulunur. İntrasinoviyal tendonların kapalı sinoviyal ortamı bir parietal sinoviyum tabakası ile kaplanmıştır, bu parietal sinoviyum pulleyler, kapsül veya kemiğe yapışır. Visseral sinoviyal tabaka ise tendon yüzeyini kaplar. Bu iki tabaka proksimal cul de sac ve tendon yapışma yerlerinde devamlılık gösterir. İntrasinoviyal tendonun beslenmesi hem intrinsik kan akımına hem de sinoviyal sıvının difüzyonuna bağlıdır; burada sinoviyal sıvı dominant bir rol oynar. Ekstrasinoviyal tendonlar tendon beslenmesini sağlayan yoğun damarlara sahip gevşek olarak düzenlenmiş kollajen matriks (paratenon) ile çevrilmiştir. Ekstrasinoviyal tendonun kayma mekanizması tendon kaymasını sınırlayan paratenona dayanır. Gimberto paratenonun tendonun fizyolojik olarak devamında da önemli bir rol oynadığını göstermiştir (155).

Bir tendon aynı zamanda bir yerleşimde intrasinoviyal veya başa birinde ekstrasinoviyal olabilir örneğin parmakların ekstansör tendonları bilekte intrasinoviyal fakat daha distalde ekstrasinoviyaldir. Karpal tünelin anatomik yapısı iyi tanımlanmış olmasına rağmen bu alandaki fleksör tenosinoviyal organizasyon ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu bölgedeki fleksör tendonlar ne tipik olarak intrasinoviyal ne de tipik olarak ekstrasinoviyaldir. Karpal tüneldeki tenosinoviyumun yüzeyi ulnar bilek bursasının visseral sinoviyal tabakasının parçasıdır; bu bursa subsinovyal bağ dokusu aracılığıyla fleksör tendonlar ve mediyen sinir ile bağlantılıdır. Tendon hareketi sırasında subsinovyal bağ dokusu sürtünmeyi önlemek için ve tendon ve sinoviyumun kan desteğini korumak için bir kayıcı ünite olarak görev yapar. Subsinovyal bağ dokusunun fibrozisi KTS'li hastalarda en karakteristik histopatolojik bulgudur. Subsinovyal bağ dokudaki değişikliklerin primer ya da sekonder oluşumu hakkında bir görüş birliği yoktur. Eğer primer ise hangi etiyolojik mekanizmalar ile oluştuğu bilinmemektedir (155).

Ettema ve ark. KTS'nin sonuçta sinir iskemisi ve basısına neden olan fibrozis ve skarlaşmaya yol açan lokal kan dolaşımındaki sekonder değişiklikler ile subsinovyal bağ dokunun makaslayıcı hasarının sonucu olduğunu öne sürdüler. Eğer bu doğruysa KTS'li bireyler subsinovyal bağ dokusunun kalınlaşması ve bükülmesine sahip olmalıdır ve bu tip değişiklikler makaslayıcı hasarın en mantıklı olarak oluşabileceği fleksör tendonların en yakınında ortaya çıkmalıdır (155, 156).

MRG ile yapılan son çalışmalar idiyopatik KTS'de en sık karşılaşılan anormalliğin tenosinoviyal şişlik olduğunu açıkça göstermiştir. Ancak açık karpal tünel salınımı sırasında alınan biyopsi örnekleri inflamasyonun çok nadir olduğunu ve ödem ve non-spesifik fibrozisin en sık histolojik bulgular olduğunu doğrular. Scelsi klinik öykü ile histolojik

değişiklikleri ilişkili bulmuştur. Ayrıca aynı çalışmada erken KTS'nin kalınlaşmış bir ödematöz sinoviyal kılıfa sahip olduğu, oysa ilerlemiş KTS'nin belirgin tip 3 kollajen birikimi ile birlikte yaygın fibrozis ile başvurdukları rapor edilmiştir. Ekstrasellüler matriks döngüsüne ek olarak Neal ve ark. tenosinoviyumun kalınlaşması ve proliferasyonu, damar duvarı kalınlaşması ve intimal hiperplazi gibi damarsal lezyonların KTS'de sık olduğunu gösterdi. Cerrahi örneklerin biyokimyasal çalışmaları bir çok düzenleyici molekülün fibröz ve damarsal proliferasyonu başlatabileceğini ve bunun mekanik streslere bir cevap olabileceğini destekler (62, 63, 155, 157)

Artmış intrakarpal kanal basıncı ve klinik KTS arasında iyi tanımlanmış bir bağlantı vardır. Sinir hasarının daha sonra mediyen sinirin kan dolaşımı üzerinde aralıklı basıncın etkisinden ortaya çıktığı öne sürülmüştür. İdiyopatik KTS'de artmış kanal basıncının nedeni açık değildir. Mekanik terim olarak artmış basınç ya içerikte bir artma ya da karpal kanalın boyutunda bir azalma veya ikisinin birlikteliğinden meydana gelmelidir. Olguların küçük bir kısmında bu durumların bir veya her ikisi açıkça görülür: aberran kas kitlesi gibi karpal kanalda yer kaplayan lezyonlar ya da bileğin kemik yapısında artritik veya travmatik değişiklikler sonucu karpal kanal basıncı artabilir. Ancak bu faktörler çoğu olguda yoktur. Bununla birlikte karpal kanal içindeki bağ dokusunun miktarında bir artma çoğunlukla inflamatuvar olmayan sinoviyal fibrozis nedeniyle ortaya çıkar, bunun hangi mekanizma ile geliştiği ise açık değildir (155, 157).

KTS semptom ve bulgularını ortaya çıkarmak için insanların bir alt grubunu yatkın hale getirdiği bilinen bazı anatomik ve fizyolojik faktörler vardır. Kadınlar erkeklere göre belirgin olarak daha dar bir karpal kanala sahiptir. Hacimdeki bu azalmanın KTS semptomları ile başvuran kadınlarda daha belirgin olduğu görülür. Bu etkenler çalışan kadınların daha yüksek bir mediyen sinir basıncı sıklığına sahip olduğu gözlemini destekler. Karpal tünelin hacmi dinamik bir durumdur ve el bileğinin pozisyonu ile değişkenlik gösterir (62,154,158,159).

Nötral pozisyondaki bilek ile interstisyel basınç arasında ters bir ilişki vardır. Normal karpal tünel interstisyel basıncı 25 mmHg'dir. Normal el bileği fleksiyonu ile basınç 31 mmHg'ya yükselir ekstansiyonda ise 30 mmHg'ya yükselir. KTS hastalarında fleksiyon ve ekstansiyondaki basınç değişiklikleri daha belirgindir ve sırasıyla fleksiyonda 110 ve ekstansiyonda 90 mmHg'ye kadar yükselebilir. İnterstisyel basınçtaki artış karpal tünelin içeriğindeki artışı gösterir ve özellikle volar karpal ligmenta yakın uzanan mediyen sinirin basısına neden olur. Epinöral kan akımındaki ilk azalmayı endonöral kan akımındaki azalma ve ödem takip eder. Basınçtaki ısrarlı bir artış azalmış aksonal taşıma ve sinir içi kan akımında azalmaya yol açar, mediyen sinirde fibroblastik aktivite ve fibröz skar oluşumu



başlar. Bu süreç en azından kısmen geri dönüşümsüz olabilir; anormal uyarı üretimi, ileti gecikmesi veya tam sinir bloğu meydana gelir. İnterstisyel basınçtaki değişiklikler üzerinde sistemik basıncın etkisi gözlenmiştir. Hipertansif hastalarda basınç eşiği normotansif insanlara kıyasla 40-50 mmHg daha yüksektir. Diğer bir deyişle hipertansif hastalar normotansif insanlarda bası üreten basınçlarda KTS semptomlarından şikayet etmez. Hem mekanik hem de iskemik faktörler mediyen sinir basısı semptomlarına neden olma bakımından suçlanmıştır; patogenezin mekanizması ise tam olarak anlaşılamamıştır. Bu süreç sırasında lokal ve sistemik olarak oluşan biyokimyasal ve histolojik değişikliklerin gözlemleri mekanizma hakkında bazı bilgiler verir. Bilek pozisyonundaki değişiklikler kadar, tekrarlayıcı hareketler de interstisyel basınçta aralıklı bir artışa yol açar ve eğilimli hastalarda mediyen sinirin kronik basısı oluşabilir (62,154,158,159).

Özellikle hafif tekrarlayıcı işlerde olmak üzere elin aşırı kullanımının KTS'ye yol açması hakkındaki yayınlar çelişkilidir ve yeni bir kanıt son zamanlarda ortaya çıkmamıştır. Ancak ilginç bir çalışmada, sağlıklı ofis çalışanlarında yazı yazdıktan 3 saat ve 8 saat sonra mediyen sinirin MRG T2 sinyal değişikliği ve sinirin genişlemesi gösterildi. KTS'nin epidemiyolojisi önemli kolaylaştırıcı hasta faktörlerinin olması gerektiğini gösterir. İnsidanda belirgin bir kadın cinsiyet farkı vardır, 3-23 kat arasında değişen kadın hakimiyeti bildirilmiştir (157). Bizim çalışmamızda da kadın hastalarımız erkek hastalarımızdan 7.5 kat daha fazlaydı (5/38).

Geniş bir ikiz çalışması, kadınlardaki KTS'nin yarısının genetik eğilim ile ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır. Bu gözlemler daha küçük kanalın KTS'ye zemin hazırlaması ile karpal kanalın boyutunda kalıtsal bir değişiklikten kaynaklanabilmesine rağmen görüntüleme çalışmaları bunu doğrulamakta yetersiz kalmıştır, bir çalışma KTS hastalarında kontrollere göre daha büyük bir karpal kanal bulmuştur. Birkaç yayın bilek oranı ile KTS riskini ilişkili bulmuştur; bilek oranı bileğin anteroposterior çapının transvers çapa oranı  $0.7^7$  den daha büyük bir orana sahip hastalar daha yüksek bir KTS riskine sahipti ve yeni bir çalışmada eksternal bilek ölçümleri yerine karpal kanal oranının ultrasonografik ölçümü ile bu gözlem doğrulanmıştır. Karpal kanal içeriklerinin görüntülenmesi karpal tünel içindeki mediyen sinirin genişlemesini gösterir ve genellikle mediyen sinirin saat camı şeklindeki deformasyonunun cerrahi olarak gözlenmesi sadece transvers karpal ligamanın altındaki kesitin distal ve proksimal sinir şişliğine kıyasla göreceli olarak incelmesinin yansıtır (157).

Hirata ve ark. KTS ilerledikçe belirgin morfolojik ve yapısal değişikliklerin inflamasyon yokluğunda tenosinoviyumda oluştuğunu gösterdi. Benzer bulgular paratendonit olsun olmasın bir çok tendinozis olgusunda bildirilmiştir. Tip 1 kollajen liflerinin çatlaması ve dejenerasyonuna ek olarak tip 3 kollajen, glikozaminoglikanlar, çeşitli sitokinler,

prostaglandinler, nöropeptidler ve proteinazların artmış sentezi sadece tendonda değil aynı zamanda tenosinoviyumda da bildirilmiştir. Fibroblastların tip 3 kollajen lif ağının çoğalması bu hastalıklardaki hipervaskülerize doku elemanlarının çevresinde sıklıkla görülmektedir. Bu da anjiyogenezin rejenerasyon sürecinin parçası olduğunu gösterir. Hirata ve ark.nın sonuçları KTS'nin ara dönemi sırasında prostaglandin E2 (PGE2)'nin tenosinoviyumda geçici olarak üretildiğini gösterir ve bu sinoviyal doku ve damar duvarlarındaki Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF) oluşmasını artırır. VEGF doğrudan anjiyogenez, damar duvar kalınlaşması ve intimal hiperplaziyi başlatır. VEGF ayrıca dolaylı olarak sinoviositlerin çoğalmasını uyarabilir, bununla birlikte PGE2 ve VEGF'nin gecikmiş çoğalması erken dönemde meydana gelen ödemin oluşumunda etkilerinin olmadığını kanıtlar. Tenosinoviyumun ekstrasellüler matriksinin ödemden fibrozise doğru değiştiği ara dönemde PGE2 ve VEGF'nin aşırı salınması, PGE2 ve VEGF'nin yeni damarların oluşması ile doku remodelingine katkıda bulunduğunu açığa çıkarır. Böylelikle çoğu tekrarlayıcı travma yaralanmalarında görüldüğü gibi dejeneratif süreç yetersiz kalır ve fibrozis meydana gelir (63, 160).

Subsinoviyal bağ dokusu karpal tüneldeki tendonlar için eşsiz olan bir anatomik özelliktir. Kayma fonksiyonu için tabakalanmış subsinoviyal bağ dokusu, ilerleyici fibrozis sonrası etkilenir. Subsinoviyal bağ dokusunun hasarlı kısmının sertliği kalan normal kayma tabakalarının hasarlanma riskini artırabilir. Subsinoviyal bağ dokusunun fibrozisi, farklılaşmış tendon ve sinir kayma fonksiyonunu, hatta besleyici damarların difüzyonunu etkileyebilir (155).

Sinir lifleri bağ dokusu tabakalarına sahiptir bu tabakaların genişleyebilirliği-esnekliği sinir kayması için kritiktir. Mediyen sinirin el bileği fleksiyonu ile 9.6 mm ekstansiyon ile hafifçe daha az hareket edebileceği gösterilmiştir. Kronik bası sinirin kaymasını inhibe edebilecek olan fibrozise neden olduğu düşünülmektedir. Mezonöriyumun hasarı veya sıkılaşması çevre dokuya sinirin yapışmasına neden olacaktır. Bu hareket sırasında sinirin traksiyonuna yol açabilir çünkü sinir bu sabit pozisyondan kurtulup kaymaya çalışır bu kronik KTS'nin bir göstergesi olarak gerilmiş mediyen sinir testi için mantıklı açıklama oluşturur (161).

Ettema ve ark. hastalardaki en ciddi değişikliklerin hareketin en büyük olduğu tendonun en yakınında oluştuğunu ve bu değişikliklerin bir makaslayıcı hasar sonucu oluşabildiğini öne sürdüler. Böylece subsinoviyal bağ dokusunun kalınlaşması sonucu subsinoviyal bağ dokusunun kayma ve beslenme fonksiyonu değişir ve böylece KTS'nin karakteristik bulgularını meydana getiren mediyen sinir etkilenir. Komşu parmakların belirgin veya tekrarlayıcı farklılaşmış hareketi sonucu bir makaslayıcı yaralanma oluşabilir ve KTS'nin

travmatik hipotezini destekleyebilir. Eğer bu hipotezler doğrulanırsa KTS için yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkabilir. Bugünkü tecrübeler sinoviyektominin karpal tünel salınımının sonucunu iyileştirmediğini gösterir. Fakat subsinoviyal bağ dokusunda gözlenen değişiklikler KTS'nin seyri sırasında daha erken saptanabilirse cerrahi gidişi etkileyebilen bir tedavi düşünülebilir. Bu girişim olasılıkları subsinoviyal bağ dokusu fibrozisini engelleyebilen veya geri döndürebilen ilaç veya sitokinlerin injeksiyonu ve diğer tedavi edici yöntemleri içerir. Bu gözlemler aynı zamanda fleksör retinakulumun salınımı olmaksızın sinoviyektomi ile bazı yazarların bildirdiği iyileşmeyi açıklar (155).

İdiyopatik KTS'nin çoğu olgusunda fleksör tendonları saran sinoviyumun kalınlaşmış bir beyaz hipertrofisi vardır; bu durum histolojik çalışmalar tanıyı doğrulamak için yetersiz olmasına rağmen klinik olarak tenosinovit ile uyumlu gözükür. KTS için cerrahi salınma maruz kalan 625 hastanın bir histolojik analizinde Kerr ve ark. sinoviyal dokudaki inflamatuvar değişikliklerin hastaların sadece %4 var olduğunu bildirdi ve kronik idiyopatik KTS de patofizyolojik süreçte tenosinovitin rol oynamadığı sonucuna vardı. Bu bulgu uyarıcıdır çünkü kortikosteroidler ve diğer antiinflamatuvar ajanlar ile KTS'nin başarılı konservatif tedavisi hastalık sürecindeki etiyolojik faktörün inflamasyon olduğu teorisine dayanmaktaydı (158).

Talmor ve ark. KTS'nin sinoviyal örneklerinin %88'nin kalın olduğunu buldular. Bazı yazarlar KTS'deki sık etiyolojik durum olarak tenosinoviti bildirirlerken bir çok büyük çalışma sinoviyum içindeki herhangi bir inflamatuvar değişikliğin histolojik bulgusunu göstermede yetersiz kalmıştır. Talmor ve ark.nın çalışmasında sinoviyumdaki kalınlaşmaya rağmen inflamasyonun histolojik kriterlerinin olmaması daha önceki bildiriler ile tutarlıdır (158).

Fleksör tenosinoviyal değişiklikler öncelikli olarak noninflamatuvardır. Histolojik anormallikler damarlar ve gevşek bağ dokusunda gözlenir. Hem hematoksilen eozin hem de elastik van gieson boyama mediyal ve intimal hiperplazinin olduğu damar anormalliklerini gösterir. Bu anormallikler en çok 50-400 mikronmetre çaplı küçük arterlerde oluşur. Tip 3 kollajen boyama sadece hücresele proliferasyonu değil aynı zamanda vasküler daralmaya katkıda bulunan Ekstrasellüler Matriks (ECM) birikimini de gösterir. Biyokimyasal olarak insan subsinoviyal bağ dokusunun kollajen tip 1, 3, 6 ve proteoglikanları içerdiği gösterilmiştir. Kollajen tip 1 ve 3 kollajen demetlerde birlikte dağılmaktadır ve bu demetler etkilenmemiş bireylerdekine göre KTS'li hastalarda daha büyüktür (62, 156). N. medyanus fleksör retinakulumuna komşu radyal ve ulnar arterlerden kan desteği alır. Bu damarlar karpal tünel yoluyla medyan sinire eşlik eden inen besleyici dallar gönderir. Kan sinir bariyeri

perinöriyumun iç taraf hücreleri ve endonöral mikrodamarların endotelyal hücrelerinden oluşur. Bu damar yapısı içindeki kan sinir bariyerindeki bir bozulma yüksek basınç meydana getirerek protein ve inflamatuvar hücrelerin birikimine neden olur. İnflamasyon ve gecikmiş aksonal taşıma damarsal problemlili hastalarda veya uzamış statik yüklenmeye maruz kalan hastalarda daha sık oluşabilir (161).

Temel olarak lezyon malign hipertansiyon, Graft Versus Host hastalığı ve progresif sistemik skleroz gibi hastalıklarda görülen proliferatif arterioskleroza benzer; ancak damar çevresi inflamatuvar hücre infiltrasyonu eksiktir. Arterial media lezyonlarındaki hiyalin kalınlaşma hastanın yaşı ile belirgin bir ilişki göstermez fakat semptom süresi ile yakın olarak ilişkilidir. Bu durum arteriyal lezyonların KTS ile ilişkili olduğunu ve hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğunu gösterir (62). Sinoviyal ödem veya fibrozis gibi bağ dokusu değişiklikleri ve damar duvarı kalınlaşması veya hatta trombus ve tıkanma gibi damarsal değişiklikler gözlenmiştir. Bazı araştırmacılar bu bulguların idiyopatik KTS için patognomonik olduğu sonucuna varmıştır, diğerleri ise bu bulguların median sinirin fonksiyonel durumu ile iyi ilişki göstermediğini bildirerek buna karşı çıkar (62).

KTS karpal tüneldeki median sinirin disfonksiyonunu gösterir. Son klinik çalışmalar etkilenmiş elin fonksiyonel durumunun median sinir fonksiyonu ile yakın ilişkili olduğunu ancak, KTS'de oluşan subjektif semptomların sinir lifi patolojisi ile ilişkili olmadığını gösterir. Aslında belirgin semptomlu KTS hastalarının %10'unun normal elektrofizyolojik bulgulara sahip olduğu bildirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda EMG bulgularına göre 31 hasta orta KTS (%72), 8 hasta hafif KTS (%18) ve 4 hasta ise ağır KTS (%10) olarak saptandı.

Elektrodiagnoz yanlış pozitif ve negatif sonuçlar bildirmesine rağmen en sık kullanılan altın standarttır. Potansiyel altın standart tanıları tecrübeli klinik tanı, karpal tünel injeksiyonu ya da cerrahisine pozitif yanıt ve elektrodiagnozu kapsamalıdır. KTS tanısı için tek bir klinik veya elektrofizyolojik test yeterli değildir, semptomların türü veya dağılımının tanımlanması ve iyi bir anamnez tanının ana bileşenidir (161).

Elektrofizyolojik testler şüpheli olgularda sıklıkla yapılmaktadır ve yararlı olabilir, tanı kesin olsa bile sinir hasarının ciddiyetinin belirlemek, eşlik eden sinir hastalıklarını değerlendirmek veya tedavi başarısını izlemede sinirin durumu için objektif bir ölçüm sağlar. KTS'nin şiddetini saptama, bu klinik testlerin sonuçlarını yorumlama, tedavi müdahalelerini seçme ve konservatif tedaviye cevabı tahmin etme durumunda önemlidir (161). Öykü ve fizik muayene sonrası KTS ön tanısı koyduğumuz hastalarda EMG incelemesi ile 43 hastada kesin KTS tanısına ulaştık.

KTS veya bilekteki mediyen sinirin bası nöropatisi en sık periferik nöropatidir ve ağrı ve sonuçta özürllülüğün önemli bir nedenidir. KTS'nin toplumdaki prevalansı klinik olarak teşhis edilmiş KTS için % 3.8 ve elektrofizyolojik test ile teşhis edilmiş KTS için % 4.9 aralığındadır. Transvers karpal ligmentin salınımı en sık yapılan cerrahi işlemlerden biridir. KTS'nin etiyojisi en sık olarak idiyopatiktir ancak birçok tıbbi durumla da ilişkili olabilir: Romatoid artrit, hipotiroidizm ve hipertroidizm, gut, sarkoidoz, diabetes mellitus ve bazı anatomik varyantlar. KTS aşırı güç kullanan veya ellerinde tekrarlayıcı travmaya maruz kalan hastalar arasında en sık olduğu bildirilmesine rağmen tekrarlayıcı stresin KTS'nin gelişiminde esas önemli etiyojistik faktör olduğuyula ilgili kesinleşmiş bir kanıt yoktur (158).

Parestezi ve uyuşukluk gibi duysal semptomlar baskındır gece alevlenmesi klasik bir özelliştir. Bu klinik özelliklere ek olarak çeşitli fiziksel değerlendirmeler tanı sürecini hızlandırmak için tanımlanmıştır: duysal ve motor kayıplar için testler ve semptomları yeniden oluşturmak için uyarıcı manevralar. Ancak Phalen Tinel ve Karpal Kompresyon Testi gibi manevraların doğruluğunun değişken olması nedeniyle KTS semptomlarına sahip birçok hasta tanıyı doğrulamak amacıyla sinir ileti çalışmaları için EMG'ye seçici olarak değil rutin olarak gönderilmektedir. Bu yaklaşım etkin veya maliyet etkin değildir ve aşağıdakiler ile tutarlı değildir: 1-KTS bir klinik tanıdır 2-Sinir ileti çalışmaları diğer tanıları dışlamak ve KTS'nin evresini belirlemek için yapılmaktadır. Birçok cerrah dekompresyon cerrahisi öncesi bile hastaları rutin olarak EMG'ye göndermez. Böylece kolayca uygulanabilen fakat yüksek doğruluğu olan hızlı bir tanı koydurucu test algoritmi hangi hastaların ileri araştırma için sevk edilmesi ve sonuç olarak tedavi edilmesi gerektiği hakkında doktora yararlı olabilir (159).

Tanının esası en karakteristik semptom olan mediyen sinir dağılımındaki gece paretezileri ile hasta öyküsünün klinik değerlendirmesidir. Kesin duysal ve motor bulgular daha ileri vakalarda mevcuttur; fakat tedavi gerektiren şiddetli semptomlar genellikle bu bulgulardan önce oluşur. Hastanın kendi doldurduğu el semptom şemasının ABD'de yararlı bir tanı koydurucu araç olduğu ancak son zamanlarda başka bir dile çevrildiğinde uygulamasının zor olduğu bulundu. Sinir ileti çalışmaları tanıyı doğrulamak ve diğer lezyonları dışlamak için yararlı olabilir (157).

Bilekte mediyen sinirin bir tuzak nöropatisi olan KTS kadınlarda % 5.8 erkeklerde % 0.6'lık bir prevalans ile en sık periferik sinir hastalıklarından biridir ve insidans azalmamaktadır. Bazen basit bir durum olarak düşünülmesine rağmen ciddi bir sağlık problemdir. KTS ve işitme kaybı ABD'nin çalışan nüfusunda herhangi bir diğer hastalığa göre iş günü kaybı bakımından daha fazla morbiditeye sahiptir. KTS'nin cerrahi tedavisi en sık küçük ameliyatlardan biridir. İngiltere'de 1989 ve 1990'da 18087 KTS dekompresyonu

yapıldı ve belirgin morbidite meydana getirdi. Cerrahi sonrası ortalama işe dönüş süresi 1992'de 26 gündü; son yıllarda bu konuda fazla bir düzelme olmamıştır. Son bir çalışma hastaların %22'sinin KTS sonrası 12 ay işsiz kaldığını gösterdi. KTS genel olarak yüksek derecede tedavi edilebilir bir durum olarak düşünülmesine rağmen cerrahi dekompresyonun 'kesin' süreci hiçbir şekilde tam olarak başarılı değildir. 1956 ve 2005 arasındaki yayınlanmış 207 cerrahi serinin sonuçları 32761 olguda cerrahi tedavinin tamamen başarı oranını %75 olarak ortaya koyar. Son zamanlarda yayınlanan serilerde daha düşük başarı oranları bildirilmektedir. Cerrahi dışı tedavilerden elde edilen uzun dönem yararın kanıt kalitesi tatmin edici değildir. Cerrahi dışı tedaviler yaygın olarak kullanılır ve birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran olguların sadece %2.9'u sonunda cerrahi olarak tedavi edilmektedir (157).

Bazı klinik testler tanı koymada yararlıdır diğer testlerin ise çok az veya önemsiz değeri vardır. Literatürde bildirilen testlerin değeri değişkendir. Duysal değerlendirmeye birlikte Phalen ve/veya karpal kompresyon testi rutin pratikte uygulanabilir. Klinisyenler test sonuçları ile ilgili şüphe duyuyorlarsa etiyolojiyi ve hastalığın şiddetini saptamak için ve doğruluk olasılığını artırmak için ilave testler yapılabilir (161).

Büyük bir çok merkezli çalışma hafif-orta dereceli KTS'li hastaların belirgin semptom ve hafif fonksiyonel kısıtlılıklar bildirmesinin daha olası olduğunu, halbuki daha şiddetli hastalığa sahip olanların daha az ciddi semptom fakat daha şiddetli elin fonksiyonel kısıtlılıklarına sahip olabildiğini doğrulamıştır. Mediyen sinirin ciddi olarak etkilenmesi duysal fonksiyonu bozabilir, belirgin uyuşma karıncalanma oluşabilir ve ağrı tecrübesi azalabilir. Ancak uyuşukluk ve motor bozukluğun bu seviyesi belirgin fonksiyonel kısıtlılıklara sahip olabilir. Spektrumun diğer ucunda da genellikle iş ile ilişkili şiddetli aktivite ile semptomları ortaya çıkan ve klinik muayenede hafif semptom veya hafif objektif bulgular ile başvuran hastalar vardır. Bazı yazarlar bu hastalar için dinamik KTS tanımını kullanmıştır. Bu hastalar işteki görevlerini değiştirmeyi içeren konservatif tedaviden yarar görebilirler, böylece iyi alınmış bir anamnezin önemi özellikle bu vakalar için oldukça önemlidir (161).

Ağrının KTS'nin erken evrelerinin daha belirgin bir özelliği olabildiği ve primer olarak mediyen sinirden kaynaklanmayabileceği öne sürülmüştür. Ancak Canterbury KTS veri tabanında elde edilen veriler bu fikri desteklemez; en düşük ağrı skorları olanlar semptomları 3 aydan daha kısa olan hastalarda, en yüksek ağrı skorları ise 10 yıldan daha fazla öyküsü olanlarda bulundu. KTS öyküsünün uzunluğu ve klinik şiddetteki geniş bir değişkenliği olan 30 hastayı içeren başka bir çalışmada subsinoviyal bağ dokusunun fibroblast yoğunluğu,

kollajen lif boyutu ve vasküler çoğalmada belirgin bir artış gözlemlendi. Fibroblastlardaki TGF- $\beta$ 'nin artmış üretimi ve kollajen tip 3'de bir artış vardı ve bu özelliklerin subsinoviyal bağ dokusunun hasara karşı bir cevabı olduğu düşünüldü. Sinoviyum hasarının mesleki el kullanımı ile oluştuğu fikri, mesleki el kullanımı, yaş, kilo ve sigara içmenin fibröz tenosinoviyal kalınlaşma ile belirgin bir ilişkisinin gösterilemediği 50 hastayı içeren bir çalışmada doğrulanamadı (62, 63,157).

KTS semptomları hastalığın ilerlemesi ile değişir. Erken evrede hastalar aralıklı ağrı, uyuşukluk ve karıncalanmadan şikayet eder; bu sırada n. medianusun fonksiyonu göreceli olarak iyi korunmuştur. Ara dönemlerde semptomlar sürekli hale gelir ve medyan sinir disfonksiyonu görünür hale gelir. Geç evredeki hastalar şiddetli duysal ve motor bozukluklar göstermesine rağmen genellikle erken fazdakine göre daha az ağrıdan şikayet eder. Fonksiyonel durum medyan sinir fonksiyonu ve semptom şiddeti ile iyi olarak ilişkilidir özellikle medyan sinir fonksiyonu iyi korunduğunda ağrı daha şiddetlidir. Böylece KTS semptomlarının erken dönem tenosinoviyal değişiklikler ile daha ilişkili olduğu ortaya çıkar (63).

KTS genellikle bir tuzak nöropati olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın şiddeti genellikle elektrofizyolojik bulgular veya fonksiyonel duruma dayanmaktadır. Deneysel çalışmalar basıncın daha uzun süre ve daha büyük miktarlarda oluşmasının daha belirgin nöral fonksiyon bozukluğu yapabileceğini destekler. Aksonal hasarın ilerlemesi ile belirgin nörolojik fonksiyon bozukluğu eklenebilir. Ancak MacKinnon ve diğerleri tarafından gösterildiği gibi KTS'li hastaların büyük çoğunluğu minimal demiyelinizasyon bulgularının eşlik ettiği klinik semptomlar ile başvurur. Üstelik tipik KTS semptomlu hastaların % 8-18'i normal sinir ileti hızına sahiptir, fakat anormal EMG bulguları olanlar ile aynı şekilde tedaviden yarar görebilir. Geçerli sonuç ölçümleri ile son klinik çalışmalar hastaların medyan sinir fonksiyonunun göreceli olarak iyi korunduğu erken dönemde şiddetli ağrı şikayetine eğilimli olduğu ve ciddi motor ve duysal bozuklukların görüldüğü geç fazda daha az ağrı bildirdiklerini göstermiştir (62).

Hirata ağrı şiddeti ve semptom süresi arasındaki ilişkiyi araştırdı, ağrı şiddeti ve semptom süresi arasında ters bir ilişki gösterdi. Bu veri KTS'li hastaların çoğunda semptomların sinir liflerinin kendisindeki patolojiden çok siniri çevreleyen bağ dokusu problemleri ile ilişkide olduğu fikrini destekledi. Daha önemli olarak geçerli sonuç ölçümleri, cerrahi hakkında karar vermede semptom süresinden çok ağrı şiddetine daha fazla vurgu yapıldığını gösterir. Böylece hem patomekanik hem de klinik bakış açısı ile ağrı kaynağını belirlemek ve semptom şiddetini objektif değerlendirmeye izin veren bir yöntem geliştirmek çok önemlidir (63).

KTS'li hastalar için uyarlanmış olan Boston anketi semptomların ciddiyetini ve el becerisinin düzeyini değerlendirmeyi amaçlar (162). Biz de çalışmamızda semptom şiddet ölçeği ve fonksiyonel kapasite alt ölçeklerinden oluşan Boston anketini kullandık. Boston anketinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (163). Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el sinir ileti hızı arasında ters yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.033$ ). Yani dominant el sinir ileti hızı azaldıkça hastanın semptomları da artıyordu. Boston anketinin semptom şiddeti alt ölçeği ile dominant el distal motor latans arasında aynı yönde bir ilişki saptandı ( $p=0.012$ ). Motor tutulum arttıkça semptom şiddeti de artıyordu. Semptom şiddeti ile dominant olmayan el sinir ileti hızı arasında bir ilişki yoktu. Bu durum hastalığın şiddeti arttıkça semptomların azaldığını belirten daha önceki çalışmalar ile çelişkili görülebilir. Ancak hastalık şiddeti ve semptomların şiddeti arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu hafif-orta ve ağır tutulumlu KTS'leri karşılaştırmıştır. Hastalarımızın çoğu hafif-orta (39/43) şiddetli KTS grubunda olduğu ve ağır KTS (4/43) sayısı çok az olduğu için sonuçlar farklı çıkabilir. Boston ölçeğinin fonksiyonel kapasite alt ölçeği ile sinir ileti hızları arasında ters yönde, distal motor latans arasında ise aynı yönde anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.001$ ). Fonksiyonel kapasite ölçeğinde yüksek puan günlük yaşam aktivitelerinde daha düşük fonksiyonu gösterir. Bizim hastalarımızda sinir ileti hızı azaldıkça ve motor latans uzadıkça fonksiyonel kapasite azalmaktaydı. Bu, daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla uyumludur.

Birçok yeni çalışma hangi biyokimyasal ve yapısal süreçlerin bağ dokusunda artmaya neden olabildiğini araştırmak için başlatılmıştır (157, 160, 164). Bu alandaki çalışmalar zordur çünkü KTS, hastalık geliştikçe şiddeti ilerleyen patolojik ve biyokimyasal bulguları ile dinamik bir süreçtir. PGE2 ve VEGF'nin artmış üretimi cerrahi öncesi 5-7 ay semptom öyküsü olan hastalardan elde edilen sinoviyal biyopsi dokularında gösterilmiştir ve damar çoğalması ve takiben fibrozisi kolaylaştırabilir. Benzer bulgular daha kısa süreli öyküsü olan hastalarda bulunmadı ve yazarlar bunu VEGF'nin rolünün dışlanması olarak yorumladı. VEGF erken KTS'de ödem oluşumu ve damarsal geçirgenlik üzerinde güçlü etkilere sahiptir. Kültüre edilmiş sinoviyal fibroblastların mekanik zorlanmaya cevap olarak VEGF ve PGE2 üretimini başlatabileceği gösterilmiştir. Bu moleküllerin erken KTS de bir role sahip olması olasıdır. VEGF ve PGE2'nin artmış üretimi 5-7 aylık ve 12 ayın üzerinde semptomları olan (8-12 aylık semptomları olanlarda değil) hastalarda görüldüğü için semptom süresine göre hastaları ayırt etmek zordur.

Uzun semptom hikayesi olan hastaların çoğunun semptomların yeniden alevlenmesi nedeniyle cerrahiye başvurduğu bulunmuştur. Bu moleküllerin çoğalması, farklı hastalarda



farklı zamanlarda oluşabilen hastalık progresyonu sırasında aktivitenin belirli bir dönemiyle ilişkili olduğunu gösterir. Sinoviyumdaki mikrovasküler patolojik değişiklikler vasküler proliferasyon, vasküler hipertrofi, duvar kalınlaşması ve elastin içeriğindeki azalmayla bir damarsal tıkanmayı içerir. Kısa öykülü hastalarda Hirata ve ark. bu damarsal değişiklikleri doğruladı ve ağrı yoğunluğu ile ilişkili olan küçük arteriollerdeki matriks metalloprotein-2 (MMP-2)'nin artmış üretimini buldu (157, 160, 164).

Hirata ve ark. karpal tünel içinde oluşan tenosinoviyal şişlikte VEGF'nin rolünü araştırdı. Sinoviyal dokudaki VEGF sadece angiogenezi değil, aynı zamanda damar geçirgenliğini de düzenler ve sinoviyal hücre tabakası ve vasküler düz kas hücreleri tarafından üretilir. Birçok araştırmacı sinoviyal hattın genişlemesinde VEGF'nin merkezi bir rol oynadığını; artritik hayvan modellerinde VEGF veya onun reseptörlerini hedefleyen tedavilerin hastalığı iyileştirdiğini göstermişlerdir. PGE2 ile koordineli olarak VEGF'nin damarsal lezyonlarda ve sinoviyumun kalınlaşmasında etkili olduğunu buldular. Bununla birlikte iki molekülün üretimi ödemin zaten olduğu erken dönemde düşüktür, bu da iki molekülün ödem oluşumu ve KTS'nin başlamasında sadece küçük bir rol oynadığı gösterir (63).

Tekrarlayıcı ve/veya zorlu hareketler yapma sonrası oluşan kas iskelet sistemi yaralanmaları tekrarlı aşırı gerilme, bası, sürtünme, iskemi ve aşırı yorgunluğa bağlıdır. Barbe ve ark. bu yaralanmaların başlangıçta bir inflamatuvar cevaba yol açtığını öne sürdü. İnflamasyonun en son sonucu rejenere olmuş dokunun hasarlanmış dokuyu onarması veya yer değiştirmesidir. Copstead ve Banatki 2000 yılında sürekli el hareketinin hasarlanmış ve inflame doku üzerinde kronik veya sistemik inflamasyon, fibrozis ve hatta doku yıkımına bile yol açabileceğini gösterdi. Sonuç genellikle ağrı ve motor fonksiyon kaybıdır. Çalışan işçilerdeki zorluktan biri doku ve davranışsal cevaplar arasındaki nedenselliği belirlemedeki zorluktur. Freeland ve ark. PGE2 ve İL-6'nın (İL-1'in değil) artmış düzeylerini tenosinoviyal dokularda buldu. Karpal tünel salınımı sırasında idiyopatik KTS'li 41 hastadan toplanan tenosinoviyal dokular kullanıldı. İL-6'daki artış ilginçtir; İL-6 hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Antiinflamatuvar özellikler öncelikle düşük düzey inflamasyonu baskılar. İL-6 sıkı olarak kontrol edilen bir sitokindir, travma, enfeksiyon veya hücrel stres olmadıkça serumda gözlenmez. İL-6 bu durumlarda bir erken sitokin yanıtıdır. İL-6'nın proinflamatuvar etkileri hücre büyüme ve proliferasyonu ve akut faz yanıtını başlatmayı içerir. İL-6'nın antiinflamatuvar etkileri serum İL-1 reseptör antagonisti ve çözünebilir TNF reseptöründe artışı başlatmaktır. KTS hastalarındaki bu tenosinoviyal çalışmalar bir erken inflamatuvar cevabı takiben rezolüsyondaki yetersizliği ve sonuçta fibrozisi gösterir (164).

Patogenezde anjiogenik faktörlerin tutulumu sadece romatoid artritte değil (romatoid artrit inflamatuvar hücreler ile sinoviyumun yoğun infiltrasyonu ile karakterize bir oto immün poliartiküler hastalıktır) fakat aynı zamanda osteoartrit( inflamatuvar olmayan bir dejeneratif bir hastalık) patogenezinde de uzun zamandır öne sürülmüştür. VEGF veya onun reseptörünü hedefleyen tedavilerin artrit modelinde etkin olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, artrit patogenezinde VEGF'nin rolü hala açık değildir. Kronik inflamasyonda VEGF'nin up regülasyonu damar geçirgenliğini artırır ve tenosinoviyumda ödemi başlatabilir. VEGF'ye ek olarak MMP'ler, prostaglandinler ile ilişkili eikazonoidler, İL-1, İL-6 ve TNF $\alpha$  gibi çeşitli sitokinlerin tümü sinoviyal dokuda mevcuttur ve patogenezde işbirliği yaparak etkileşir. Bu moleküller arasında PGE2'nin VEGF'yi de içeren bir grup molekülün üretimini düzenlediği öne sürülmüştür. Hirata'nın (63) çalışması PGE2 ve VEGF arasındaki üretim düzeylerinin yakın ilişkisini gösterdi. PGE2 KTS'deki tenosinoviyumda VEGF üretimini düzenleyebilir. Freeland (58) son zamanlarda KTS'li hastalardan alınan tenosinoviyumun biyokimyasal bir çalışmasını gerçekleştirdi ve İL-6 ve PGE2'nin belirgin bir artışını bildirdi. Talmor (158) ayrıca KTS deki sinoviyal patolojide COX2'nin rolü olduğunu öne sürdü.

Bir membran lipid peroksidasyon belirteci olan MDA'nın da tenosinoviyumda yüksek bulunmasından bu yana Tucci, PGE2'nin karpal tünelde iskemiye başlattığını ve sonuçta damar geçirgenliğini artırarak ödeme neden olduğunu ileri sürdü. Hirata ve ark. KTS patofizyolojisinde PGE2'nin rolünü kabul etmekle beraber, Tucci'nin hipotezinde bir eksiklik olduğunu düşündüler. Tucci'nin serilerinde KTS'li hastalardaki ortalama PGE2 kontrollerdekine göre 4 kat daha yüksekti ve büyük bir standart sapma vardı. Bu PGE2 üretim seviyelerinin hastadan hastaya değişebileceğini destekler. Zıt olarak Hirata ve ark. PGE2 üretiminin ara dönem sırasında geçici olarak arttığını göstermiştir. Hirata ve ark. önceden MRG kullanarak 1 yıldan daha az süreli KTS hastalarında tenosinoviyal şişliği çalıştılar tenosinoviyal hacmin erken ve ara dönemlerde belirgin olarak arttığını fakat geç dönemde belirgin olarak azaldığını buldular. Böylece Hirata ne PGE2 ne de VEGF'nin ödem oluşumunda veya KTS'nin başlangıcında bir rol oynadığına inanır. Ara veya geç dönem KTS'li hastalardan elde edilen tenosinoviyum belirgin olarak artmış damarlanma, damar hipertrofisi ve tenosinoviyal kalınlaşmayı gösterir. İmmünohistokimyasal çalışmalarda açıkça gösterildiği gibi VEGF endotelial hücreler damar düz kas hücreleri ve sinoviyal sıra hücrelerinin çoğalması ile yakın ilişkilidir. VEGF hem endotelial hücreler hem de damar düz kas hücreleri için güçlü bir mitojendir. PGE2'nin sinoviyosit proliferasyonunu başlatan diğer sitokinlerin üretimini artırdığı gösterildiğinden beri VEGF'den başka moleküller sinoviyumun kalınlaşmasını etkileyebilir (63). Hirata ve ark. kemik ve ligamentin oluşturduğu sarılmış bir

boşluk içindeki tenosinoviyumun şişliğine bağlı karpal tünel içindeki basıncın yükselmesinin iskemi reperfüzyon hasarından kaynaklandığını öne sürdü. Bizim çalışmamızda oldukça yüksek oranda bulduğumuz oksidatif stresçe KTS'de özellikle böyle bir iskemi reperfüzyon hasarının varlığını işaret etmektedir. Ayrıca TAK seviyelerindeki anlamlı düşüşde bu hasarın oldukça ciddi boyutlarda olduğunu vücudun oksidatif zedelenmeden korunmak için artırdığı antioksidanların yeterli olmadığını ve bu hastalarda antioksidanların fazlaca kullanılmasına bağlı olarak TAK'ın tüketildiğini göstermektedir.

El ve el bileğinin tekrarlayıcı hareket yaralanmaları ağırlı, potansiyel olarak özürülük oluşturan maliyetli bir durumdur. Son çalışmalar tekrarlayıcı hareket yaralanmalarının doku seviyesinde erken bir inflamatuvar cevap ile birlikte hayvan modellerindeki birkaç doku tipinde hasar başlattığını destekler. Kanda dolaşan 4 inflamatuvar mediyatörün (CRP, İL-1 $\beta$ , İL-6 ve TNF alfa) üst ekstremitte aşırı kullanım bozukluğu olan hastalarda arttığı gösterilmiştir. Altta yatan patofizyolojik cevapları tetikleyen etkenler hala araştırılmaktadır. Bir sıçan modelini kullanan Barbe ve ark. tekrarlayıcı kavramanın kas, tendon dokuları ve periferel sinirler içine makrofaj akımında artış, ektranöral fibrozis oluşumunda artış ve sinir ileti hızında ve sıkma kuvvetinde azalmaya yol açtığını gösterdiler. Makrofaj cevabı mediyen sinirdeki artmış inflamatuvar sitokinler ve yüksek tekrarlı çalışma sonrası artmış serum İL-1 $\alpha$  ile ilişkilidir. Sitokin ve kemokinleri içeren birçok inflamatuvar aracı, hasarlı hücreler ve infiltre olan makrofajlardan salınmaktadır.

Değişik yoğunluktaki egzersizlere ve çoklu organ travması ve kırıklara serum sitokin ve kemokin cevap şekilleri çalışılmış olmasına rağmen daha kronik düşük düzeylerdeki hasara maruz kalmanın sonuçları henüz tam olarak ortaya konamamıştır. Barbe ve ark. iki adet istemli tekrarlayıcı hareket yapma sonrası (yüksek tekrar ve ihmal edilebilir güç ile düşük tekrar ve ihmal edilebilir güç) potansiyel hücrel kaynaklarla birlikte onların cevap profillerini ortaya koyabilmek için serum ve ön ayak muskuloskeletal dokularında birkaç sitokin ve kemokin araştırdı. Serumda 11 sitokin ve kemokin araştırdılar: ana proinflamatuvar sitokinler (İL-1  $\alpha$  ve  $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), hem pro hem de antiinflamatuvar özellikleri olan sitokin (İL-6), güçlü bir antiinflamatuvar sitokin (İL-10), monosit makrofaj ve T hücrelerinin kemotaksisine aracılık ettiği bilinen birkaç inflamatuvar kemokin (RANTES, makrofaj inflamatuvar protein 3 ve 2A, İnterferon-  $\gamma$  ve Fraktalkin), nötrofillerin kemotaksisi ve fibroblastların büyümesine aracılık eden bir kemokin (büyüme ilişkili onkojen keratin hücrelerinden kaynaklanan sitokin)

Barbe ve ark. düşük tekrarlı sıçanların fleksör ön ayak dokularına makrofaj infiltrasyonunu araştırdı. Bu da yüksek tekrarlı sıçanlar ile daha önceden yapılan çalışmalarının sonuçlarına

ek katkı sağladı; makrofaj sayısı inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin serum düzeyleri ile ilişkili bulundu. Barbe ayrıca performans ölçütlerini, kavrama hızını ve sıkma gücünü inflamatuvar cevap ile kıyasladı. Barbe ve ark. yüksek tekrarlı iş performansının düşük tekrarlıya göre sitokin ve kemokinlerin serum ve doku konsantrasyonlarında daha büyük artışa neden olacağı ve motor performans üzerinde olumsuz bir etki göstereceğini öne sürdü (165).

Birkaç çalışma tekrarlayıcı iş yapma sonrası veya tekrarlayıcı hareket yaralanmalı hastalarda hasar, inflamasyon veya kollajen döngüsünün artmış serum belirteçlerini bulmasına rağmen; Barbe ve ark.nın bu çalışması tekrarlayıcı hareket yaralanmasında çok sayıda sitokin ve kemokinin araştırıldığı ve tekrarlayıcı üst ekstremitte hareketlerini takiben serumda kemokinlerin varlığını bildiren ilk çalışmadır. Barbe ve ark. önceki bir çalışmada yüksek tekrarlı iş yapmanın serum İL-1 $\alpha$ 'da artışa yol açtığını bildirmişti, yeni çalışmanın sonuçları bunları doğruladı. Ayrıca kısa süreli üst ekstremitte aşırı kullanım yaralanması olan hastalarda serum CRP, İL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve İL-6 ile semptomların şiddeti arasında pozitif bir ilişki gözlemlendi. Önceki yaptıkları insan çalışmalarına zıt olarak bu çalışmada serum İL-6'da artış bulunmadı, Freeland'ın 2002'de yaptığı KTS'li hastaları araştıran bir çalışmanın sonuçları ile bu durum uygunluk gösterir (165).

Sitokin ve kemokinler stres, egzersiz veya travmaya cevap olarak birçok hücre tarafından üretilir. Artmış serum veya doku sitokinleri ve kemokinlerinin olası kaynakları kanda dolaşan monosit, makrofaj, kemik hücreleri ve fibroblastlardır. Bu hücrelerin tümünün İL-1 $\alpha$  ve  $\beta$ , TNF- $\alpha$  ve İL-10 ürettiği gösterilmiştir. Makrofaj inflamatuvar protein 2 ve 3a lökositler, endotel hücreler ve fibroblastlar tarafından üretilmektedir. Çizgili kas egzersiz sırasında ve kronik inflamasyon durumlarında en azından lokal olarak sitokinlerin bilinen bir kaynağıdır. Kanda dolaşan sitokinlerin artışının bir çok sonucu vardır. İL-1 $\alpha$  ve  $\beta$  inflamatuvar aracılardan üretimi için sinoviyal hücreler, lenfositler, endotel hücreler ve makrofajları uyaran esas immün düzenleyici sitokinlerdir. İL-1 ve TNF $\alpha$ 'yı içeren aracılardan fibroblast çoğalmasını uyarır ve kan damar duvarlarının geçirgenliğini artırır, böylece inflamatuvar hücre infiltrasyonu artar. Ayrıca hem İL-1 $\alpha$  hem de TNF $\alpha$  kemik döngüsünün dengesini kemik yıkımına doğru değiştirmeye eğilimlidir (165).

Bir tekrarlayıcı hareket yaralanması olan KTS, etkilenmiş ekstremitelerdeki distal radius, ulna ve metakarpal kemiklerdeki azalmış kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Her ne kadar tenar kas atrofisi bu kemik kaybının bir nedeni olabilse de belki de artmış kanda dolaşan sitokinler katkıda bulunmaktadır. Makrofaj inflamatuvar protein-2 (MİP-2) lökositlerin birkaç alt tipinin kuvvetli bir çağırıcısıdır (kemoatraktör) ve yara iyileşmesine

katkıda bulunabilen büyüme düzenleyici biyoaktivite gösterir. Sızan mononükleer hücreler ve fibroblastlar İL-1 ve TNF $\alpha$ 'ya cevap olarak romatoid artrit hastalarında MİP3A üretir. MİP-3A sonra hafıza T hücreleri, B hücreleri ve dendritik hücreler gibi yapıları çağırır. Bir proinflatuvar kemokin olan RANTES fibroblastlar tarafından üretilen İL-1 ve TNF $\alpha$  tarafından da uyarılır (165).

Barbe ve ark. yüksek tekrar yapan sıçanlardaki uzamış ve yaygın makrofaj cevabına karşılık düşük tekrar yapan sıçanlardaki kısıtlı ve geçici artışın, doza bağımlı bir cevabı kanıtladığını öne sürmüştür. Barbe ve ark. düşük tekrarlı makrofaj verisini kullanarak fleksör tendosinoviyal kılıfları içeren sıçanların gevşek bağ dokusundaki serum MİP-2 ve İL-1 $\alpha$  ve makrofaj sayıları arasında güçlü pozitif ilişkiler buldular. Tendosinoviyal kılıfların uzun süreli KTS'li insanlarda patolojik değişikliklere maruz kaldığı gösterildiği için, bu ilişkiler serumdaki MİP-2 ve İL-1 $\alpha$  yüksekliğinin doku hasarının bir sonucu olarak makrofaj birikimi nedeniyle meydana gelebildiği düşünülür (165).

Barbe'nin çalışmasında birkaç serum ve doku sitokini artışı azalmış sıkma kuvveti ile ilişkili idi. Sıkma kuvveti değişiklikleri ya doku hasarına ya da ağrı duyusuna bağlı olabilir, sıkma kuvvetindeki doza bağımlı azalma düşük eşiklerde hasar olmadan veya hafif inflamasyon uyarıldığında muhtemelen oluşur. Böylece daha düşük iş yapma yoğunluğu motor davranışta bozukluk yapmaksızın yeterli doku iyileşmesine izin verir. Bununla birlikte daha yüksek iş yapma yoğunluklarında sürekli iş yapmanın başlattığı doku hasarı ve inflamasyon doku iyileşme mekanizmalarını yetersiz bırakır, serum ve doku inflamatuvar cevabı saptanabilir ve motor performanstaki azalma ile ilişkisi gösterilebilir.

Sonuçta Barbe ve ark. birkaç güçlü proinflatuvar sitokin ve kemokinin hem dokuda hem de serumda yüksek tekrarlı iş yapma ile ilişkili olduğunu düşük tekrarlı iş yapmayla ise daha az bir artış olduğunu buldular. Ayrıca kanda dolaşan sitokin ve kemokinlerdeki artışın etkilenmiş dokulardaki makrofaj sayısı ve azalmış motor fonksiyonla ilişkili olduğunu buldular. Böylece, serum MİP-2 ve İL-1 $\alpha$  ölçümü doku hasarının bir sonucu olarak oluşan doku inflamasyonunun tedavisinde önemli yardımcıları olabilir (165).

Kas iskelet sistemi hastalıklarında periferik sinir travmasının birincil nedenleri hareket sırasında nöral dokuların aşırı gerilmesi ve basısıdır. Barbe ve ark. 2004'de bu konuda bir yazı yayınladılar. İp ile bağlayarak kronik sinir hasarının hayvan modelleri kronik basının sinir içi inflamatuvar sitokinlerin artışı, fibrozis, schwann hücre ölümü, aksonal demiyelinizasyon ve elektrofizyolojik fonksiyonda azalmalara yol açtığını gösterir. Barbe sıçan modelinde bilekteki mediyan sinirde sinir ileti hızında azalma buldu (164).

Clark ve ark. yüksek tekrarlı hareket yapan sıçanlarda 10 hafta sonra sinir ileti hızında küçük (% 9) fakat belirgin bir azalma buldu. Onlar ayrıca sinir hasarının sürekli beceri performansı ile çoğaldığını ve klinik olarak ilişkili sinir fonksiyonunun kaybına yol açtığını gösterdi. Sinir ileti hızındaki azalma 12 hafta süre ile yüksek tekrar yüksek güç (dakikada 4 uzanım, maksimum sıkma gücünün %60'ı) ile iş yapan sıçanlarda daha büyüktü (%16). Bu da maruz kalınan işin yoğunluğu ve sinir fonksiyon kaybı arasında pozitif bir doz cevap ilişkisini gösterir. Her iki grupta da sinirlerdeki makrofajların artışı 3. haftada başladı ve 12. haftaya kadar devam etti. En yüksek (pik) inflamatuvar cevabı takiben nöral fibrozis geçici olarak başladı ve azalmış ileti hızı ile ilişkili idi. Birkaç proinflamatuvar sitokinde (İL-1 $\alpha$ , İL-1 $\beta$  ve TNF $\alpha$ ) geçici fakat belirgin artışlar yüksek tekrarlı düşük güçlü sıçanların mediyen sinirlerinde Al-Shatti ve ark. tarafından gözlemlendi. İnflamatuvar sitokinlerdeki azalma bir antiinflamatuvar sitokin olan İL-10'nun geçici olarak artışları ile uyumludur; İL-10 ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (164).

Fleksör tenosinoviyumun histolojik çalışmaları inflamasyondan çok iskeminin başlattığı değişiklikleri destekler. Sinoviyumda inflamatuvar lezyonlar veya lenfositik infiltrasyonun yokluğunda tenosinoviyumun bulanık beyaz opak hipertrofisi vardır. Sinoviyumun fibröz hiperplazisi düzensiz ve bozuk yerleşmiş kollajen liflerinin miktarının artmasıyla ilişkilidir. Daha ileri derece KTS'de kollajen liflerinin parçalanmasıyla seyrelmiş lokalize bölgeler görülür, daha sonra bu lokalize bölgeler seröz bursaya benzer boş alanlara benzeyerek birleşebilir. Bu boş alanlar ekstrasellüler sıvı ile dengelendiğinde ödem sıvısı ile dolar çünkü psödoepitelyal sinoviyal sınırı birleştiren intrasellüler köprüler yoktur. Bir seride noninflamatuvar kaynaklı sinoviyal ödem vardı; bu durum ödemi kolaylaştıran kapiller endotelyal hasara yol açan venöz konjesyon ile açıklanabilir. Diğer çalışmalar ödemi kolaylaştıran sinoviyumun artmış absorpsiyon hızını göstermiştir. İskeminin başlattığı reperfüzyon hasarı sıvının damar duvarından sızmasına yol açan hücresel hasara neden olur. Bu sıvı sinirin bası ve ödeme yol açan sinoviyum tarafından hızlıca emilir (154).

Mediyen sinirin basısını taklit eden hayvan çalışmaları sinir ve sinoviyumdaki değişiklikleri araştırdılar. Artmış karpal tünel basıncına maruz kalan tavşanlar artmış damar geçirgenliği, sıvı eksüdasyonu ve sinoviyal ödem ile sonunda sinoviyumda fibrozise yol açacak olan anoksik kapiller hasarı gösterdi. Sinirdeki değişiklikler endonöral iskemi, ödem ve intranöral fibrozis şeklinde görüldü. Sıçanlardaki siyatik sinir iskemiye maruz kaldığında perinöral ödem ve fibrozise yol açan venöz stazdan sinoviyal ödeme ve sitokin üretiminde bir dizi değişiklikler gösterdi. Lipidlerin zengin bir kaynağı olan miyelinli sinirler basıya uğradığında iskeminin başlattığı reperfüzyon hasarı sırasında oluşan serbest radikal aracılı

lipid peroksidasyonu için öncelikli hedeflerdir. Serbest radikal aracılı lipid peroksidasyonu fibrozis tarafından takip edilen sinoviyal ve intranöral ödemi başlatır. Laboratuvardaki invitro çalışmalar bu basamağı önlemede antioksidanların rolünü gösterdi (154).

Talmor ve ark. KTS örneklerinin büyük çoğunluğunda sinoviyal hipertrofi bulgusuna ek olarak hipertrofinin derecesi ile artmış COX-2 üretimi arasında bir ilişki de buldular. COX-2 inflamasyonda bilinen bir role sahiptir. COX-2 üretimi İL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri içeren birçok proinflamatuvar uyarı tarafından başlatılır. Böylece ilk bakışta eğer inflamasyon esas patofizyolojik bileşen olarak görülmemesine rağmen COX-2'nin KTS hastalarının sinoviyal dokularının tümünde üretilmesi şaşırtıcıdır. KTS'de prostaglandinler ve COX-2 romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda görüldenden farklı bir mekanizma yoluyla etki edebilir (158).

Son zamanlarda KTS'nin inflamatuvar olmayan nedenleri öne sürülmüştür. Bazıları KTS'nin tekrarlayıcı mekanik strese ikincil sinoviyal hasar ile oluşan bir tekrarlayıcı hareket hastalığı olduğunu öne sürer. Diğer bazı yazarlar lokal doku iskemisinin hasardan sorumlu olduğunu öne sürmüştür. Değişmiş oksidan durumun ve doku hipoksisinin COX-2 üretimini düzenleyebileceği bilinmektedir. Böylece idiyopatik KTS'de artmış COX-2 aktivitesinin bir akut inflamatuvar süreçten çok patolojik matriks döngüsü ve doku yapım-yıkımı (remodeling) ile daha çok ilişkili olması muhtemeldir. Bu COX-2 yükselmesinin kesin uyarıcısının ne olduğu şu an bilinmemektedir fakat muhtemelen multifaktöryeldir (158).

KTS'de oluşan patolojik doku yapım-yıkımında COX-2'nin önemli bir rol oynaması COX-2 inhibisyonun KTS'de tedavide bir hedef olarak kullanılabileceğini düşündürür. KTS'nin semptomlarını geçici olarak azaltmada steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve enjekte edilen kortikosteroidlerin başarısı COX-2 inhibisyonunun tedavi edici potansiyelini desteklemektedir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar siklooksijenazları nonspesifik olarak inhibe eder ve kortikosteroidler fosfolipazın siklooksijenaz yolu için substrat olan araşidonik aside dönüşümünü engeller. Günümüzde mevcut spesifik COX-2 inhibitörleri hem klinik hem de histolojik seviyede KTS'de görülen patolojiyi geri döndürebilir veya ilerlemesini engelleyebilir. Talmor ve ark.'nın sonuçlarından anlaşılacağı gibi COX-2 KTS patolojisinin tüm olgularında tek aracı faktör olmayabilir. Kalınlaşmış sinoviyumlu KTS'li hastaların büyük çoğunluğu COX-2 için pozitif olarak boyanmış iken ince sinoviyumlu KTS'li hastaların hiçbiri COX-2 üretmedi. Klinik ve sinir ileti çalışmalarıyla KTS olduğu ispatlanmış fakat sinoviyal hipertrofisi olmayan ve ilişkili COX-2 boyaması da olmayan hastaların bu alt grubunda, henüz tanımlanmamış diğer faktörler kalınlaşmış

sinoviyumlu KTS'li hastalarda görülen aynı klinik semptomatolojiye yol açan patolojik süreci yönetebilir (158,160).

Hirata ve ark. açık KTS salınımı sırasında çıkarılan fleksör tenosinoviyumun histolojik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal araştırmasını gerçekleştirdi. Ayrıca gözlenen damarsal değişikliklerin hastalık ile doğrudan ilişkili olup olmadığı ve eğer ilişkiliyse altta yatan patomekanizmaları belirlemeye çalıştılar. Önceki bir çalışmada Hirata ve ark. (63) VEGF ve PGE2'nin ara dönem sırasında fleksör tenosinoviyumdaki küçük arterlerin düz kas hücrelerinin ve endotelin çoğalmasını uyardığını gösterdi. Bir glikoprotein olan Tenascin C'nin küçük arterlerde artmış üretimi vasküler remodelingde genellikle oluştuğundan arteriyal remodelingin vasküler hücre proliferasyon başlamadan önce erken dönemde başladığı düşünüldü. Matriks Metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve MMP-9 ekstrasellüler matriks proteinlerinin sızması sonrasında vasküler remodeling süreçleri ile ilişkili bulunmuştur. Hirata ve ark. 2005'deki çalışmalarında özel olarak KTS de jelatinazların rolüne odaklanmıştır (62).

Jelatinazlar ilerleyici sistemik sklerozun bağ dokusu ve damar lezyonlarındaki esas moleküller olarak öne sürülmüştür. Histolojik benzerlik nedeniyle Hirata ve ark. KTS'nin tenosinoviyal patolojisinde jelatinazların rolünü çalıştı. Jelatin zimografi ile hiçbir örnekte MMP-9 üretilmezken birçok tenosinoviyumda MMP-2'nin üretildiği gösterildi. MMP-2 en şiddetli ağrıdan şikayet eden hastalarda en yoğun olarak üretildiği için Hirata ve ark. MMP-2 aktivitesi ve ağrı şiddeti arasında istatistik olarak bir ilişki buldu. KTS'deki ağrı oluşumunda tenosinoviyumdaki MMP-2'nin rolünü destekleyen belirgin bir ilişki gösterildi. Hirata'nın bu çalışması MMP-2'nin KTS'nin erken döneminde fleksör tenosinoviyumda üretildiğini ve aktive olduğunu açıkça gösterir ve arteriyal daralmadaki ilişkisini güçlü olarak gösterdi. Ek olarak MMP-2'nin aktivasyon seviyesinin subjektif ağrı şiddeti ile yakın olarak ilişkili olduğu gösterildi. MMP-2'nin bazal membran ve ekstrasellüler matriksin yıkımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MMP-2'nin neointima oluşumu ve düz kas hücrelerinin çoğalması ve migrasyonunu artırarak anjiyoplasti sonrası vasküler restenoza yol açtığı da gösterilmiştir. Elastik van Gieson boyama ile açıkça gösterildiği gibi lezyon öncelikle küçük arterlerde oluşur ve ilerleyici sistemik skleroz da görülen proliferatif arterioskleroza morfolojik olarak benzer (62,154).

Birçok çalışma MMP'ler ve doku metalloproteinaz inhibitörleri arasındaki dengenin ilerleyici sistemik skleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Hirata her ne kadar çalışmasında doku metalloproteinaz inhibitörlerinin aktivitesini değerlendirmeyse de MMP-2 ve inhibitörü arasındaki dengesizlik bazal laminanın yıkımına yol açabilir, sonuçta hem düz kas hücreleri hem de endotelin anormal çoğalması uyarılabilir ve sonunda hızla



proliferatif arterioskleroz oluşabilir. Hem iskemik hem de mekanik etkenlerin bası nöropatisinde yer aldığı öne sürülmüştür. Fleksör tenosinoviyumdaki MDA'nın belirgin yükselmesi hem ciddi damar lezyonlarından kaynaklanan vasküler yetmezliği neden olur hem de fleksör tenosinoviyal şişliğe ikincil karpal tünel içindeki basınçta bir artış oluşturur. Vasküler yetmezlik ve karpal tünel içindeki basınç artışı belirgin doku dejenerasyonuna yol açan bağ dokusunun tekrarlı geçici iskemi ve reperfüzyon hasarına neden olur. Ağrı oluşumunda MMP-2'nin rolü hakkında az şey biliniyor olsa da MMP-2 aktivitesinin ilaç kullanarak düzenlenmesi idiyopatik KTS'nin önlenmesi ve tedavisinde yararlı olabilir (62).

Sinoviyum ve sinirde gözlenen histolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile hayvan deneylerindeki bulguların ilişkisi, iş ile ilişkili idiyopatik KTS'nin mekanizmasının iskeminin başlattığı reperfüzyon hasarı sonrası gözlenen değişikliklere daha yakın olduğu hipotezini güçlendirir. Fleksör tenosinoviyumunu etkileyen sinirin aralıklı basısı doğrudan veya dolaylı olarak meydana getirilebilir. Tenosinoviyumun artmış emilim oranı, sinoviyal ödem ve sonuçta fibrozis oluşur. Sinirin basısı hipoksik endonöral kan akımı üretir sonuçta nöral ödem ve en sonunda da intranöral fibrozis meydana gelir (154).

Aşırı kullanımın başlattığı tendinopatilerin etiolojisi ve patofizyolojisi hala araştırılmaktadır. Mevcut çalışmada göstermiş olduğumuz Oksidatif stresin varlığı böyle bir patoloji sonucu olabileceği gibi, oksidatif radikaller etiolojide de rol oynamış olabilir. Ayrıca inflamatuvar bileşenin varlığı tüm araştırmacılar tarafından ortaya konamamasına rağmen PGE-2 gibi artmış inflamatuvar moleküller özellikle ara dönem sırasında KTS'li hastaların tenosinoviyumunda bulunmuştur. Ancak PGE-2 kronik ağrılı tendinozis evresi sırasında alınan tendon biyopsilerinde bulunamamıştır. Artmış glutamat nörotransmitteri ve reseptörü de tenosinoviyumda gösterilmiştir. Nörokimyasal P maddesi kronik ağrı ile ilişkilidir ve kronik tendinopatili hastaların tendonlarında bulunmuştur. Uzun dönem tendinopatilerde tenosinoviyal hiperaljezi tenosit yuvarlaklaşması ve endotendon düzensizliği ile karakterizedir (62,160).

Fedorczyk ve ark. inflamasyonun tekrarlayıcı üst ekstremitte hareketleri sonrası oluşan fibrotik ve diğer dejeneratif tendon değişikliklerine göre daha erken başladığını ve bu cevapların maruz kalınan süre ve kuvvete bağlı olduğunu öne sürer. Onlar ayrıca inflamatuvar ve nörokimyasal tendon değişikliklerinin harekete bağlı hiperaljezi ile ilişkili olan bir davranış testi olan sıkma gücündeki bir azalma ile ilişkili olduğunu öne sürdüler. Böylece Fedorczyk ve ark. sıkma gücü, İL-1β üretimi ve inflamatuvar hücrelerin içeri akışı, P maddesinin immün çoğalması ve tendon histopatoloji bulgularını araştırdı. Düşük güç ya da yüksek güçle istemli tekrarlayıcı uzanma hareketine maruz kalan sıçanlardaki karpal tünel seviyesinde fleksör

dijitorum tendonlarında fibroblastların ürettiği iki matriks hücresi proteini olan bağ dokusu büyüme faktörü ve periostin benzeri faktörün artmış üretimi araştırıldı. Fedorczyk sıkma gücünde 3. hafta başlayan erken bir azalma buldu. Bu azalma yüksek güçlü tekrarlayıcı uzanma hareketi yapan sıçanlardaki karpal tünel seviyesinde fleksör dijitorum tendonlarındaki P maddesi, İL-1 $\beta$  immün boyalı hücreler ve İL-1 $\beta$  üretiminin artışı ile aynı zaman denk geldi. Yüksek tekrar yüksek güç ile çalışan tendonlarda P maddesinde geçici olarak oluşan bir yükselme ile birlikte oluşan tenosinoviyuma sızan makrofajlarda geç (12. haftada) bir artma saptandı. Öncelikle artmış tendon çevresi bağ dokusu büyüme faktörü ve PLF immün boyalı fibroblastlar ve artmış tendon içi kollajen düzensizliğine bağlı artmış tendon çevresi hücreler mevcuttu. Aynı zamanda yüksek tekrar yüksek güç ile çalışan sıçan tendonlarında 12. haftada yeni damar oluşumuna bir eğilim vardır. Sonuçta Fedorczyk ve ark. tendon yaralanmalarında bir etken olarak aşırı kullanımı destekler, onlar ayrıca inflamatuvar, nöropeptid ve histopatolojik değişikliklerin gelişiminin hem yapılan işin seviyesine hem de aşırı kullanım aktivitesinde harcanan zamana bağlı olduğunu buldular. Hem tendon İL-1 $\beta$  hem de P maddesinin artışının zamanlaması bu maddelerin sıkma kuvvetinin azalmasına katkıda bulunduğunu destekler. Sonuç olarak fibroblast çoğalması ve dejeneratif tendon değişikliklerini başlatmada rol oynayan bir sitokin olan tendon İL-1 $\beta$ 'sının erken artışı bu erken inflamatuvar sitokin cevabının daha sonra gözlenen fibrotik tendon ve dejeneratif değişikliklerin bir uyarıcı faktörü olduğunu destekler (160).

İdiyopatik akciğer fibrozisinin patogenezi KTS patogenezi ile benzerlik göstermektedir. Bu hastalıkta oluşan değişiklikler KTS'deki fibrozis oluşumunun mekanizması ve KTS ile TAK, TOS ve OSİ arasındaki ilişkiyi yorumlamada bize yol gösterici olabilecektir.

İdiyopatik akciğer fibrozisinin patogenezi karmaşıktır ve değişmiş bir alveoler çevreye fibrozisin birikmesiyle anormal bir tamir sürecine yol açan birçok süreci kapsadığı düşünülmektedir. Yaş, genetik duyarlılık ve çevresel ajanları içeren birçok etkenin akciğer fibrozisine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Mezenşimal hücreler ve özellikle hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olan fibroblastik odak üzerine artmış bir ilgi vardır. Bu fibroblastik odak aynı zamanda fibrotik akciğerdeki aktif Transforming Growth Faktör  $\beta$  (TGF- $\beta$ )'nın artmış düzeyleri ile ilişkilidir. Bu sitokin fibroblastın miyofibroblast fenotipine dönüşümünün önemli bir aracısıdır. Aktif TGF-  $\beta$ 'nın aşırı üretimi hayvanlarda akciğer fibrozisini başlatır. TGF- $\beta$  yara iyileşmesinin esas bir düzenleyicisidir ve fibroblastlardaki reaktif oksijen moleküllerinin (ROM) bir stimülanıdır. Oksidatif stres genellikle ROM üretimi ve antioksidan salınımlar arasındaki bir dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres hücre sinyalinin düzenini bozabilir ve akciğer fibrozisinin tedavisi için geliştirilen ilaçların potansiyel bir hedefidir

(166). Aynı şekilde oksidatif stres KTS hastalarında sinoviyal hücre ve sinir hücresi ile çevre doku hücrelerinin sinyal düzenini etkileyerek KTS'de sık gözükten fibrozisi başlatabilir ve/veya fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunabilir.

ROM hücrel metabolizmanın normal yan ürünleridir ve temel koşullar altında düşük düzeylerde sürekli olarak üretilir. Biyolojik olarak ROM süper oksit ( $O_2^-$ ) sıklıkla hücrel elektron taşıma sistemlerinin ayrışmasından üretilir. Hücrel  $O_2$ 'nin büyük bir kısmını mitokondriyal elektron taşıma sistemleri oluşturur ve bunlar NADPH oksidaz, sitokrom P450 monooksijenaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, nitrik oksit sentaz ve ksantin oksidoredüktazı içeren çeşitli oksidazlardır.  $O_2$  ayrıca kuvvetli oksidizan ve nitrat ajanı olan peroksinitriti ( $ONOO^-$ ) oluşturmak için nitrik oksit ile hızla reaksiyona girer. ROM, hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) süperoksid dismutazlar ile ya enzimatik olarak ya da spontan olarak oluşabilen hızlı bir dismutasyon reaksiyonu ile direkt olarak  $O_2$ 'den üretilir. Bu,  $O_2$  nerede üretilir ise  $H_2O_2$ 'nin de orada meydana geleceği anlamına gelir. Ek olarak  $H_2O_2$  peroksizomlardaki lipid metabolizmasının bir yan ürünü olarak da enzimatik yolla oluşmaktadır.  $H_2O_2$  biyolojik Ph da stabildir ve kolaylıkla lipid membranlarıyla kesişir.  $H_2O_2$  metallerin varlığında hidroksil radikali ( $HO^-$ ) oluşumuna katılabilir.  $H_2O_2$  tiol fonksiyonel grupları ile hemen etkileşir ve bu tip etkileşimin ROM'un düzenlediği hücre sinyal olaylarının anahtar bir mekanizması olduğu öne sürülmüştür (166).

Glutasyon (GSH) akciğer epitelyal sıvısında etkili bir antioksidan olup suda çözünebilen tiol'dür ve GSH düzeyleri idiyopatik akciğer fibrozuslu hastalarda düşüktür. GSH'ye ek olarak akciğer epitelyal sıvısı oksidatif hasarı önlemede etkin olan askorbik asit, urat, albümin, müsin ve metal bağlayan proteinler gibi diğer antioksidanları içerir. Akciğer ayrıca birçok antioksidan enzime sahiptir: süperoksid dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz, tioredoksin, glutaredoksin ve peroksiredoksin. Bu antioksidan enzim sistemlerinin aşırı üretimi akciğer fibrozisine karşı koruyucudur (166). Aynı şekilde median sinir ve tenosinovyum dokusu da antioksidan savunma sistemi içerir. Total antioksidan kapasitenin düşük olması KTS oluşumu için bir risk faktörü olabilir. Ayrıca KTS'li hastalarda sürecin ilerlemesine katkıda bulunabilir.

Birçok fosfataz, oksidasyon sırasında inhibe edilen duyarlı tiol kalıntıları içerir. Fosfatazların inaktivasyonu onların ilgili kinazlarının aktivasyonu ile genellikle birliktedir; bu kinazların çoğu inflamatuvar cevapda belirgin rol oynar. Bir proteinin fosforilasyon durumu kinazlar ve fosfatazların göreceli oranları ile ayarlanan bir kararlı durum seviyesidir. Oksidanların kararlı durum düzeyleri arttıkça fosfatazların inaktivasyonunda bir artış oluşur; bu durum fosforile olmuş proteinlerin süre ve seviyelerinde bir artış ile uyumludur. Kararlı

durum ROM'daki bir artış ile hücrel glutatyon (GSH)/glutatyon disülfid (GSSG) redoks çiftinin değişimi meydana gelir, buda sonuçta protein tiollerinin göreceli oksidasyon durumunu değiştirebilir. Ek olarak H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> azaltıcı faktör, aktivatör protein ve inhibitör faktör kapa beta gibi transkripsiyon faktörleri üzerindeki spesifik tioller ile direkt olarak reaksiyona girerek hücre sinyalini değiştirebilir. Bu tip mekanizmaların çoğu akciğer fibrozu ile ilişkili düzenlenmemiş onarım cevaplarına katkıda bulunabilir (166). Fosfolipaz A2 (FLA2) eikazonoid sentezinde hız belirleyici bir basamak olarak etki eder. Etkin olan fosfolipaz ürünleri (büyük oranda araşidonik asit fakat aynı zamanda diğer hidroksi peroksil ve hidroksil yağ asitleri) inflamasyon immün yanıt ve NADPH oksidaz aktivasyonu gibi süreçler için önemli araçlardır. Oksidanlar tarafından FLA2'nin aktivasyonu sinyal ileti yollarını etkileyen bir dizi olayla tanımlanabilir (167). Biz bu çalışmamızda toplam oksidan seviyeyi çok yüksek bulduk. Bu da bize KTS hastalarının şiddetli oksidatif strese ve dolayısıyla oksidatif hasara maruz kaldıklarını göstermektedir.

Serbest oksijen radikali malondialdehit bis dietilasetat (MDA) serum ve doku seviyeleri sürekli oksidatif strese maruz kalan insanlarda yüksektir. Bu reaktif oksijen molekülleri ile meydana getirilen hücrel hasar, araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz ürünlerini oluşturmasını başlatır (164).

PGE<sub>2</sub> inflamasyonun iyi bilinen bir aracısıdır ve birçok patolojik durumda damar geçirgenliğini artırarak ödem oluşturması kadar ağrıyı uyaran doku reaksiyonlarını da etkileyebildiği gösterilmiştir. Ancak Hirata'nın önceki çalışması fleksör tenosinoviyumdaki PGE<sub>2</sub> seviyesinin sadece ara dönemde yükseldiğini gösterdi. Bu ağrı ve ödemin KTS'de PGE<sub>2</sub> yükselmesinden önce oluştuğunu gösterir; bu da PGE<sub>2</sub>'nin belirgin tenosinoviyal şişlik veya erken dönemdeki ciddi subjektif semptomlara direkt olarak katkıda bulunmadığını destekler (62, 160).

PGE<sub>2</sub> KTS hastalarında ağrı uyarısına katkıda bulunan kimyasal ve mekanik uyarılar için sinir uçlarının duyarlılığını artırdığı bilinen güçlü bir vazodilatatördür. Nöral ve sinoviyal iskeminin meydana getirdiği hücrel hasar sitokinlerin üretimine katkıda bulunur. İL-6'nın düzeyleri KTS hastalarının fleksör tenosinoviyumunda belirgin olarak yüksektir fakat serumda normaldir. İL-1 düzeyleri ise KTS hastalarının hem serum hem de tenosinoviyumunda normaldir. İL-6 akut faz proteinlerini uyarır ve fibroblast ve sinirleri içeren çeşitli hücre tiplerinde proliferasyon, anjiogenez ve farklılaşmayı başlatabilir. İL-1 büyüme faktörleri ve inflamatuvar aracılık yapan T hücrelerinin aktivasyonu ile de ilişkilidir. MDA'nın hem lokal hem de sistemik olarak yüksek düzeyleri ve İL-1'in normal seviyelerinde İL-6'nın, iskeminin başlattığı reperfüzyon hasarında KTS'nin semptomatolojisinde rol

oynadığına inandırıcılık katar. Etki sistemikten çok lokalizedir ve 'itis'ten ziyade 'osis'dir. Bu bulgular sinirin indirekt basısı ve fleksör tenosinoviyumun şişmesi ile daha çok ilişkilidir (154).

Aşırı kullanım kas iskelet sistemi hastalığına sahip hastalarda altta yatan doku değişikliklerini gösteren serum belirteçleri ile ilgili çok az çalışma yapılmıştır. Freeland ve ark. KTS'li hastalarda hücrel stresin bir göstergesi olan artmış serum MDA saptadı, fakat serumda PGE2, İL-1 veya İL-6'da artış saptamadı. Kuiper ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışma elle ağır eşyalar taşıyan inşaat işçilerinde kollajen sentez ve yıkımının belirteçleri (hasar veya inflamasyonun belirteçlerini çalışamadı) için serumu inceledi. Hem kollajen sentezi hem de yıkım ürünleri elle ağır eşyalar taşıyan işçilerde artmıştı; ancak sentezin yıkıma oranı sedanter işçilerdeki ile aynı kalmıştır. Kuipel'in sonuçları adaptif büyüme cevaplarına maruz kalan dokuların onları çözünmemiş yıkımdan koruduğunu destekler. Üçüncü bir çalışmada, kronik inflamasyonun bir belirteci olan yükselmiş plazma fibrinojeninin iş stresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (160,164). Bizim çalışmamız da aşırı kullanım ile ilişkili olabileceği bilinen KTS'deki serum TAK, TOS ve OSİ'deki değişiklikleri gösteren yeni bir çalışmadır.

ROM üretimi ve antioksidan savunmalar uyumsuz olduğunda ROM kararlı durum düzeyindeki bir artma hücrel makromoleküllerin oksidasyonunda bir artışa yol açar. ROM'u direkt olarak ölçmek zordur ve genellikle protein, lipid ve DNA oksidasyon belirteçleri gibi sıvılar ve dokulardaki oksidatif değerlerin (kaplama alanı) ölçülmesi ile değerlendirilir. Akciğer fibrozisli kişiler aynı zamanda sağlıklı kişilere göre epitelyal sıvılarında düşük antioksidan kapasiteye sahiptir. Bu veri oksidatif stresin en belirgin işareti ve antioksidan tedavi için mantıklı olan idiyopatik akciğer fibrozundaki azalmış antioksidan kapasite ile artmış oksidan oluşumu fikrini destekler (166). KTS patogenezinin de benzer şekilde oluştuğu düşünüldüğünde bizim elde ettiğimiz düşük TAK ve yüksek TOS ve OSİ değerleri de oksidatif stresin bu hastalarda hem etiyopatolojik etken olabileceğini hem de progresyonunu hızlandıran bir faktör olarak görülmektedir..

Antioksidanlar kararlı durum ROM düzeylerini azaltırlar ve hücrel makromolekülleri oksidatif değişimden korurlar. Mekanizmaların bazıları paradoksik olabilir örneğin bazı ajanlar hücrel uyum cevabı meydana getiren hafif bir oksidatif stres üretirken endojen antioksidan savunmaları artırır. Bazı ajanlar ROM'un hücrel kaynaklarını inhibe edebilir. Klasik bir antioksidan daha az reaktif türler oluşturan ROM ile hızlıca etkileşebilen bir ajandır. Katalitik antioksidanlar reaksiyonda tüketilmemektedir ve rejenere olmaktadır.

Mekanizmalarına bakmaksızın antioksidanlar oksidatif stresi azaltır ve biyolojik sistemlerdeki redoks dengesini düzeltir (58,62,158,166).

Endojen antioksidan enzimler katalitik antioksidanların örnekleridir ve katalitik antioksidan mimetiklerin gelişimi için model olarak kullanılmıştır. En belirgin üç sınıf: süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz benzerleridir. Bu bileşiklerin çoğu bağlı bir geçici metal ya da selenyum içerir. Antioksidanlar genellikle  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $ONOO^-$  ve lipid peroksidlerinin bir kaçını tutabilen ve temizleyebilen geniş spektrumlu antioksidanlardır. Süperoksid dismutaz ve katalaz benzeri sınıf makrosiklikler, metalloporfirinler, tuzlar ve nitroksitleri içerir. Glutatyon peroksid sınıfı selenyum ve telliryum temelli bileşikler içerir. Bu ajanların çoğu hücrel kaynaklardan elektronlar elde edebilir. Bu özellikler iki önemli sonuca neden olur birincisi ROM ile etkileşim için *invivo* sabit hızı etkileyebilir ve ayrıca ROM üretiminin inhibisyonuna neden olabilir. Birçok farklı bileşiğin benzer oksidatif stres modellerinde etkin olduğu bulgusu küçük etkili katalitik antioksidanların hasar ve doku disfonksiyonu ile ilişkili ROM aracılı durumların tedavisinde umut vaat ettiği temel fikrini doğrular (58,62,63,158,166).

Antioksidanların en büyük kategorisi ROM'a karşı reaktif olanlardır ve reaksiyonun ürünü daha az toksik alt gruplar meydana getirir. Doğal olarak oluşan vitamin E (alfatokoferol) ve vitamin C (askorbik asit) bu tür örneklerdir. Büyük bir antioksidan sınıfı tiol içeren bileşiklerdir; en yaygın olarak çalışılmış tiol bileşiği N-asetil sisteindir. Birçok sitokinin fibrotik olayları uyardığı gösterilmiştir: TGF- $\beta$ , Tümör Nekroz Faktör (TNF)-alfa, Platelet Derived Growth Faktör (PDGF) , bağ dokusu büyüme faktörü, endotelin, GM-CSF, İL-1 $\beta$ , İL-6, İL-10 ve İL-13 (166).

Sonuç olarak, KTS hastalarında TAK kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, TOS ve OSİ değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunması KTS hastalarında şiddetli oksidatif stres ve hasarın meydana geldiğini, bunun da sinoviyal hücre ve sinir hücresi ile çevre doku hücrelerinin sinyal düzenini etkileyerek KTS'de sık gözükten fibrozisi başlatan ve/veya fibrozisin ilerlemesine katkıda bulunabilen bir etken olabileceğini ortaya koyduk. Bu çalışmamız ile ilk olarak oksidatif stresin KTS'nin başlaması ve hastalığın ilerlemesinde önemli rol oynayabileceğini gösterdik. Bu nedenle, KTS'nin ana tedavisine ek olarak TOS ve OSİ'yi azaltıp TAK'ı artırabilen ilaç ve girişimler destekleyici tedavi olarak hastalığın gerilemesine önemli oranda katkı sağlayacağını düşünebiliriz. Fakat bu sonucumuzu daha fazla hasta popülasyonunda ve daha kapsamlı bir çalışmayla desteklemek gelecek çalışmamız olarak bu konuya daha da kuvvetli ışık tutacağı kanaatindeyiz.



## 6.KAYNAKLAR

- 1.Mumenthaler M, Stöhr M, Müller-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.
- 2.Bengston KA, Brault JS. Hand Disorders. In: Delisa JA. *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice*. 3th Ed. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2005; 843–854.
3. Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ et al. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 National Health Interview Survey data. *Am J Public Health* 1994; 84:1846–1848.
4. Stevens JC. The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. American Association of Electrodiagnostic Medicine. *Muscle Nerve* 1997;20:1477–1486.
5. Nashel DJ. Entrapment neuropathies. Regional and widespread pain. Hochberg MC (Eds.), *Rheumatology Textbook cilt1*, İspanya 2008;717–720.
- 6.Browning P. Carpal Tunnel Syndrome (serial online). 2004; <http://www.emedicine.com/radio/topic135.html>.
7. Pfeffer GB, Gelberman RH, Boyes JH, et al. The history of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 1988;13:28–34.
8. Marie P, Foix C: Atrophie isolee de l'eminence thenar d'origine nevritique Role du ligament annulaire anterieur de carpe dans la pathogenic de la lesion. *Rev Neurol (Paris)* 1913;26:647–649.
9. Rengahary S. Entrapment neuropathies, Wilkins R. (Eds.), *Neurosurgery*, Newyork,McGraw Hill Back Company, 1985;1771-1777.
10. Learmonth J: The principle of decompression in the treatment of certain diseases of peripheral nerves. *Surg Clin North Am* 1933;13:905–913.
11. Tindall S. Chronic injuries of peripheral nerves by entrapment. Yeomans JR (Ed.). *Neurological Surgery*, Philadelphia, Saunders W.B. 1990; 2511–2524.
- 12.Eisenberg LR, Dennis AC, May RC. *Radiographic Positioning*, 2nd ed. 1995; 62–82.
- 13.Love J. Median neuritis, carpal tunnel syndrome. *Diagnosis and treatment: North Carol Med J*. 1955;16:463-469.
- 14.Dorwart BB. Carpal tunnel syndrome: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 1984;14:134–40.



15. Wilkins RH, Rengachary SS. Entrapment neuropathies. *Neurosurgery*, second ed. Vol. III A, 1996;3074–3078.
16. Phalen GS. Neuropathy of the median nerve due to compression beneath the transverse carpal ligament. *J Bone Joint Surg Am* 1950;32:109–112.
17. Phalen GS, Kendrick JI. Compression neuropathy of the median nerve in the carpal tunnel. *JAMA* 1957;164:524–530.
18. Phalen GS: The carpal tunnel syndrome. seventeen years experience in diagnosis and treatment of 654 hands. *J Bone Joint Surg Am* 1966;48:211–228.
19. Yu HL, Chase RA, Strauch B. *Atlas of Hand Anatomy and Clinical Implications*, Mosby, China 2004; 256 -257.
20. Cobb, TK, Amadio PC. Reoperation for carpal tunnel syndrome. Plancher K.(Ed.): *Hand Clinics 12, Carpal and Cubital Tunnel Surgery*, Saunders Company, Philadelphia 1996;313–323.
- 21 Cobb TK, Dalley BK, Posteraro RH, Lewis RC. Anatomy of the Flexor Retinaculum. *J Hand Surg* 1993;18A:91–99.
22. Snell RS. *Tıp Fakültesi Öğrencileri İçin Klinik Anatomi*, Yıldırım M. 5. Baskı, Çeviri: İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 1997;393–398.
23. Gray H. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice* 39th. Standring S (ed) Elsevier Churchill Livingstone, London 2005;93–933.
24. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. *Prometheus Lern Atlas der Anatomie (Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem)*. Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York 2005;32 –327.
25. Dere F. Üst Ekstremité. *Anatomi Ders Kitabı*. 2. baskı. Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1990;45–117.
26. Netter FH. *Atlas of Human Anatomy*. Cumhur M (Çeviri Editörü). Üst Ekstremité. *İnsan Anatomisi Atlası*. 3. baskıdan çeviri, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2005;399–466.
27. Schmidt HM, Moser T, Lucas D. Klinisch–anatomische Untersuchungen des Karpaltunnels der menschlichen Hand. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 1987;19:145–152.
28. Schmidt HM, Lanz U. *Chirurgische Anatomie der Hand*; Hippokrates Verlag Stuttgart 1992;39 -40.
29. Harness D, Sekeles E. The double anastomotic innervation of thenar muscles. *J Anat* 1971;109:461–466.
30. Bleecker ML, Bohlmann M, Moreland R et al. Carpal tunnel syndrome: role of carpal canal size. *Neurology* 1985;35:1599–1604.

31. Bengston KA, Brault JS. Hand Disorders. Delisa JA (Ed.) *Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice*. 3th Ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 843–854.
32. Ertekin C. Pleksus Brakiyalisten Çıkan Sinirler. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2006:387–453.
33. Sunderland S. The nerve lesion in carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:615–626.
34. Dumitru D, Zwarts MJ. Focal peripheral neuropathies. Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ (eds.) *Elektrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia, Hanley & Belfus, 2002;24:1043–1070.
35. Öztürk C, Akgit R. Tedavide Sıcak ve Soğuk. Oğuz H (Ed). *Tıbbi rehabilitasyon*. 2. Baskı, İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2004;333–353.
36. Koyuncu H. Mediyen Sinir Tuzak Nöropatileri. Akgün K, Eryavuz M (eds). Üst Ekstremiten Tuzak Nöropatileri Prof. Dr. İsmet Yalçın Günleri V, İstanbul, Mayıs 2002;64–83.
37. Stewart JD. Compression and entrapment neuropathies. Dyck PC, Thomas PK (eds.) *Peripheral Neuropathy* 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1993;961–979
38. Yazıcı JS. Spinal sinirlerin hastalıkları. Öge AE (ed.) *Nöroloji*, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;573–590.
39. Danta G. Familial carpal tunnel syndrome with onset in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1975;38:350-355.
40. Ertekin C. Periferik Sinir Fizyolojisi ve Nöropatileri. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. İzmir, Meta Basım Matbaacılık, 2006;73–153.
41. Ertas M. Periferik sinirlerin anatomi, fizyoloji ve patolojik süreçleri. Öge AE (Ed.) *Nöroloji Nobel Tıp Kitapevleri*, 2004; 555–562.
42. Stewart JD. Compression and entrapment neuropathies. Dyck PC, Thomas PK (eds.) *Peripheral Neuropathy* 3rd edition, Philadelphia, WB Saunders Company, 1993;961–979.
43. Ryan GM: Karpal tünel sendromu ve kompresyon nöropatileri. *Clinical symposia*, Novartis Pharm Corp. Summit, New Jersey, 1997;2–32.
44. Berker E. Periferik sinir sistemi hastalıklarının rehabilitasyonu. Bölüm 30, Oğuz H. (Ed) *Tıbbi Rehabilitasyon*, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, İstanbul 1995;481-496.
45. Hirota N, Kaji R, Yoshikawa H, Nishimura T, Ikeda T, Yanagihara T, Kimura J. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: distinguishing clinical and

- electrophysiological features among patients with multiple entrapment neuropathy. *J Neurol Sci*, 1996;139:187–189.
46. Nathan PA, Keniston RC. Carpal tunnel syndrome and its relation to general physical condition. *Hand Clin*, 1993;253–261.
47. Nathan PA, Keniston RC, Myers LD, Meadows KD. Obesity as a risk factor for slowing of sensory conduction of the median nerve in industry. A cross-sectional and longitudinal study involving 429 workers. *Occup Med* 1992;34:379–383.
48. Nathan PA, Keniston RC, Meadows KD et al. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1994;17:1491-1493.
49. Nathan PA, Takigawa K, Keniston RC et al. Slowing of sensory conduction of the median nerve and carpal tunnel syndrome in Japanese and American industrial workers. *J Hand Surg Br* 1994; 19:30-34.
50. Seradge H, Jia YC, Owens W. In vivo measurements of carpal tunnel pressure in the functioning hand. *J Hand Surg Am* 1995;20:855-859.
51. Horch RE, Allmann KH, Laubenberger J et al. Median nerve compression can be detected by magnetic resonance imaging of the carpal tunnel. *Neurosurgery* 1997;41:76–82.
52. Weber RJ, Lebduska SA. Rehabilitation issues in plexopathies. Braddom RL (Ed): *Physical medicine and rehabilitation*. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996; 972–989.
53. Campbell WW. Diagnosis and management of common compression and entrapment neuropathies. *Neurol Clin* 1997;15:549–567.
54. Kaufman MA. Differential diagnosis and pitfalls in electrodiagnostic studies and special tests for diagnosing compressive neuropathies. *Orthop Clin North Am* 1996;27:245–252.
55. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir, Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2006;403–427.
56. Sunderland S. *Nerves and Nerve Injuries*, (2.Ed) New York, Churchill Livingstone, 1979.
57. Tüzün F, Ünal H. Tuzak Nöropatileri Elektroterapi, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fak FTR İstanbul, 1999;1–25.
58. Freeland AE, Tucci MA, Barbieri RA, Angel MF, Nick T. Biochemical evaluation of serum and flexor tenosynovium in carpal tunnel syndrome. *Microsurgery* 2002;22:378–385.
59. Stewart JD. Compression and entrapment neuropathies. Dyck PJ (ed.) *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders Company, 1993; 961–975.
60. 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;17:1028–1030.

61. 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;86:1458–66.
62. 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.
63. Hirata H, Nagakura T, Tsujii M, Morita A, Fujisawa K, Uchida A. The relationship of VEGF and PGE2 expression to extracellular matrix remodelling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. *J Pathol* 2004;204:605-612.
64. Loeser JD. Peripheral nerve disorders (Peripheral neuropathies). *The Management of Pain*. Bonica JJ(Ed.); vol 1, 2nd Ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1990;211-220.
65. Nashel DJ: Entrapment Neuropathies. *Rheumatology*. Eds Klippel JH, Dieppe PA; voll, 2nd Ed Mosby, 1998; 1–11.
66. Senel K: El ve El Bileği Ağrısı. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitapevi Ltd Şti, Ankara, 2000;1455–1464.
67. Özel S, Öken Ö. Periferik Sinir Lezyonları. Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Eds). *Tıbbi Rehabilitasyon*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2004;665–688.
68. Schuind F, Ventura M, Pasteels JL. Idiopathic carpal tunnel syndrome: histologic study of fleksor tendon synovium. *J Hand Surg* 1990;15:497-503.
69. Gross AS, Louis DS, Carr KA et al. Carpal tunnel syndrome: a clinicopathologic study. *J Occup Environ Med* 1995;37:437-441.
70. Loeser JD: Pain of neurologic origin in the hips and lower extremities. Chapter 73, Bonica JJ (Ed): *The management of pain*. Volume 1. Second edition, Lea Febiger, Philadelphia, 1990;1515–1529.
71. Holtman B, Anderson CB. Carpal tunnel syndrome following vascular shunts for hemodialysis. *Arch Surg* 1977;11:65-70.
72. Nakano K. Entrapment neuropathies in rheumatoid arthritis. *Orthop Clin North Am* 1975; 6:243-249.
73. Hadler NM. Nerve entrapment syndromes. Mc Carty DJ, Koopman WO (Ed). *Arthritis and allied conditions*. Volume 2, 12th ed. Lea Febiger, Philadelphia, 1993;1619–1624.
74. Dowson DM, Hallet M, Wilbourn AJ. *Entrapment Neuropathies*. 3th ed. Philadelphia, Lippincott- Raven, 1999.
75. Gren EJ, Dilworth JH, Levitin PM. Tophaceous gout. An unusual cause of bilateral carpal tunnel syndrome. *JAMA* 1977;20:2747–2748.

76. Pledger SR, Hirsch B, Freiberg RA. Bilateral carpal tunnel syndrome secondary to gouty tenosynovitis: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 188–189.
77. Nakamichi K, Tachibana S, Tamai K. Carpal tunnel syndrome caused by a mass of calcium phosphate. *J Hand Surg (Am)* 1994;19:111–113.
78. 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;72:378–381.
79. Gray RG, Poppo MJ, Gottlieb NL. Primary familial bilateral carpal tunnel syndrome. *Ann Intern Med* 1979;91:37–40.
80. Klofknorn RW, Steingerwald JC. Carpal tunnel syndrome as the initial manifestation of tuberculosis. *Am J Med* 1976; 60:583-586.
81. Stratton CW, Phelps DB, Reller LB. Tuberculoid tenosynovitis and carpal tunnel syndrome caused by *Mycobacterium szulgai*. *Am J Med* 1978; 65:349-352.
82. Voitk AJ, Mueller JC, Farlingen DE et al. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1983;128:277-282.
83. McLennan HG, Outs JN, Walstab JE. Survey of hand symptoms in pregnancy. *Med J Aust* 1987;147:542-549.
84. Soferman S, Weissman SL, Haimov M. Acroparesthesias in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1964;89:528-532.
85. Wand JS. Carpal tunnel syndrome in pregnancy and lactation. *J Hand Surg*, 15B:93, 1990.
86. Gould JS, Wissinger HA. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *South Med J* 1978; 71:144-150.
87. Massey EW. Carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1978;33:145-151.
88. Folkers K, Ellis J, Watanabe T et al. Biochemical evidence for a deficiency of vitamin B6 in the carpal tunnel syndrome based on a cross-over clinical study. *Proc Natl Acad Sci* 1978; 75:3410-3417.
89. Spooner GR, Desai HB, Angel JF, et al. Using pyridoxine to treat carpal tunnel syndrome: randomized controlled trial. *Can Fam Physician* 1993;39:2122-2127.
90. Albers JW, Brown M, Sima AAF, Greene DA. Frequency of median mononeuropathy in patients with mild diabetic neuropathy in the early diabetes intervention trial (EDIT). *Muscle Nerve*, 1996;19:140–146.
91. Frangides CY, Koulouras V, Kouni SN et al. Snake venom poisoning in Greece. Experiences with 147 cases. *Eur J Intern Med* 2006;17:24–27.

92. Shenoy KT, Saha PK, Ravindran M. Carpal tunnel syndrome: an unusual presentation of brachial hypertrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:82–84.
93. Cherington M. Proximal pain in carpal tunnel syndrome. *Arch Surg* 1974;108:69-73.
94. Phalen GS. Reflections on 21 years' experience with carpal tunnel syndrome. *JAMA* 1970;212:1365-1375.
95. Phalen GS: The carpal-tunnel syndrome. clinical evaluation of 598 hands. *Clin Orthop* 1972;83:29–40.
96. Hadler NM: Nerve entrapment syndromes. Mc Carty DJ, Koopman WO (Ed): *Arthritis and allied conditions*. Volume 2, 12th ed., Lea Febiger, Philadelphia, 1993;1619-1624.
97. Galloway K. Common arm neuropathies. *Rehab Management*, 1997;10:58–63.
98. Chung MS, Gong HS, Baek GH. Raynaud's phenomenon in idiopathic carpal tunnel syndrome: postoperative alteration in its prevalence. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82: 818–819.
99. MacDermid JC, Wessel J. Clinical diagnosis of carpal tunnel syndrome: A systematic Review. *Journal of Hand Therapy* 2004;17:309–319.
100. Gellman H, Gelberman RH, Tan AM et al. Carpal tunnel syndrome. An evaluation of the provocative diagnostic tests. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68:735–7.
101. İnancı-Ersöz F, Ersöz M. El Bileği ve El. Gökçe-Kutsal Y (Ed). *Yumuşak Doku Romatizmaları*. Ankara, Güneş Kitapevi, 2002;51 -70.
102. Durkan JA. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg* 1991; 73:535-538.
103. Durkan JA. The carpal-compression test: an instrumented device for diagnosing carpal tunnel syndrome. *Orthop Rev*, 1994; 23: 522-525.
104. Cobb TK, An K, Cooney WP. Externally applied forces to the palm increase carpal tunnel pressure. *J Hand Surg* 1995;20:181-185.
105. Yü NW, Elliot D. A study of the dynamic relationship of the lumbrical muscles and the carpal tunnel. *J Hand Surg*, 1994 19B:439.
106. Erdem HR, Özel S, Öken Ö, Genç H, Karaoglan B, Yorgancıoğlu R. Karpal tünel sendromu klinik tanısında provakatif testlerin önemi. *Fiziksel Tıp* 1,1998;24–28.
107. Yalıtıkaya K. Elektronöromiyografi. Gürün S. Ed. *Sinir Hastalıkları Semiyolojisi*. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları,1987;535–559.
108. Ertekin C. Klinik Elektromyografinin tarihçesi. *Klinik Elektromyografi*. İzmir, Ege Üniversitesi Yayınevi,1977;1–2.
109. Simpson JA. Electrical signs in the diagnosis of carpal tunnel and related syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,1956;19.275.

110. Jablecki CK, Andary MT, So YT, et al. (AAEM Quality Assurance Committee). Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*,1993;16,1392–1414.
111. Jablecki CK et al. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;11;58,1589–1592.
112. Hongell A, Mattsson HS. Neurographic studies before, after and during operation for median nerve compression in the carpal tunnel. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1971; 5.103.
113. Stochr M, Petruch F, Scheglmann K. et al. Retrograde changes of nerve fibers with the carpal tunnel syndrome. *J Neurol*,1978;218:287.
114. Goodman HV, Gilliat RW. The effect of treatment on median nerve conduction in patients with the carpal tunnel syndrome. *Annn Phys Med*,1961;6.137.
115. Kopell HP, Goodgold J. Clinical and electrodiagnostic features of carpal tunnel syndrome, *Arch Phys Med Rehabil*,1968;49.371.
116. Aygül R, Ulvi H, Karatay S et al. Detarmination of sensitive electrophysiologic parameters at follow-up of different steroid treatments of carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurophysiol* 2005;22.222–230.
117. Chang MH, Wei SJ, Chiang HL et al. Comparison of motor conduction techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002;58:1603–7.
118. Katz JN, Larson MG, Sabra A et al: The carpal tunnel syndrome: diagnostic utility of the history and physical examination findings. *Ann Intern Med*, 1990;112:321 -327.
119. Werner RA, Andary M. Carpal Tunnel Syndrome: Pathophysiology and Clinical Neurophysiology. *Clinical Neurophysiology*.2002;113:1373–1381.
- 120 Buchberger W, Schön G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution Ultrasonography of the Carpal Tunnel. *J.Ultrasound Med.*,1991;10:531–537.
121. Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A. Carpal tunnel: MR imaging, Part 1. Normal anatomy. *Radiology*, 1989; 171:743.
122. Mesgarzadeh M, Schneck CD. Bonakdarpour A. et al. Carpal tunnel: MR imaging. Part II. Carpal tunnel syndrome. *Radiology*,1989;171-749.
123. Murphy RX, Chernofsky MA. Osborne MA, et al. Magnetic resonance imaging in the evaluation of persistent carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg*, 1993;18:113.
124. Karagöz A, Özgirgin N: El Bileği ve El Ağrıları. Karaaslan T (Ed). El ve El Ağrıları. MD Yayıncılık Eğitim Araştırma Ltd Şti. Ankara 2002.

125. Levin KH, Maggiano HJ, Wilbourn AJ. Cervical radiculopathies: comparison of surgical and EMG localization of single-root lesions. *Neurology*,1996;46:1022–1025.
126. Tanzer RC. The carpal tunnel syndrome: a clinical and anatomical study. *J Bone Joint Surg*,1959;41:626-634
127. Yu J, Bendler EM, Mentari A. Neurological disorders associated with carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*,1979;19:27-32
128. Osterman AL. The double crush syndrome. *Orthop Clin North Am*,1988;19:147-155
- 129 Massey W, Riley T, Pleet B. Coexistent carpal tunnel syndrome and cervical radiculopathy (double crush syndrome). *South Med J*,1981;74:957-959
- 130 Upton ARM, McComas AJ. The double crush in nerve entrapment syndromes. *Lancet*, 1973;18:359-362
131. Weiss ND, Gordon L, Bloom T, et al. Position of the wrist associated with the lowest carpal-tunnel pressure: implications on splint design. *J Bone Joint Surg*,1995;77:1695-1699
132. Sailer SM. The role of splinting and rehabilitation in the treatment of carpal and cubital tunnel. *Hand Clin*, 1996; 12:223-241
133. Burke DT, McHale-Burke M, Stewart GW, et al. Splinting for carpal tunnel syndrome: in search of the optimal angle. *Arch Phys Med Rehabil*,1994;75:1241-1244
134. Harter BT Jr, McKiernan JE Jr, Kirzinger SS et al. Carpal tunnel syndrome: surgical and nonsurgical treatment. *J Hand Surg (Am)* 1993;18: 734–739.
135. Phalen GS. The carpal tunnel syndrome: seventeen years experience in diagnosis and treatment of 654 hands. *J Bone Joint Surg*,1966;48:211-228
136. Anto C, Aradhya P: Clinical Diagnosis of Peripheral Nerve Compression In The Upper Extremity. *Orthop Clin North Am*,1998;27:227–236.
- 137.De Krom M, Knipschild PG, Kester ADM, Spaans F: Efficacy of provocative tests for diagnosis of carpal tunnel syndrome. *The Lancet*,1990;335:393–395.
- 138.Mesgarzadeh M, Triolo J, Schneck CD: Carpal tunnel syndrome. MR Imaging diagnosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am.*,1995;3:249–64.
- 139.Silver MA, Gelberman RH, Gellman H, et al. Carpal tunnel syndrome: associated abnormalities in ulnar nerve function and the effect of carpal tunnel release on these abnormalities. *J Hand Surg.* 1985;10A:710-713
- 140.Bagatur AE. Karpal Tünel Sendromu. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:52–63.
141. Hunter JM, Davlin LB, Fedus LM. Major neuropathies of the upper extremity: the median nevre. Ğn. Hunter JM ed. *Rehabilitation of the hand: Surgery and Therapy*, 4th ed. Mosby- Year Book, Inc,1995:905–915.



142. Nathan PA, Meadows KD, Keniston RC. Rehabilitation of carpal tunnel surgery patients using a short surgical incision and an early program of physical therapy. *J Hand Surg (Am)* 1993;18:1044–1050.
143. Skoff HD, Sklar R. Endoscopic median nerve decompression: early experience. *Plast Reconstr Surg* 1994;94:691–694.
144. Brown MG, Rothenberg ES, Keyser B. et al. Results of 1236 endoscopic carpal tunnel release procedures using the Brown technique. *Contemp Orthop*,1993;27:251-258
145. Fischer TJ, Hasting H. Endoscopic carpal tunnel release: Chow technique. *Hand Clin*, 1996;12:285.
146. Katz JN, Fossel KK, Simmons BP, et al. Symptoms, functional status, and neuromuscular impairment following carpal tunnel release. *J Hand Surg*,1995;20:549-555
147. Langlosh ND, Linscheid RL. Recurrent and unrelieved carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop*,1972;83.41-47
148. Akçalı M. Sarılıklı yeni doğanlarda fototerapi öncesi ve sonrası paraoksonaz, arilesteraz, total oksidan/antioksidan durumun değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009;19–30.
149. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J. Clinical Biochemistry*, 2004;37:112–119.
150. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J. Clinical Biochemistry*. 2005: 47:119–129
151. Harma M, Harma M, Koçyiğit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J. Mutation Research*. 2005;583: 49–54.
152. Keskin D, Uçan H, Babaoğlu S, Akbulut L, Eser F, Bodur H, Köse K. Karpal Tunel Sendromlu Hastalarda Klinik, Elektromiyografik Bulguların ve Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi Türkiye Klinikleri 2008.
153. Goyal V, Bhatia M, Padma MV, Jain S, Maheshwari MC. Electrophysiological evaluation of 140 hands with carpal tunnel syndrome. *J Assoc Physicians India* 2001;49:1070–1073.
154. Sud V, Freeland AE. Biochemistry of carpal tunnel syndrome *Microsurgery* 2005; 25:44–46.
155. Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, Wold LE, O’Byrne MM, Moran SL, An KN Changes in the functional structure of the tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: a scanning electron microscope study. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1413–1422.

156. Oh J, Zhao C, Amadio PC, An KN, Zobitz ME, Wold LE. Immunolocalization of collagen types in the subsynovial connective tissue within the carpal tunnel in humans. *J Orthop Res* 2005;23:1226–1231.
157. Bland JD. Carpal tunnel syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 581- 585.
158. Talmor M, Patel MP, Spann MD, Barden C, Specht M, McLean A et al. COX-2 up-regulation in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:1807–1814.
159. Boland RA, Kiernan MC. Assessing the accuracy of a combination of clinical tests for identifying carpal tunnel syndrome *J Clin Neurosci* 2009;16:929–933.
160. Fedorczyk JM, Barr AE, Rani S, Gao HG, Amin M, Amin S, Litvin J, Barbe MF. Exposure-Dependent Increases in IL-1 $\beta$ , Substance P, CTGF, and tendinosis in flexor digitorum tendons with upper extremity repetitive strain injury. *J Orthop Res* 2009 DOI 10.1002/jor.20984.
161. Mac Dermid JC, Doherty T. Clinical and Electrodiagnostic Testing of Carpal Tunnel Syndrome: A Narrative Review. *J Orthop Sports Phys Ther* 2004;34:565–588.
162. Meirelles LM, Dos santos JPG, Dos Santos LL, Branco MA, Faloppa F, Leite VM, Fernandes CH. Evaluation of Boston Questionnaire applied at late post-operative period of carpal tunnel syndrome operated with the paine retinaculatome through palmar port. *Acta Ortop Bras* 2006;14:126–132
163. Heybeli N, Kutluhan S, Demirci S, Kerman M, Mumcu EF. Assessment of outcome of carpal tunnel syndrome: a comparison of electrophysiological findings and a self-administered Boston questionnaire. *J Hand Surg Br.* 2002;27:259-264
164. Barbe MF, Barr AE. Inflammation and the pathophysiology of work-related musculoskeletal disorders. *Brain Behav Immun* 2006;20:423–429.
165. Barbe MF, Elliott MB, Abdelmagid SM, Amin M, Popoff SN, Safadi FF et al. Serum and tissue cytokines and chemokines increase with repetitive upper extremity tasks. *J Orthop Res* 2008;26:1320–1326.
166. Day BJ. Antioxidants as potential therapeutics for lung fibrosis. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:355–370.
167. Suzuki YJ, Forman HJ, Sevanian A. Oxidants as stimulators of signal transduction. *Free Radic Biol Med* 1997;22:269–285.