

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

İDİOPATİK KARPAL TÜNEL SENDROMU ETYOLOJİSİNDE
FİBROTİK SÜREÇ VE MİYOFİBROBLAST VARLIĞI

Uzmanlık Tezi
Dr. Murat YEŞİL

Tez Danışmanı
Prof. Dr. A.Kadir BACAĞOĞLU

İZMİR-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışmalarımda büyük destek ve katkıları olan, her konuda yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Emin ALICI olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Şükrü ARAÇ, Prof. Dr. Osman KARAOĞLAN, Prof. Dr. Ahmet EKİN, Prof. Dr. Hasan HAVİTÇIOĞLU, Prof. Dr. Halit PINAR, Prof. Dr. Haluk BERK, Prof. Dr. İzge GÜNAL, Prof. Dr. Önder BARAN, Prof. Dr. Hasan TATARİ, Prof. Dr. Mustafa ÖZKAN, Prof. Dr. Vasfi KARATOSUN, Prof. Dr. Ömer AKÇALI, Prof. Dr. Can KOŞAY ve Prof. Dr. Kadir BACAĞOĞLU'na içtenlikle teşekkür ederim. Tezimin her aşamasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanı sayın hocalarım Prof. Dr. A. Kadir BACAĞOĞLU ve Prof. Dr. Şükrü ARAÇ'a şükranlarımı sunarım. Kliniğimizde ve ameliyathanede beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma, klinik ve poliklinik sekreterlerimize teşekkür ederim. Ayrıca Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Özlem Şenocak ve Uzm. Dr. Ebru Şahin'e ve Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sermin Özkal'a da teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim sürem boyunca beni yalnız bırakmayarak her konuda destek olan eşim Hilal YEŞİL'e ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat YEŞİL
İZMİR-2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
TABLO DİZİNİ.....	v
ŞEKİL DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	viii
SUMMARY (ÖZET).....	x
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Karpal Tünel Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Anatomi.....	6
2.1.5. Predispozan Faktörler.....	14
2.1.6. Etyoloji.....	17
2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular.....	18
2.1.8. Tanısal Testler.....	20
2.1.9. Laboratuvar.....	23
2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.1.11. Elektrodiagnostik Testler.....	25

2.1.12. Anket Formları.....	31
2.1.13. Tanı.....	32
2.1.14. Tedavi.....	33
2.1.15. Patofizyoloji.....	35
2.1.15.1. Sekonder KTS nedenleri ve patofizyoloji.....	36
2.1.15.2. İdiopatik KTS patofizyoloji.....	39
2.2. Fibroblastlar ve mekanik.....	63
2.2.1. Fibroblastlar ve mekanik yükler.....	63
2.2.2. Bağ dokuda mekanik yüklerle gen ekspresyonun regülasyonu...65	
2.2.3. Bağ dokusu Ekstrasellüler Matriksin mekanik kuvvetlere yanıtı.65	
2.2.4. Fibroblastlarda sellüler mekanotransdüksiyon.....	69
2.3. Fibrozis.....	70
BÖLÜM 3. GEREÇ-YÖNTEM.....	86
BÖLÜM 4. BULGULAR.....	93
BÖLÜM 5. TARTIŞMA.....	117
KAYNAKLAR	122

Tablo Dizini

Tablo 1. EMG bulgularına göre KTS'nin ağırlığı

Tablo 2. Yapılan işlemlere göre grupların dağılımı

Tablo 3. Grupların demografik özelliklere göre dağılımı

Tablo 4. Gruplara göre değerlendirmeler

Tablo 5. Grupların sigara ve alkol kullanım oranları değerlendirmesi

Tablo 6. Çalışma grubu olguların özelliklerinin dağılımı (n=25)

Tablo 7. Hasta grubu olguların dağılımı (n=25)

Tablo 8. EMG Ölçümlerine göre Fibrozis, vasküler proliferasyon, duvar kalınlığı ve miyofibroblast değerlendirmeleri

Tablo 9. Hasta grubunda; VAS; Boston semptom skalası ve Boston fonksiyon skalası ölçümlerinin dağılımı (n=25)

Tablo 10. Tenar atrofi ile şikayet süresi ilişkisi

Tablo 11. Semptom sürelerine göre Boston semptom skalası ve fonksiyon skalası puanları değerlendirmesi (n=25)

Tablo 12. Tenar atrofi durumuna göre VAS değerlendirmesi

Tablo 13. Motor kayıplarının semptom sürelerine göre değerlendirmesi

Tablo 14. Transvers karpal ligaman bulgularının dağılımı

Tablo 15. Subsinovyal bağ dokusu bulgularının dağılımı

Tablo 16. Hasta grubu olgularda Miyofibroblast ile semptom süresi ilişkisi

Tablo 17. Gruplara göre subsinovyal bağ dokusunda kollajen tip IV boyanmanın değerlendirilmesi

Şekil Dizini

Şekil 1. Karpal Tünel BT kesiti

Şekil 2. Karpal Tünel Kesitsel Görünüm

Şekil 3. Karpal Tünel Anatomisi

Şekil 4. Topografik Görünüm

Şekil 5. Subsinovyal Bağ dokusu

Şekil 6. Tenar Atrofi

Şekil 7. Semmes-Weinstein Monofilaman Testi

Şekil 8. İdiopatik KTS' li hastada Semmes-Weinstein Monofilaman testi ile değerlendirilmesi

Şekil 9. İdiopatik KTS'li hastaya ait EMG bulguları

Şekil 10. Karpal tünelde 'kayma mekanizması' (Fleksör retinakulum, paryetal sinovya, visseral sinovya, subsinovyal bağ dokusu, tendon)

Şekil 11. Kollajen Yapısı

Şekil 12. Parmakların Hareket Aksları

Şekil 13. Subsinovyal Bağ dokusu, Median sinir ve Retinakulumun Karpal Tünelde Hareketi

Şekil 14. TGF- β /Smad protein hücre içi sinyal iletimi

Şekil 15. Karpal Tünel Sendromu patofizyolojisi ile ilgili hipotezler

Şekil 16. İdiopatik Karpal Tünel Sendromlu hasta

Şekil 17. Palmar Aponöroz

Şekil 18. Transvers Karpal Ligaman

Şekil 19. Transvers Karpal ligamanın kesilmesi

Şekil 20. Transvers Karpal Ligamandan Örnek Alınması

Şekil 21. 3. Parmak FDS tendonu ile median sinir arasındaki Subsinovyal Bağ dokusu

Şekil 22. Subsinovyal Bağ Dokusundan Örnek Alınışı

Şekil 23. Grupların yaş dağılımları

Şekil 24. Grupların cinsiyet dağılımı

Şekil 25. Hasta grubundaki bulgular

Şekil 26. Semptom sürelerine göre Boston Semptom Şiddet Skalası değerlerinin dağılımı

Şekil 27. Semptom sürelerine göre Boston fonksiyonel skalası dağılımı

Şekil 28. Tenar atrofilik olguların Vas skoruna göre dağılımları

Şekil 29. A) Hasta grubundan alınan transvers karpal ligaman (siyah ok) ve subsinovyal bağ dokusu örnekleri (kırmızı ok) B) Kontrol grubundan alınan transvers karpal ligaman (siyah ok) ve subsinovyal bağ dokusu örnekleri (kırmızı ok)

Şekil 30. Subsinovyal Bağ dokusunda gruplar arası Fibrozis dağılım oranları

Şekil 31. Hafif Fibrozis. Fibroblastlarda sellülerite artışı(kırmızı ok) ile beraber kollajen lif çapında minimal artış ve düzensizlik (siyah ok)

Şekil 32. Orta dereceli fibrozis. Fibroblastlarda artmış sellülerite (kırmızı ok) ile beraber kollajen liflerin çapında ve düzensizliğinde artma

Şekil 33. A) Normal fibroblast popülasyonu (siyah ok) B) Artmış fibroblastik proliferasyon (siyah ok)

Şekil 34. Subsinovyal Bağ Dokusunda Enflamasyon oranları

Şekil 35. A) CD 3 (+) hücreler (siyah ok) B) CD20 (+) hücreler (siyah ok)

Şekil 36. Subsinovyal Bağ Dokusunda Vasküler proliferasyon

Şekil 37. A) Normal vaskülerite (siyah ok) B) Artmış vaskülerite (siyah ok)

Şekil 38. Vasküler duvar kalınlaşması

Şekil 39. Vasküler Duvar Kalınlığı: α -SMA vasküler düz kaslarla reaksiyon vermektedir. A) Normal vasküler (siyah ok) kalınlık B) Artmış vasküler kalınlık (siyah ok), Lümeni iyice daraltan aşırı artmış vasküler kalınlık (kırmızı ok)

Şekil 40. Miyofibroblastlar: α -SMA antikoru ile (+) reaksiyon veren fibroblastlar (kırmızı ok)

Şekil 41. Subsinovyal Bağ dokuda kollajen tip IV: Kollajen tip IV ile vasküler yapıların bazal laminaları (+) reaksiyon vermiştir. (siyah ok)

ÖZET

Karpal tünel sendromu en sık görülen tuzak nöropatidir ve tüm tuzak nöropatilerin yaklaşık %90'ı oluşturmaktadır. Median sinirin karpal tünel içerisinde kompresyonu ile oluşmaktadır. Karpal tünel sendromu, etyolojisine göre esas olarak idiopatik ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır ve en sık görülen tipi idiopattiktir. Hastalığın tanısına ilişkin kesin kriterler olmamakla birlikte semptomlar ve EMG sonuçları ile konulabilir.

KTS en sık görülen, en iyi tanımlanmış ve en dikkatli incelenmiş olan tuzak nöropati olmasına karşın yaklaşık %50'lik bir dilim olan idiopatik karpal tünel sendromunun etyolojisi tam olarak aydınlatılabilmış değildir. Bir kısım yazar, sürecin kronik kompresyon zemininde (lumbrikal kas hipertrofisi, küçük el bileği) zorlayıcı ve repetitif hareketlerle oluşan iskemi-reperfüzyon epizodları tarafından başlatıldığını iddia ederken, diğer bir görüş ise sadece bu bölgeye has bir doku olan subsinovyal bağ dokusunun sürekli makaslama kuvvetlerinin etkisinde kalarak bir yara iyileşme reaksiyonu olarak yanıt verdiği şeklindedir.

Çalışmamızın amacı; idiopatik karpal tünel sendromu etyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunabilmek için fibrotik süreci ayrıntılandırmak, miyofibroblast varlığını araştırmak ve hastaların semptomları, semptom süreleri ile patolojik değişikliklerini karşılaştırmalı şekilde incelemektir. Hipotezimiz; subsinovyal bağ dokusunun maruz kaldığı makaslama kuvvetleri sonrası bu dokuda yara iyileşmesi veya fibroblastik aktivitenin artarak, miyofibroblastlara dönüşümü de içeren bir süreç sonunda tünel içeriğindeki doku hacminin artarak, bahsedilen kompresyona yol açabileceğidir. Çalışmamızda daha iyi sonuçlara ulaşılması bakımından kontrol grubu olarak, önceki çalışmaların aksine canlı bireylerden alınan dokular kullanıldı.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik kurulundan izin alındıktan sonra, belirlenen dahil edilme kriterlere uyan 25 hasta ve 15 kontrol olmak üzere 40 kişi dahil edildi. Hastaların tümüne katılım öncesi bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onayları alındı. Olguların yaşları 30 ile 71 (50.85 ± 11.25) arasında değişmekte olup çalışmaya alınan olguların 28'i kadın, 12'si erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.13 ± 11.16 (30-60), hasta grubunun ise 54.88 ± 9.37 (40-71) idi. Çalışma grubu olgularının tümüne KTS cerrahisi uygulanırken; kontrol grubundaki olguların 12'sine distal radius cerrahisi, 3 tanesine de fleksör tendon kesisi nedeniyle tamir

operasyonları uygulandı. Hastalara Boston Fonksiyonel ve Semptomatik skorlama anketi uygulandı, semptom şiddetleri VAS (vizuel analog skala) ile değerlendirildi.

Hastalardan standart sonuçlara ulaşılması amacıyla; aynı bölgeden 3. parmak yüzeysel fleksör tendon çevresinden, aynı büyüklükte (20-50 mm³) subsinovyal bağ dokusu ve transvers karpal ligaman örnekleri alındı. Bu tendon yüzeysel olması ve herhangi bir lumbrikal kas veya ortak tendonun yapışarak etki etmemesi nedeniyle önceki çalışmalarda da belirlenen bir lokalizasyondur. Alınan örnekler histokimyasal (H&E) ve immünohistokimyasal (CD3, CD20, α -SMA ve kollajen tip IV) olarak incelendi. Motor kayıp ve tenar atrofi olan hastaların tümü geç evrede idi (>12 ay). Tenar atrofi semptom şiddeti ile uyumlu bulundu ve Boston semptom ve fonksiyonel skalası, orta evredeki hastalarda (7-12 ay) diğer evrelere (4-6 ay, >12 ay) göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Transvers karpal ligaman örneklerinde patolojik değişim her iki grupta da görülmemiştir. Transvers karpal ligamanın hastalığın patogenezi ile ilişkili olmadığı görüldü. Subsinovyal bağ dokuda ise, fibrozis ve vasküler duvar kalınlığı hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu, ödem her iki grupta görülürken, vasküler proliferasyon ve enflamasyonda anlamlı bir farklılık saptanmadı. Miyofibroblast varlığı semptom sürelerine göre bakıldığında erken dönem hastalarda subsinovyal bağ dokusunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç olarak; bulgularımız subsinovyal bağ dokusunda fibrozis ve vasküler duvar kalınlaşması olduğunu destekler niteliktedir. Semptom ve fonksiyon skorlarının seyri; hastalığın kompresyonun olduğu ilk evrede daha semptomatikken, ileriki dönemde median sinirdeki değişikliklere bağlı fonksiyon kayıplarının (tenar atrofi, motor kayıp) eşlik ettiği bir döneme girdiğini göstermektedir. Miyofibroblast varlığı hastalığın erken döneminde saptanmıştır, bu da hipotezi destekler niteliktedir. Fibroblast-miyofibroblast dönüşümü dinamik bir süreç olduğundan ve çalışmada bu sürecin ancak anlık bir görünümü yakalanabildiğinden sayıca çok olmasa da miyofibroblastlar gösterilmiştir. Daha büyük ve erken dönemdeki hasta gruplarının kullanılması ile şüphesiz daha sağlıklı sonuçlar elde edilebilir. Fibrozis veya mekanik uyarıyla artmış fibroblastik aktiviteyi oluşturan bu kaskadın tamamının gösterilmesi, kaskadın herhangi bir basamakta bloke edilmesini sağlayacak tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından anlamlı olacaktır. Bunu nedenle de gelecekte daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.

SUMMARY

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common compression neuropathy and accounts for approximately 90% of all entrapment neuropathies. It is caused by entrapment of median nerve in the carpal tunnel at the wrist. Carpal tunnel syndrome is mainly classified into two groups with respect to its etiology as idiopathic or seconder and idiopathic CTS is the most frequently seen type amongst all. No exact criterias have been defined up to date, so diagnosis is based upon a combination of symptoms and NCSs (nerve conduction study) .

No matter how frequently seen, well defined and well studied CTS is, etiology of idiopathic carpal tunnel syndrome which accounts for approximately 50% of all cases still remains unclear. Some authors have speculated that the process begins on the bases of some sort of chronic, on going compression (eg. lumbrical muscle hypertrophy, small wrist dimension) and complemented with ischemia-reperfusion episodes due to repetitif, compulsory movements of hand and wrist. As a second opinion, some authors think that subsynovial connective tissue which is unique for the wrist is exposed continously to shearing stresses thus responds as a wound healing reaction and gradually increasing fibrosis.

In this study, our aim was to find the evidence of this prementioned fibrotic process, to discover the miyofibroblast cell existence and to correlate symptom severity also symptom duration with pathological changes. We hypothosize that, as a result of subsynovial connective tissue's exposure to shearing forces, a wound healing or increased fibroblastic activity takes place in this tissue and with the addition of miyofibroblastic population the process leads to an abnormal increment of tissue volume thus compression within the tunnel. To make our results more realistic and less speculative we preferred to chose our control group from living individuals instead of cadavers in contrast to the most of the previous studies.

This study was approved by Dokuz Eylul University ethical committee. Study group consisted of 25 specimens harvested from people undergoing surgery for idiopathic carpal tunnel syndrome, control group consisted of 15 specimens harvested from people undergoing surgery for distal radius fracture (12) and flexor tendon injury (3) as well. All patients were informed before participation and all of them filled informed consent

form for the use of their tissue in the study. All 40 subjects met the inclusion criterias we have defined initially. Both group's mean age was 50.85 ± 11.25 (30-71). The patient's age ranged from 40 to 71 (54.88 ± 9.37), control group's age ranged from 30 to 60 (44.13 ± 11.16). All the individuals were given and completed BCTQ (Boston Carpal Tunnel Questionnaire) and VAS (visual analogue scale) for the assesment of symptom severity, symptom duration, functional status and correlation of these with the pathological changes of the tissue.

In order to realise our results, we have excised subsynovial connective tissue and transvers carpal ligament specimens from a standart localization; middle finger FDS tendon's palmar and ulnar side and transverse carpal ligament above. Also the approximate volume was taken to consideration to catch up the standartization ($20-50 \text{ mm}^3$). This tendon area was also used priorly by the other researchers as it is not encumbered by any lumbrical muscle attachment or a common muscle belly with other tendons. All specimens were studied histochemically (H&E) and both immunohistochemically (CD3 ,CD20, α -SMA and collagen type IV).

Motor deficiency and thenar atrophy was the issues of late-phase patients (>12 month). Thenar atrophy seemed correlated with symptom severity and thus the severity of the illness and BCTQ points were significantly lower in mid-phase patiens (7-12 months) in accordance with the other phases (4-6 months, >12 months)

There were no significant histopathological alterations in transvers carpal tunnel tissues in both groups. This finding verifies us that, as anticipated transvers carpal ligament seemed to have no part in this particular process. Whereas in subsynovial connective tissue , fibrosis and vasculer wall thickness were significantly at higher levels in the patient group whilst edema was a common finding in both groups and vasculer proliferation and inflamation had no difference between either groups. Miyofibroblast existence in subsynovial connective tissue was found to be significantly higher in consideration of symptom duration.

As a result; our findings suggest that there is evidence of fibrosis and increased vasculer wall thickness in this unique; subsynovial connective tissue. When we take the symptom and functional scores into account; we saw that the natural on going of the pathology seemed to be more symptomatic at early phases and functional loss became more obvious due to the structural changes in the median nerve at late phases.

Miyofibroblast existence at early phase seemed supportive to our hypothesis and was as anticipated also. Since fibroblast-miyofibroblast differentiation is a dynamic process at all, what we did was taking a “snapshot” of this whole big phase, it was reasonable for us to wait not to be able to expose miyofibroblasts in all the specimens. However if bigger sample size and individuals at the early phase of the illness can be included in future studies, to our opinion it can be possible to increase the numerical values and increase the reliability of statics thus the relevance between miyofibroblast existence and this pathology. By exploring and defining the whole fibrosis or increased fibroblastic action phase present in this pathology we can broaden our therapeutic perspectives. Hence, further studies are needed in the future.

BÖLÜM 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin karpal tünel seviyesinde basıya uğramasıyla oluşan bir tuzak nöropatidir. KTS en sık görülen, en iyi tanımlanmış ve en dikkatli incelenmiş olan tuzak nöropati tipidir.

Yapılan çalışmalara göre karpal tünel sendromunun insidansı genel popülasyonda her geçen yıl giderek artmakla birlikte, esas olarak orta yaş kadınlarda daha fazla görülmektedir. KTS’de en önemli semptomlar; median sinir dermatomunda parestezi, belirgin ağrı ve huzursuzluktur. Özellikle duyuusal semptomların gece belirginleşmesi KTS için tipiktir. El bileğinin repetatif veya uzun süren fleksiyon ya da ekstansiyon hareketleri semptomları ağırlaştırır. KTS’da tanı esas olarak klinikle konulmaktadır.

KTS; etyolojisine göre esas olarak idiyomatik ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır ve en sık görülen tipi idiyomatiktir. İdiyomatik karpal tünel sendromunun etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Bir kısım yazarlar, sürecin kronik kompresyon zemininde (lumbrikal kas hipertrofisi, küçük el bileği) hareketlerle oluşan iskemi-reperfüzyon epizodları tarafından başlatıldığını iddia ederken, diğer bir görüş ise sadece bu bölgeye has bir doku olan subsinovyal bağ dokusunun sürekli makaslama kuvvetlerinin etkisinde kalarak bir yara iyileşme reaksiyonu olarak yanıt verdiği şeklindedir.

Hipotezimize göre iskemi-reperfüzyon, süreçte mutlaka yer almakla beraber patolojiyi asıl başlatan neden subsinovyal bağ dokusunda gelişen fibrozis veya artmış fibroblast aktivasyonu sonucunda miyofibroblastların da sürece katılımı ile oluşmaktadır. Çünkü bu bölgede artmış fibroblastik aktivite veya fibrozis, kollajen birikimiyle kanal içindeki doku hacmini artırarak tek başına kompresyon yapabilmektedir. Bu aşamada her hastada varlığı gösterilemeyen lumbrikal kaslarda hipertrofi, küçük el bileği gibi kompresyon sebepleri yerine her hastada gösterilmiş ve kabul edilmiş olan subsinovyal bağ dokudaki fibrozisten yola çıkmak daha anlamlı gözükmektedir. Bu bağ dokusunun makaslama kuvvetlerine maruz kaldığı kanıtlanmış durumdadır. Aslında mekanik kuvvetlere karşı duyarlı olan ve bir çok yanıt verebilen fibroblastların sadece mekanik etki ile bile kollajen sentezinde artış, artmış

ekstrasellüler matriks protein sentezi ve hatta miyofibroblastlara dönüşüm yanıtını verdikleri kalp dokusunda ve tendonlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiş durumdadır.

İster mekanik etkiyle artmış fibroblastik aktivite, isterse fibrozis nedeniyle olsun, miyofibroblastların bu süreçteki rolünün kanıtlanması önemlidir. Çünkü fibrozisin ve artmış TGF- β reseptörlerinin gösterildiği bu süreçte miyofibroblastların varlığı da kanıtlanırsa, esas patolojiyi başlatan nedenin subsinovyal bağ dokudaki değişiklikler olduğu daha çok anlam kazanacak ve bu kaskadı bloke eden yeni ajanların denenmesi ile tedavide yeni bir perspektif elde edilebilecektir.

Amacımız; bu çalışmada idiopatik karpal tünel sendromundaki bu subsinovyal bağ dokusundaki fibrotik süreci incelemek, bu süreçte inflamasyonun rolünü araştırmak ve miyofibroblastların varlığı ile semptom süresi ve fibrozis ilişkisini göstermektir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karpal Tünel Sendromu

2.1.1. Tanım

Karpal tünel sendromu (KTS); median sinirin en sık görülen tuzak nöropatisi olup, sinirin karpal tünel seviyesinde sıkışmasıyla meydana gelmektedir. Karpal tünelin sınırları; dorsal, medial ve lateralde karpal kemikler, volar yüzde ise transvers karpal ligaman tarafından oluşturulmaktadır (1, 2). Altta yatan patolojik süreç; karpal tünel içindeki boşlukta bir azalma ya da içerik hacminin artmasıyla gelişen tünel içerisindeki basınç artışına bağlıdır (3, 4, 5, 6, 7).

.Periferik sinirlerin anatomik olarak tuzaklanmaya elverişli bölgeleri olmakla birlikte tuzaklanma bu sinirlerin seyri boyunca herhangi bir bölgede oluşabilmektedir. Median sinirin karpal tünelde bu şekilde tuzaklanmasıyla KTS işaretleri ve semptomları gelişmektedir (8). Karpal tünel seviyesinde median sinir %94 duyuşal ve %6 kadar motor lifler içermektedir. Median sinirin motor lifleri değişik varyasyonlar gösterebildiği için KTS'li olgulardaki semptomlar da farklı olabilmektedir (9). Tuzaklanmanın distalindeki bölgede median sinir dermatomunda parestezi, belirgin ağrı ve huzursuzluk KTS'deki en önemli semptomlardır (10). Duyusal semptomlar tipik olarak geceleri artış göstermektedir (11). El bileğinin tekrarlayan fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri semptomları arttırmaktadır (11). KTS'li olguların %34'ünde ulnar sinir tutulum bulguları da bildirilmektedir (12). Bu hastalarda tenar atrofi görülebilir ve median sinirin motor fonksiyonlarında zayıflamaya bağlı olarak yaşam aktivitelerinde kısıtlanma ve işgücü kaybı gelişebilir (13, 14). KTS görülen olguların yaklaşık %55'i bilateraldir ve dominant eldeki semptomlar sıklıkla daha önce görülmekte ve daha şiddetli olmaktadır. Tek taraflı tutulumda da yine sıklıkla dominant el tutulumu görülmektedir (15, 16).

Median sinirin karpal tünelde sıkışması içerik hacmi ile kanal genişliği arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır (17) . Nihai ortak yol intersitisyel sıvı basıncının artışıdır (18). Bu durum intrensek veya ekstrensek mekanizmalar sonrası ortaya çıkabilir fakat asıl neden henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. KTS semptomlarının ortaya çıkmasına yol açabilecek biyokimyasal değişiklikler hakkında bazı çalışmalar yapılmıştır (19, 20, 21). Bu konuda bir çok hayvan deneyleri de

yapılmış ve insanlara benzer şekilde patolojik değişiklikler gösterilmiştir (22, 23). Yapılan çalışmalarda idiopatik KTS'de; fleksör tenosinovit, vasküler skleroz, fibröz hipertrofi ve sinoviyada ödem gibi patolojik süreçler öne sürülmektedir. Fakat günümüzde idiopatik karpal tünel sendromunun kesin etyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir.

2.1.2.Tarihçe

KTS; ilk kez Sir James Paget tarafından 1854 yılında; biri otopsi yapılmış olan iki ayrı vakada median sinirin el bileği seviyesinde basıya uğrayabileceği şeklinde tanımlanmıştır (24). Esas klinik tablo ise 1911 yılında Ramsey Hunt tarafından tanımlanmıştır (25). 1913 yılında Marie ve Foix 80 yaşında tenar atrofisi olan bir kadavranın otopsisinde median sinirin kronik kompresyonu sonrası gelişen patolojik değişiklikleri göstermiş ve median sinirin fleksör retinakulum altında bariz olarak sıkışmasıyla nodüler genişleme oluştuğunu buna ilaveten hem interfasiküler hem de intrafasiküler bağ dokusundaki artışı ve sinirin retinakulum altındaki bölge ile distalinde myelin liflerinin azalmış olduğunu göstermişlerdir (26). İlk cerrahi dekompresyon 1933 yılında Learmonth tarafından posttravmatik osteofit gelişimi nedeniyle median siniri basıya uğramış olan bir hastada uygulanmıştır (27). 1938 yılında Moersch bu sendroma adını verdikten sonra, Gaynor ve Hart direkt grafilerle 1941 yılında karpal tüneli incelemişlerdir. 1946 yılında ise Canon ve Love Mayo klinikten median sinir kompresyonu tanısı konulan ve cerrahi olarak transvers karpal ligamanları kesilen 9 hastadan başarılı sonuçlar bildirilmiştir (28). “Karpal Tünel Sendromu” terimi ise ilk kez 1947 yılında Brain Wright ve Wilkinson tarafından tipik klinik semptomları bulunan ve cerrahi tedaviye yanıt veren bir hasta grubunda kullanılmıştır (29). Phalen 1966 yılında cerrahi yapılan 654 hastadan oluşan vaka serisini bildirmiştir (30). 1981 yılında Pinkoff ve ark. bilgisayarlı tomografi (BT) ile karpal tüneli görüntülemişler ardından Fornage ve ark. karpal tüneli ultrasonografi (USG) ile gözlemişlerdir. 1986 yılında KTS'de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak ilk görüntülemeler yapılmıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

KTS üst ekstremitenin en sık tuzak nöropatisidir ve tüm tuzak nöropatilerin %90'unu oluşturmaktadır (31, 32, 33, 34 35). Yapılan tahminlere göre her yıl en az 1 milyon Amerikalı medikal tedavi gerektiren karpal tünel sendromuna yakalanmakta ve bunun sosyal güvenlik sistemine aşırı bir maliyeti olmaktadır (36). 1995 yılında Palmer ve ark.'nın yaptığı tahminlere göre her yıl Amerika Birleşik Devletleri 'nde yaklaşık 400.000-500.000 arasında hasta KTS nedeniyle opere edilmekte ve bu toplamda yaklaşık 2 milyar dolara mal olmaktadır (37). İngiltere'de yapılan cerrahi dekompresyon oranı senelik 100.000'de 43-74 arasındadır (38).

Yapılan çalışmalarda KTS'nin genel popülasyonda görülme oranı %0.1 ile %0.5 arasında olup en çok görüldüğü grup orta yaşlı kadınlardır. Prevalans değerleri erkeklerde % 2 kadınlarda % 3 'dür. Genellikle 30-60 yaş arası görülmekle beraber sıklığı yaşla beraber artarak 55 yaşında maksimuma ulaşır (39, 40). ABD genelinde yapılan çalışmalarda KTS'nin insidansı 100000 hasta yılında 99 kişidir (41). Yapılan son çalışmalara göre de insidansı giderek artış göstermektedir (42). Klinik muayeneler ve sinir ileti çalışmaları göz önüne alındığında; elinde ağrı, uyuşma ve karıncalanma hissi bulunan kişilerin beşte birinde KTS olduğu tahmin edilmektedir (14).

KTS; mesleki sağlık sorunları arasında en yaygın incelenmiş hastalıklardan biridir ve özellikle yüksek güç/basınç gerektiren ve titreşimli aletlerin uzun süreli kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Einhorn ve Leddy genel popülasyonda %1 ve el ve el bileğinin tekrarlayıcı kullanımını gerektiren endüstri çalışanlarında % 5 'lik bir insidans saptamışlardır (43). 1999 yılında ABD Çalışma Bakanlığı istatistiklerine göre KTS'de ortalama izin süresi diğer hastalık ve yaralanmalara göre çok daha yüksektir (44).

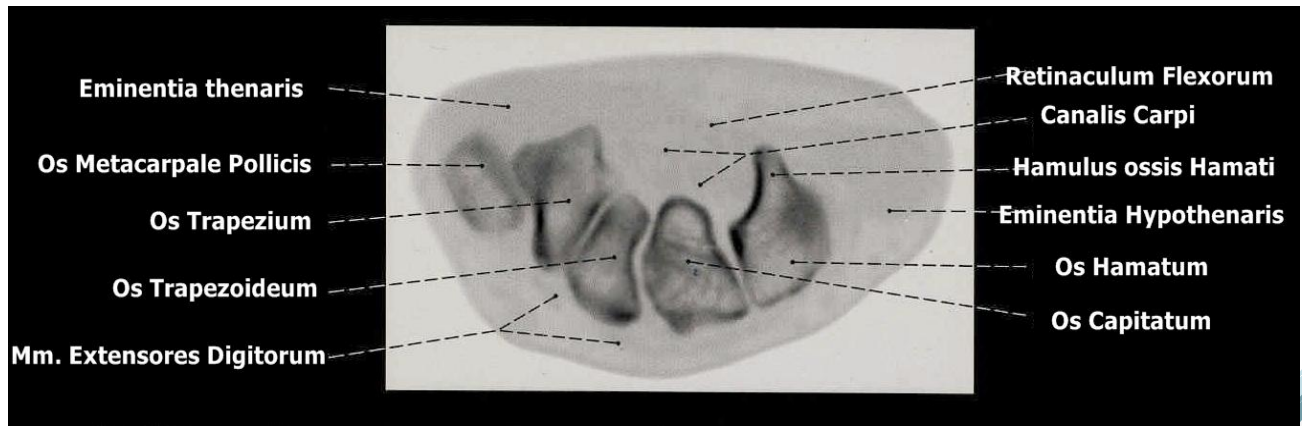
Karpal tünel sendromu gebelerde yaygındır (45, 46, 47, 48). Genelde hamileliğin 3. trimestrinde görülür ve bilateraldir. Hastaların çoğunda semptomlar doğum sonrası spontan olarak geçer veya konservatif tedaviye yanıt verirler (45).

Bu sendrom iyi tanımlanmış olmasına rağmen etyolojisi büyük oranda belirsizdir. Dahası bu semptomları bulunan kişilerde en sık konulan teşhis idiopatik karpal tünel sendromudur. Yakın zamandaki MRG, histolojik ve biyomekanik çalışmalar göstermektedir ki idiopatik KTS gelişimi karpal tünel içerisindeki sinovyal doku anomalileri ile çok yakından ilişkilidir (49, 50, 51, 52, 53). KTS'nin bu belirsiz etyolojisine rağmen transvers karpal ligamanın (TCL) kesilmesiyle median sinirin basit

dekompresyonu tercih edilen tedavi şeklidir ve hastaların %75' inde mükemmel sonuç sağlamaktadır (54). Ancak bu bilgi aynı zamanda; artan KTS 'li hasta grubu düşünüldüğünde azımsanmayacak sayıda kalan %25 hastanın semptomlarında tatmin edici bir rahatlama olmadığını da bizlere göstermektedir (55). KTS vakalarındaki bu artış muhtemelen insanların yaşam sürelerindeki uzama ve artmış diabetik hasta sayısı ile açıklanabilir (56). KTS'nin bu yüksek prevalansından dolayı bir çok el cerrahı bu hastalığa önem vermekte ve her sene konuyla bağlantılı bir çok makale yayınlanmaktadır.

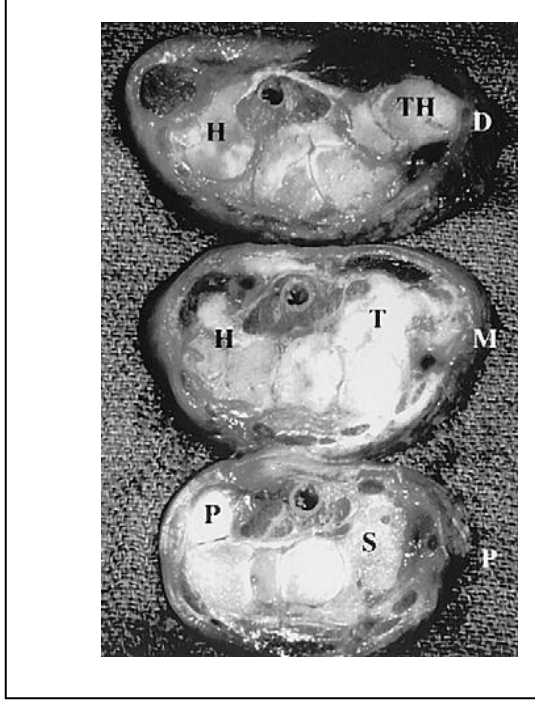
2.1.4. Anatomi

Karpal tünel el bileği kemiklerinin konkav arkı tarafından oluşturulmuş ve transvers karpal ligaman tarafından sınırlanan bir boşluktur. Tünelin ortalama genişliği proksimal ucunda 25 mm, hamat çıkıntısının seviyesinde en dar bölgede 20 mm ve distal sınırda 26 mm'dir (57) (Şekil 1). Tünelin derinliği ise yaklaşık olarak proksimalde 12 mm ve distal uçta 13 mm'dir. Derinlik en sığ bölümde yani dorsalde hamatum'un kancasının olduğu ve TCL'in palmar yüzde en kalın olduğu bölgede ise 10 mm.'dir. Bu bölüm kanalın başlangıcının yaklaşık 2-2.5 cm distalinde yer alır ve ileri evre KTS'li hastalarda sıkışma nedeniyle görülen median sinirin kum saati deformitesinin gözlemlendiği yerdir (58). Karpal tünelin toplam hacmi 5 ml civarında olmakla beraber elin büyüklüğüyle orantılı olarak değişmektedir ve bayanlarda daha azdır (59, 60). Cobb ve ark.; karpal tünel içeriğindeki öngörülen doku hacminin toplam hacime oranının KTS 'li hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve insanlarda bu fiziki ölçütlere dayalı limitli bir fonksiyonel tolerans olduğunu bildirmişlerdir (61).



Şekil 1. Karpal Tünel BT kesiti

Karpal tünelin kesitsel alanı yaklaşık 185 mm²'dir ve bu ölçü tüm el bileği kesitsel alanının %20' sine karşılık gelmektedir (Şekil 2).



Karpal Tünelin çeşitli seviyelerde kesitsel görünümü:

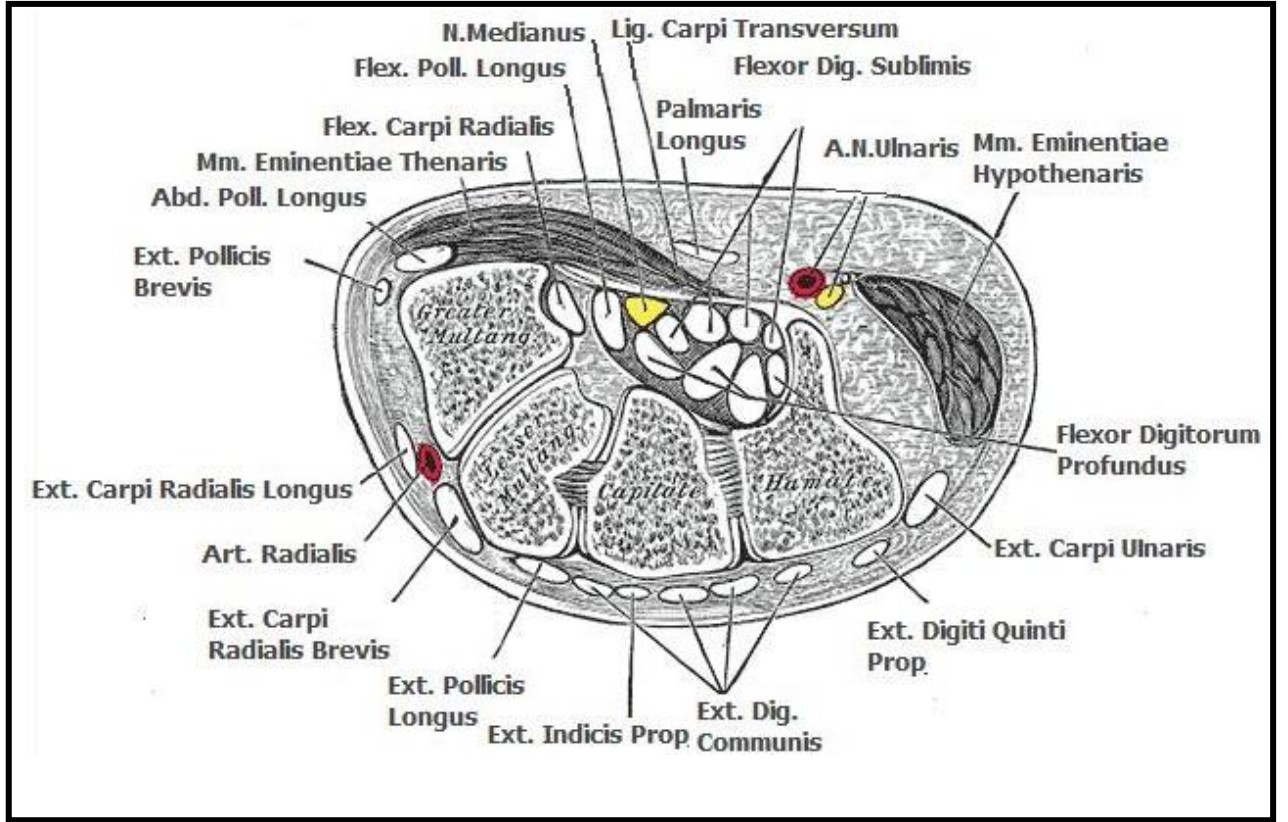
(P) proksimal, (M) orta, (D) distal seviye

P: pisiform S: skafoid H: hamatum

TH: başparmak metakarp T: trapezium

Şekil 2. Karpal Tünel Kesitsel Görünüm

Karpal tünel kesiti en iyi şekilde; merkezden biraz uzakta ve radial bölgede yer alan, kenarları yuvarlak bir üçgen bölge olarak tasvir edilebilir. Ana aksı orta hattın radial ve palmarında yer almaktadır (62). Anterior ön kolu midpalmar boşluğa bağlayan karpal tünelin içerisinde yaklaşık 10 adet yapı geçmektedir. Bunlar tümü ulnar bursa tarafından çevrili 4 adet fleksör digitorum superficialis (FDS) tendonu, 4 adet fleksör digitorum profundus (FDS) tendonu, median sinir, her zaman kanalın radial tarafında yer alan ve radial bursa tarafından çevrelenen fleksör pollicis longus (FPL) tendonudur. Fleksör karpı radialis (FCR) tendonu kendi osseofibroz tüneline ilerler. FCR karpal tünelden TCL'nin radial tarafının derin liflerinin ikiye ayrılarak trapeziumun çıkıntısına yapışmasıyla oluşan tünel ile ayrılır (58, 60, 63) (Şekil 3).

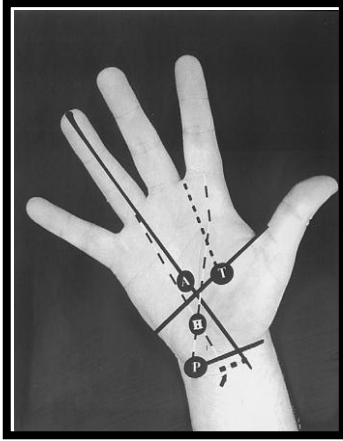


Şekil 3. Karpal Tünel Anatomisi

Median sinir karpal tünelde en yüzeyde yer alan yapıdır ve bir sellülo-adipoz doku tabakası ile kaplıdır. Bu doku ise ulnar bursaya yapışık (58, 64). Karpal tünel enjeksiyonları sırasında iğne ucunu tünelin derinine doğru itmek teknik olarak yüzeysel yerleşimli median sinire yanlışlıkla intranöral enjeksiyon yapılmasını engeller (64, 65). İşaret parmağının yüzeysel ve derin fleksör tendonu median sinirin hemen dorsalinde uzanmaktadır. 3. parmağın yüzeysel fleksörü ise sinirin hemen ulnar ve biraz dorsalinde yerleşiktir. Yüzük parmağının fleksörleri ise daha ulnarda yer alır. Palmar yüzdeki el bileği katlantısı TCL'nin proksimal sınırını gösterir. Kaplan'ın ana çizgisi abduksiyondaki başparmağın ulnar tarafı ve hipotenar boşluğa çizilen paralel çizgidir. TCL'in distal bölümü bu çizgiyle 4. parmağın aksı boyunca çizilen çizginin kesiştiği noktada yer alır. Yüzeysel palmar arkus bu noktanın yaklaşık olarak 5 mm distalinde yer alır (66).

Hamatumun kancasını palpe etmek zordur ancak genellikle pisiformun radialinde ve bir parmak distalinde yer alır. Cobb ve ark. (67) hamatumun kancasını

lokalize etmek için bir metod tariflemişlerdir. Buna göre önce yüzük parmağın basisinin ortasından palmar el bileği katlantısının ulnar ve orta üçte birinin kesişme noktasına bir çizgi çekilir. İkinci bir çizgi de işaret parmağının basisinin ortasından avuç içinin fleksör katlantısına çizilerek pisiform ile birleştirilir. Bu iki çizginin birleşim noktası hamatumun kancasının bulunduğu yere denk gelir. Bu topografik mirengi noktaları endoskopik cerrahinin yanı sıra açık cerrahide de tehlikeli bölgelerin saptanması açısından önemlidirler. Kaplan'ın tariflediği çizgi ile 2 ile 3. parmak arası web aralığından çizilen çizginin kesişme noktası median sinirin tenar bölgeye giden motor dalının bulunduğu noktaya denk gelir (68) (Şekil 4).



A: Yüzeyel palmar arkus

H: Hamatumun kancası

P: Pisiform

T: Median sinirin tenar bölgeye giden motor dalı

Şekil 4. Topografik Görünüm

TCL; pisiform ve hamatumun medialine, skafoidin tuberositası ile trapeziumun çıkıntılı bölümünün lateraline yapışır, bazen de bazı lifleri radial stiloide kadar uzanır. Uzunluğu 24 mm ile 36 mm arasında değişir ve sagittal düzlemde fuziform şekillidir. (69). TCL proksimal sınırda ince (0.6 mm-2 mm), orta ve distal üçte birlik bileşke bölgesinde en kalın (1.6 mm-3.6 mm), distal uçta ise gene incedir (0.6 mm-1 mm) (70, 71). Ligaman avuç içi düzleminden yaklaşık 24° kadar dorsale angüledir. Cobb ve ark. (57) TCL'in birbiri ile bağlantılı 3 ayrı bölümden oluştuğunu bildirmiştir. TCL'in antebrakial fasyanın derininde yer alan derin ön kol fasyasıyla devam eden proksimal bölümü incedir. Orta bölüm asıl TCL olarak adlandırılır. Distal bölüm tenar ve hipotenar kaslar arasındaki aponözodan oluşur. Histolojik çalışmalarda orta TCL liflerinin transvers yerleşimli olduğu ve antebrakial fasyanın longitudinal yerleşimli

liflerine göre 10 kat daha kalın oldukları görülmüştür (57). Tenar ve hipotenar kasların her ikisi de distal TCL'den kısmi olarak orijin alırlar. Cobb bu bölgeyi TCL'in aponörotik kısmı olarak tanımlamıştır (57). Rotman ve Manske bu bölgeyi TCL'in palmarında yer alan ayrı bir bölge olarak açıklamışlardır. Primer olarak tenar kasların fasyasından başlayıp hipotenar kas fasyası ile palmaris brevisin dorsal fasyası arasında bağlantılar ile oluşur (66, 72). Cobb ve Tanabe, TCL gevşetmesine bu distal tabakanın da dahil edilmesini önermişlerdir (57, 73). Bu tabakayı TCL'den histolojik olarak ayırt etmek zor olsa da mekanik olarak ayrılabilir. El bileği arkının oluşmasında TCL bütünlüğüne, yüksek iç sağlamlığına ve sertliğine rağmen major bir faktör değildir. Buna destekleyici olarak Garcia-Elias ve ark. diğer yönlerden intakt bir el bileğinin transvers stabilitesinin TCL'nin kesilmesinden sonra anlamlı olarak azalmadığını bildirmişlerdir (73, 74).

Median sinir karpal tünele tam ortadan veya orta hattın biraz daha radialinden girmektedir. Tünelin içinde yol alırken sinirin kendisi radial veya ulnar tarafa dönebilir (70). Median sinir karpal tünele girdikten sonra el hareketleriyle uyumlu olarak hareket etmesini sağlayan, gevşek bağ dokudan oluşan toplam iki adet parietal ve visseral tabakayla sarılır.

Median sinirin şekli değişkendir; sinir başlangıçta oval şekilli iken karpal tünelin içerisinde distale doğru ilerledikçe düzleşir (75). Sinirin karpal tünel içerisinde veya yakınında gösterdiği anatomik varyasyonlar daha önce çeşitli çalışmalar ve kitaplarda gösterilmiştir (70, 76, 77). Median sinir karpal tünel içerisinde bir aksesuar lumbrikal tarafından veya daha proksimalde ön kolda persistan bir median arter tarafından ikiye ayrılabilir. Bölünme eşit veya farklı boylarda olabilir ve karpal tünel içinde distalde tekrar birleşebildiği gibi ayrı bir kompartmandan da ilerleyebilir. Duyusal veya çift tenar dallar gibi aksesuar dallar da bildirilmiştir. Bunlar, sıklıkla karpal tünelin distalinde ayrılmaktadırlar. Median sinir içerisindeki motor fasiküller sıklıkla radial tarafta yer almasına karşın palmar bölgede daha santral yerleşimli de olabilirler. Tenar dalın izlediği yolla ilgili birkaç varyasyon da bildirilmiştir (65, 77, 78). Tenar dal sıklıkla median sinirden TCL'nin distalinden (ekstraligamentöz) ayrılır ancak karpal tünel içerisinde (subligamentöz) de ayrıldığı görülebilmektedir. Bunun dışında fleksör retinakulumun içerisinde ayrı bir tünelle de geçebilir (transligamentöz). Entin ve ark. nadir görülen bir varyasyon olarak; median sinirin ulnar tarafından köken

alan bir tenar dal bildirmişlerdir (79). Bu dal açık cerahinin yanı sıra endoskopik işlem sırasında da zarar görebilir.

Palmar fasya (aponöroz) TCL'yi örten üçgen ve önkolun antebrakial devamı olan bir yapıdır (80). Palmaris longus distal el bileği katlantısı seviyesinde palmar fasyaya katılır. Boyama teknikleri ile palmar aponörozun histolojik olarak palmaris longustan farklı olduğu gösterilmiştir; palmar aponöroz; fasya gibi boyanırken, palmaris longus; tendon gibi boyanmaktadır (81). Palmar fasyanın çevre dokulara, üzerideki deri, TCL, tenar fasya, hipotenar fasya gibi yapılara çoklu yapışma bölgeleri mevcuttur. Bu aponörozun fonksiyonu alttaki nörovasküler yapıları korumak, TCL' in transvers arkını oluşturmak ve metakarplara yapışma şekli ile avuç içinin yuvarlaklığını sağlamaktır (80). Distal transvers lifleri, bir fleksör tendon pulleyi gibi işlev görmektedir (82).

Ulnar tünel (Guyon kanalı); el bileğinin medial tarafında ulnar sinir ve arteri barındırmaktadır. Tünelin çatısı volar karpal ligaman ve palmaris brevis tarafından oluşturulurken, tabanı TCL, pisohamat ve pisometakarpal ligamanlar ile opponens digiti minimi tarafından oluşturulur. Medial duvar; fleksör karpi ulnaris, pisiform ve abduktor digiti minimi tarafından, lateral duvar ise fleksör digiti minimi, TCL ve hamatın çengeli tarafından oluşturulur. Kanalin proksimal bölümü TCL ile başlar ve hipotenar kasların fibröz arkıyla distalde biter (83). Hem MRG, hem de kadavra çalışmalarında, ulnar arterin üzerindeki fasyal tavana yapışmasından dolayı, hamatumun kancasının radial ve palmarından geçmekte olduğu gösterilmiştir (67, 84, 85).

Ulnar sinir; pisiformun proksimal kenarından yaklaşık 9 mm ileride Guyon kanalı içerisinde ya bir ana ya da iki adet duyusal dal ile bir adet derin motor dala ayrılmaktadır. Hipotenar kaslara (fleksör digiti minimi, abduktor digiti minimi ve opponens digiti minimi) giden motor dallar pisiformun yaklaşık 18 mm uzağında derin motor daldan ayrılarak ya önce abduktora gidip sonrasında ikiye ayrılarak fleksör ve opponense gider ya da her kası ayrıca innerve eden üç ayrı dal şeklinde ilerlerler (86) Birçok yazar, TCL'nin hemen distalinde median ve ulnar sinir arasındaki bağlantı nedeni ile 3. ve 4. parmaklar arasındaki innervasyonda bir örtüşmeden bahsetmişlerdir (87, 88). Bu birleşen dalların büyük kısmı ulnar sinirden köken almaktadır. Bass ve Kleinert (88) kadavra örneklerinin %67' sinde sinirler arasında bir bağlantı saptamışlar; %37'sinde ulnardan mediana, % 13'ünde mediandan ulnara, %17'sinde ise median ile

ulnar arasında her iki yönde birden çok bağlantı olduğunu belirtmişlerdir. Bu ara bağlantılar TCL'nin distalinde gerek açık karpal tünel cerrahisi gerekse endoskopik cerrahi sırasında risk altındadır. TCL distal kısmına yakın 4. parmağın aksı hizasında aynı zamanda yüzeysel palmar arkı, ortak dijital sinirleri ve fleksör tendonların sinovyal bursasını da saran bir yağ yastıkçığı (fat pad) ile çevrelenmektedir (62, 66).

Palmaris Brevis (PB) kası Guyon kanalının yüzeyinde yer alır. Bu trapezoidal şekilli kasın ulnar sinirin duysal dalından köken alarak proksimal ve distal kısmına ayrı ayrı giden motor innervasyonu mevcuttur. TCL'den ve midpalmar aponözdan orijin alır ve hipotenar eminens üzerindeki adipofibröz dokuya yüzeysel olarak yapışır. PB kasının avuç içinin yuvarlaklığını desteklemesi dışında, kuvvetli kavrama sırasında basınç nedeniyle hipotenar yastıkçığın yer değiştirmesini engellemek ve Guyon kanalı kanalı içerisindeki ulnar nörovasküler yapıyı korumak gibi görevleri de vardır (89).

Avuç içinin kutanöz innervasyonu median ve ulnar sinirin palmar duysal kutanöz dalları tarafından yapılmaktadır (90, 91). Median sinirin palmar kutanöz dalları TCL'nin ortalama 6 cm proksimalinde sinirin radial tarafından ayrılmakta ve palmaris longusun radial tarafında seyrederek el bileğinin yaklaşık 2 cm proksimalinden antebrakial fasyayı delmektedir (92, 93). Avuç içine giden dallar genellikle el bileği katlantısının distalinden köken alırlar ve 4. parmak aksının radialindedirler. Ancak bazı yazarlar bu aksın ulnarında da olabileceklerini belirtmişlerdir (92,94).

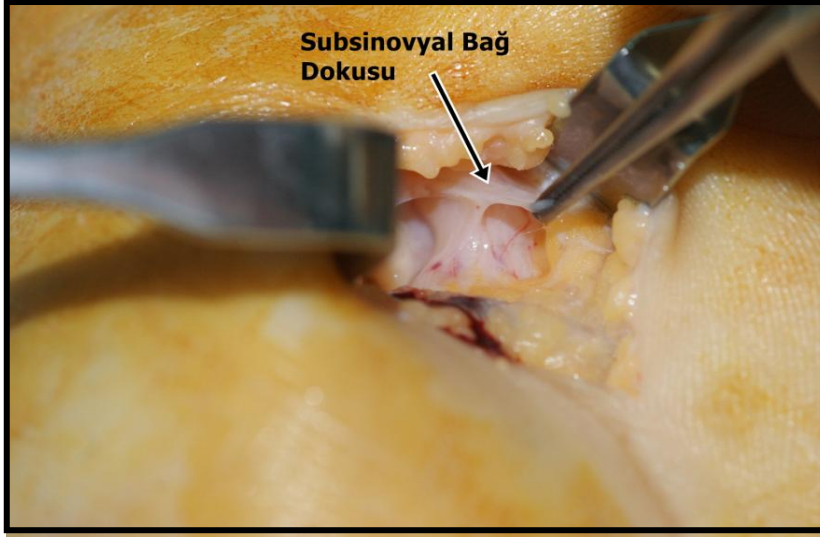
Ulnar sinir Martin tarafından median sinirden daha değişken olarak tariflenmiştir (92). Martin; ulnar sinirin üç değişik farklılığını anlatmıştır; ulnar sinirin klasik palmar kutanöz duysal dalı, Henle siniri (95) , ve 'transvers palmar dallar'. Palmar kutanöz duysal dallar, volar karpal ligamanın proksimalinden ulnar sinirden ayrılır ve 4. parmak aksisi ile hizada olan referans insizyonun ulnarinde yüzeyleşir. Bu sinir pisiformdan yalnızca 4.6 cm uzaklıkta olup Martin tarafından örneklerin %16'sında görüldüğü bildirilmiştir. Henle siniri; pisiformun yaklaşık olarak 16.3 cm proksimalinde örneklerin %40'ında görülmektedir. Ulnar sinirin bu dalı ön kol düzeyinde tipik olarak sinirin FCU'dan ayrıldığı ve ulnar arterin yanında yer aldığı bölümde ana trunkustan ayrılır. Sinir arterin yanından proksimal el bileği katlantısı düzeyinde ayrılır ve distal katlantı hizasında antebrakial fasyayı deler. Martin tarafından anlatılan ulnar kutanöz sinirlerin son grubu transvers palmar dallar örneklerin %44'ünde görülmektedir. Bu sinirler Guyon kanalı içerisinde ulnar sinirin herhangi bir dalından köken alabilirler.

Bunlar transvers olarak isimlendirilir çünkü çoğunluğu kanal içinde ulnar sinirin longitudinal aksına dik bir şekilde çıkarlar.

Palmaris profundus; ön kol interosseöz membrandan köken alan, normalde olmayan bir kasdır. Karpal tünelden TCL' nin derininden geçerek palmar fasyanın dorsal yüzeyine yapışır (62). Reimann ve ark. (96) 1600 disseksiyonun sadece birinde bu kasa rastlamıştır. Palmaris profunodus tendonu median sinirin radial ve yüzeyinde yer alır ve siniri basıya uğratabilir (97). Median sinir ayrıca terse dönmüş palmaris longus kası tarafından da basıya uğrayabilir ancak bu, karpal tünelin proksimalinde gerçekleşir (98, 99). Parmak veya el bileği hareketiyle ilişkili piston etkisi veya direkt bası ile karpal tünel sendromuna yol açabilen kaslar; fleksör digitorum superficialis'in anormal uzun veya digastrik bölümü veya anormal ya da hipertrofiye olmuş lumbrikal kaslardır (62, 98). Lumbrikal kaslar genel olarak FDP tendonundan karpal tünelin distalinde köken alırlar ve parmaklar ekstansiyonda iken karpal tünel sınırları içerisinde değildirler. Ancak parmaklar metakarpofalangeal eklemlerden fleksiyona geldiği zaman hamatın kancasının seviyesinde en sık bölgenin proksimaline doğru karpal tünel içerisine yer değiştirirler. Ayrıca radius seviyesi proksimaline kadar gelip karpal tünel içerisinde median sinire bası yapabilirler (62, 100). Linburg ve Comstock (101) distal ön kol ve el bileği seviyesinde kadavraların %25'inde fleksör pollicis longus tendonundan fleksör digitorum profundusa anormal tendon bağlantıları tanımlamışlardır. Başparmağın fleksiyonuna eşlik eden işaret parmağı fleksiyonuyla prezente olan klinik tablo ya fleksör tenosinovit ya da 1. parmak fleksörünün yapışıklığı yoluyla median sinir basısı yapmaktadır (101, 102).

Karpal tünelde iki adet bursa bulunmaktadır. Radyal bursa fleksör pollicis longusu, ulnar bursa ise tüm diğer fleksör tendonları çevrelemektedir. Medyan sinir ekstrasürsaldır. Palmar tarafta ulnar bursa fleksör retinakulumun alt tarafına yapışık durumdadır. Dorsalde bursa fleksör tendonlardan gevşek ve vasküler bir bağ dokusu olanb subsinovyal bağ dokusu ile ayrılmaktadır. Bu gevşek bağ dokusu tenosinovyal yapının büyük kısmını oluşturmaktadır. Subsinovyal bağ dokusu kollajen liflerden oluşan çok katmanlı , kan ve lenfatik damarlardan zengin bir doku olup , tendon hareketi sırasında sürtünmeyi azaltan bir kayma ünitesi görevi görür. Ayrıca içerdiği vasküler ağ ile tendon ve sinovyanın beslenmesini sağlar. Tendonların etrafında bulunan

bu tür bir bağ dokusu sadece karpal tünele özgüdür. İdiopatik karpal tünel sendromundaki ortak histopatolojik bulgu, bu dokuda fibrozis gelişimi, kollajen artışıdır. Bu özellikli dokudaki ortak histopatolojik değişiklikler idiyopatik karpal tünel sendromunun etyolojisi ile ilgili farklı hipotezlerin çıkış noktasını oluşturmakta ve çalışmamızda da incelenmektedir (103, 104) (Şekil 5).



Şekil 5. Subsinovyal Bağ dokusu

2.1.5.Predispozan Faktörler

Bazı kişilerde KTS semptomlarının görülmesine yol açan bir takım bilinen fizyolojik ve anatomik predispozan faktörler bulunmaktadır. Bunlardan biri karpal tünel çapındaki değişiktir. Bayanlarda erkeklere göre anlamlı derecede sığ bir tünel bulunmaktadır (105). KTS semptomları bulunan bayanlarda bu farklılığın üzerinde durulmaktadır (106). Bu faktörler çalışan bayanlarda KTS insidansının yüksek oluşunu desteklemektedir.

Karpal tünel hacmi dinamik bir olgudur ve el bileği pozisyonuyla değişmektedir. El bileği nötralde iken interstisyel basınçla ters ilişkilidir. Normal karpal tünel içi basıncı 25 mm Hg'dir. Normal fleksiyon sırasında 31 mm Hg' a, ekstansiyon sırasında ise 30 mm Hg'ye çıkar. KTS'li hastalarda bu basıncın fleksiyon ve ekstansiyonda sırasıyla 110 mm Hg ve 90 mm Hg' ye kadar çıkabildiği gösterilmiştir (107). Kanal içi basıncındaki bu artma karpal tüneldeki içeriği gösterir ve volar karpal ligamana en

yakın yapı olan median sinirde basıya yol açar. Epinöral kan akımındaki azalmayı, endonöral kan akımında azalma ve ödem takip eder (108). Basınçta uzun süreli artma, aksonal transportta azalma ve intranöral kan akımında bozulma sonrası sinirde fibroblastik aktivite ve fibröz skar oluşumuna yol açar. Bu süreç, en azından bir bölümü ile geri dönüşsüzdür ve anormal impuls üretimi, ileti gecikmesi veya tam bloğa yol açabilir (109).

Hem mekanik hem de iskemik faktörler median sinir bası semptomlarından sorumlu tutulmuştur (107). Ancak patogenezin esas mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir. Görülen bir gerçek ise fleksör tenosinovyumun yanı sıra median sinirde bir doku hasarı ve buna yanıt görüldüğüdür (19). Bu noktada predispozan kişilerde kronik kompresyonun var olduğu ve tekrarlayan hareketler ve zorlu el bileği hareketleri ile kanal içi basıncın aralıklı artıp azalması sonucu iskemi zemininde bir iskemi-reperfüzyon döngüsünün başlayıp özellikle çevre yağ doku hasarı ile serbest oksijen radikal üretimi yoluyla süreci başlattığı hipotezi öne sürülmüştür (18, 19). İskemi-reperfüzyonun süreçte rol oynadığını düşünmek hem mantıklıdır hem de başka çalışmalarla desteklenmiştir, örneğin Seiler ve ark., (110) lazer doppler akım ölçerle yaptıkları çalışmada median sinir içerisindeki akımın TCL kesildikten sonra 1 dakika içerisinde arttığını saptamışlardır. Bu da kuşkusuz idiopatik KTS gelişiminde bası ve sonrasında iskemi-reperfüzyon sürecinin etkili olduğunu göstermektedir. Fakat asıl soru eğer iskemi-reperfüzyon süreci için basıya ihtiyaç varsa bu basının nasıl oluştuğudur. Kronik basıyı sadece predispozan faktörlere bağlamak tam nedeni açıklamakta şüphesiz ki yetersiz kalmaktadır. Freeland ve ark. bu hipotezi çalışmalarında bahsettikleri hasta grubunda yüksek malondialdehit (MDA), interlökin-6 (IL-6) değerleri ve immün sistemi aktive eden interlökin-1 (IL-1) değerleri ile savunmuşlardır (111).

KTS; uzun zamandır karpal tünel içerisinde median sinir disfonksiyonu olarak düşünülmüştür. Ancak günümüzde yapılmış olan ve skorlamaya dayanan klinik çalışmalar göstermiştir ki, median sinir fonksiyonun etkilenmiş eldeki fonksiyonel durumla yakın ilişkisi olmasına karşın KTS'deki subjektif semptomlar sinir liflerindeki patolojiyle uyum göstermemektedir (112, 113). Belirgin semptomları bulunan KTS hastalarının %10'u elektrofizyolojik bulgu vermemektedir (114). Semptom ağırlığı ile elektrofizyoloji ve sinir fonksiyonu arasında bir korelasyon kurulamamış olması nedeniyle 'kap hipotezi' KTS' de yeni bir konsept olarak ortaya atılmış bulunmaktadır.

Bu yeni anlayış, sinir liflerindeki patolojiden çok bağ dokusu hasarının ön planda olduğunu öne sürmektedir. Buna göre idiopatik KTS'deki patofizyoloji, tünel boyutunda bir azalma ya da içeriğindeki hacminde bir artışla meydana gelmektedir. Daha önceki çalışmalarda KTS'li ve normal bireylerin transvers karpal ligamanları arasında morfometrik veya biyomekanik açıdan anlamlı herhangi bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (71, 115).

Bu nedenle KTS, karpal tünel içeriğinin hacminin artmasıyla gelişiyor gibi görünmektedir. Bu hipotez yakın zamanda MRG ile yapılan yapılan çalışmalardaki bulgularla (tenosinovyal ödemlenme, tendonlar arasındaki mesafenin artışı ve hastalığın fazından bağımsız olarak transvers karpal ligamanın volar yaylanması) da desteklenmektedir (116, 117).

İdiopatik karpal tünel sendromunda tipik veya bağlantılı doku hasarını aydınlatmak için bazı çalışmalar yapılmıştır. Çoğu araştırmacı inflamatuvar değişikliklerin nadir olduğunu söylemiştir ancak bağ dokusu değişiklikleri (ödem veya fibrozis) ve damar çeperi kalınlaşması, hatta trombus ile tıkanma gibi vasküler değişiklikler de bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar bu bulguların idiopatik KTS için patognomonik olduğunu savunurken kimileri ise bunların median sinirin fonksiyonuyla tam korele olmadığını bildirmektedir (118, 119). Hirata ve ark. (120). 2005 yılında yaptıkları çalışmada karpal tünel cerrahisi sırasında elde ettikleri dokuları histolojik, immunohistolojik ve biyokimyasal olarak inceleyerek bu damarsal değişikliklerin hastalıkla direkt ilişkisini, varsa eğer altta yatan patomekanizmayı incelemişlerdir. Daha önceki çalışmalarda vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve prostaglandin E2 (PGE2)'nin hem endotel hücreleri hem de küçük arterlerdeki düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hastalığın orta evresinde indüklediğini gösterilmiştir (121) .

KTS genel olarak bir tuzak nöropatisi olarak görüldüğünden, hastalığın derecesi elektrofizyolojik bulgulara yada fonksiyonel duruma bağlı olarak değerlendirilmektedir. Deneysel çalışmalar, doza-bağımlı bir eğri şeklinde basıncın süresi ve miktarı arttıkça nöral disfonksiyonun da artmakta olduğunu göstermiştir (122). Aksonal hasara bağlı değişiklikler sonrası anlamlı nörolojik disfonksiyon beklenebilir ancak Mckinnon ve ark.'nın (112) işaret ettiği şekilde KTS'li hastaların çok büyük kısmının semptomları demiyelinezasyon ile minimal ilişkilidir. Tipik KTS semptomları olan olguların %8-18'i normal EMG bulguları olmasına rağmen anormal EMG bulguları olan hastalarla aynı

şekilde tedavi edildiklerinde bile fayda görmekte-dirler (114, 123). Yakın zamanda yapılmış klinik skorların değerlendirildiği çalışmalarda hastaların erken fazda median sinir fonksiyonu iyi korunmuş olmasına rağmen ciddi ağrıdan yakınmakta oldukları ve geç dönemde ciddi motor ve duyu-sal bozukluklar oluştuğu gösterilmiştir (113). Hirata ve ark.'nın (120) yapmış olduğu çalışmada da ağrı miktarı ile semptom süresi arasında ters orantı bulunmuştur. Tüm bu bulgular, KTS'li hastaların büyük çoğunluğunda semptomların sinir liflerinin kendilerindeki patolojiden çok sinirin etrafındaki bağ dokusu ile alakalı olduğunu göstermektedir. Daha önemlisi hastalar, cerrahi kararı alırken daha çok ağrıyı ön planda düşünmektedirler (124). Hirata ve ark.'nın (120) yapmış oldukları çalışma sonrasında bir gelatinaz olan ve anjiyoplasti sonrası arteryal daralmada rol oynadığı, vasküler restenoza ve neointima oluşumuna yol açtığı gösterilen (125) matrix metalloproteinaz -2 (MMP-2) 'nin hastalığın erken döneminde fleksör tenosinovyumda arttığı gösterilmiştir. Araştırmacılar lezyonun en çok küçük arterleri tuttuğunu ve progresif sistemik sklerozda gözlenen proliferatif arterioskleroza morfolojik olarak benzediğini belirtmişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalar; sistemik skleroz gelişiminde MMP'ler ile TIMP (metalloproteinazların doku inhibitörleri) arasındaki dengenin bozulmasının çok belirgin bir rol oynamakta olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, MDA'nın da daha önce gösterilen yüksekliğini göz önünde bulundurarak hem ciddi vasküler lezyonlar sonrası oluşan yetmezliğin hem de fleksör tenosinovyumdaki ödemlenmeye bağlı gelişen karpal tüneldeki basınç artışının, bağ dokudaki iskemi-reperfüzyon hasarına yol açtığı varsayımını yapmışlardır (111). Kerr ve ark.'ı (126) 1992 yılında 625 idiopatik KTS'li hastadan aldıkları fleksör sinovyumda yaptıkları çalışmada tenosinovitin KTS ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir

2.1.6. Etiyoloji

KTS; esas olarak akut ve kronik olarak 2 ana gruba ayrılabilir. Akut formu daha nadirdir ve karpal tünel içerisinde ani ve kalıcı basınç artışına bağlı olarak gelişir. Bu durum genelde Sir James Paget tarafından 1854 yılında anlatılan vakanın benzeridir ve distal radius kırığı ile ilişkilidir (127). Bunun yanı sıra; yanıklar, koagulopati, lokal enfeksiyonlar ve enjeksiyonlar ile de ilişkili olabilir. Kronik form çok daha sıktır ve semptomlar aylar hatta yıllar boyu devam edebilir. Ancak tüm bu bilgilere rağmen

vakaların ancak %50'sinde neden tanımlanarak lokal, bölgesel veya sistemik olarak sınıflandırılabilir (128)

KTS nedenleri:

A- İdiopatik nedenler

B- Sekonder nedenler:

a. İnflamatuar hastalıklar (Romatoid Artrit, sistemik lupus eritematozus, tenosinovitler, progresif sistemik skleroz, polimiyozit, polimyaljia romatika, eozinofilik fasiitis, kristal artropatiler)

b. Anatomik faktörler (karpal kemik anomalileri, kas anomalileri, palmaris longus varyasyonları, konjenital dar karpal tünel)

c. Enfeksiyon hastalıkları (Kr. granülomatoz hastalıklar, toksik şok sendromu, Lyme hastalığı, gonokokkal tenosinovit)

d. Endokrinolojik veya metabolik hastalıklar (hipotiroidi, hipertiroidi, diabetes mellitus, akromegali, piridoksin eksikliği, amiloidoz, mukopolisakkaridoz)

e. El- el bileğinin tekrarlayıcı ve zorlayıcı hareketleri

f. Hemodinami değişiklikleri (gebelik, oral kontraseptif kullanımı, üremi, uzun süreli diyaliz, uyku sırasında el ve bilek fleksiyonu)

g. Karpal Tünel içerisinde yer kaplayan lezyonlar (osteoid osteoma, hematoma, ganglion kisti, hemanjiyom lipom, posttravmatik osteofitler)

h. Diğer faktörler (Yaş, Cinsiyet, Irk, obezite, menopoz)

Daha önce açıklanmış tüm bu etyolojik faktörlere rağmen yaklaşık %50'lik bir grup nedeni tam olarak aydınlatılamadığından idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.7. Klinik Belirti ve Bulgular

KTS'nin tanısı hastanın mevcut anamnezi ve klinik bulgularına dayanılarak yapılmaktadır (129). Bilateral KTS belirgin düzeyde yaygın olmasına karşın, semptomlar her iki elde bir arada bulunmayabilir. Karşı taraftaki semptomlar zamanla daha belirgin hale gelebilir (130).

Hastalar erken evrelerde genellikle median sinirin duyu bölümünün tutulumuna ait semptomlardan yakınır ancak daha sonraki dönemlerde motor liflerin tutulumu da

gerçekleşir (129). En sık gözlenen semptomlar; el bileği distalinde median sinirin innerve ettiği bölgelerde görülen karıncalanma ve uyuşmayla beraber yanıcı tipte ağrıdır. Elin tutulan kısmı klasik olarak 1., 2., 3. parmaklar ile 4. parmağın radial yarısıdır. Hastalar genellikle gece yarısı ağrı ile uyanıp ağrıdan kurtulmak için ellerini yataktan dışarı sarkıttıklarını veya şiddetli biçimde salladıklarını belirtirler (129). Hastalar sıklıkla yakınmalarının tüm elde olduğunu, ancak ayrıntılı sorgulandığında 5. parmak ve yüzük parmağın tutulmadığı anlaşılabilir. Gece oluşan parestezinin %51-96 arası sensitif, %27-68 arasında spesifik olduğu saptanmıştır (131, 132).

Hastalar erken evrelerde parmaklarda karıncalanma, hissizlik, gece semptomları veya telefon ya da gazete tutarken oluşan his kaybından yakınır. Bu semptomlar median sinirin geçici iskemisine bağlı olabilir. Hastalık ilerledikçe karpal tünel hacmi azalır ve median sinirde fibrozis gelişir. Ağrının bir miktar azaldığı dönemde duyuşsal kayıp veya başparmak hareketleri sırasında sakarlık çekilebilir. Hastalar ayrıca ön kol, dirsek ve omuza yayılan ağrıdan da yakınabilirler (129).

Kendall'ın yayınlamış olduğu 327 hastalık serisinde 313 hastada (95.7) parestezi, 118 (%38) hastada sadece gece semptomları, 178 (%58) hastada gece ve gündüz semptomları ve 17 (%5) hastada sadece gündüz semptomları tanımlanmıştır (133). Yamaguchi ve ark'nın (134) 433 hastalık serisinde cerrahiye giden hastaların %99'u parestezi tariflemiştir. Phalen'nin (30) yayınlarına göre de tipik hikaye uyuşma ve parestezi ile başlamaktadır.

Fizik muayene sırasında iki-nokta diskriminasyon veya Semmes-Weinstein monoifilaman testi median sinir dağılım bölgesinde duyuşsal bozukluğu gösterir. Tenar kas atrofisi hastalığın ileri evrelerinde görülür (Şekil 6).



Sağ elde orta dereceli tenar atrofisi bulunan bilateral KTS'li olgu

Şekil 6. Tenar Atrofi

2.1.8. Tanısal Testler

KTS tanısına yardımcı bazı testler tanımlanmıştır. Fakat bunların hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir. Bu testlerin çoğu birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir. Dolayısıyla KTS tanısı konulurken semptomlar, bulgular ve tanısal testlerin birleşimi göz önüne alınmalıdır. En sık kullanılan testler; Tinel bulgusu, Phalen bulgusu, kompresyon testi, el elevasyon testi, kare el bileği bulgusu, yumruk belirtisi, Katz el diagramı, fleksiyon- ekstansiyon testi, Semmes-Weinstein monofilaman testi, iki nokta diskriminasyon testi ve turnike testidir.

Tinel bulgusu: El bileğinin volar yüzünde median sinir üzerine hafifçe vurulduğunda, median sinir dağılım alanında parestezi gelişmesi durumunda test pozitif kabul edilir. Bu test KTS' ye spesifik olmaktan çok aksonal rejenerasyonu göstermektedir.

Phalen Testi: El bileğinin 1 dakika süreyle maksimal pasif hiperfleksiyonda tutulması ile median sinir dağılım alanında parestezi gelişmesi durumunda test pozitif kabul edilmektedir.

Ters Phalen Testi: El bileğinin 1 dakika süreyle maksimum pasif hiperekstansiyonda tutulması ile median sinir dağılım alanında parestezi görülmesi pozitifliği gösterir. Phalen testine göre daha sensitif olduğu bildirilmiştir, phalen testi ile birlikte pozitifliğinin ise spesifiteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Hastalarda Phalen testi ve Tinel bulgusu dikkatlice değerlendirilmelidir. Phalen testinin KTS tanısındaki sensitivitesi %67-83 spesifitesi %40-98 arası, Tinel bulgusunun sensitivitesi %48-73, spesifitesi %30-94 arasındadır (135, 136). Değerler arasındaki bu farklılıklar muayene şeması ve sonuçların yorumlanmasındaki tutarsızlıkları göstermektedir. Mevcut literatur üzerinden yapılan değerlendirmelerde bazı araştırmacılar bu geleneksel testlerin tanısal değerlerini sorgulamışlardır (137).

Kompresyon testi: Karpal ligaman üzerinde dışarıdan bir alet ya da başparmak ile basınç uygulanır, median sinir bölgesinde parestezi olması pozitifliği gösterir.

Turnike testi: Semptomatik taraftaki kola tansiyon manşonu bağlanarak 60 sn süreyle sistolik basıncın üzerinde tutularak median sinir innervasyon bölgesinde ağrı veya parestezi oluşumu gözlenir. Ancak normal bireylerde bile bu semptomlar gelişebilir, bu nedenle özellikle hafif KTS vakalarını ayırt etmek güçtür. Turnike testinin sensitivitesi %21-52, spesifitesi %36-87 arasında değişir (19) .

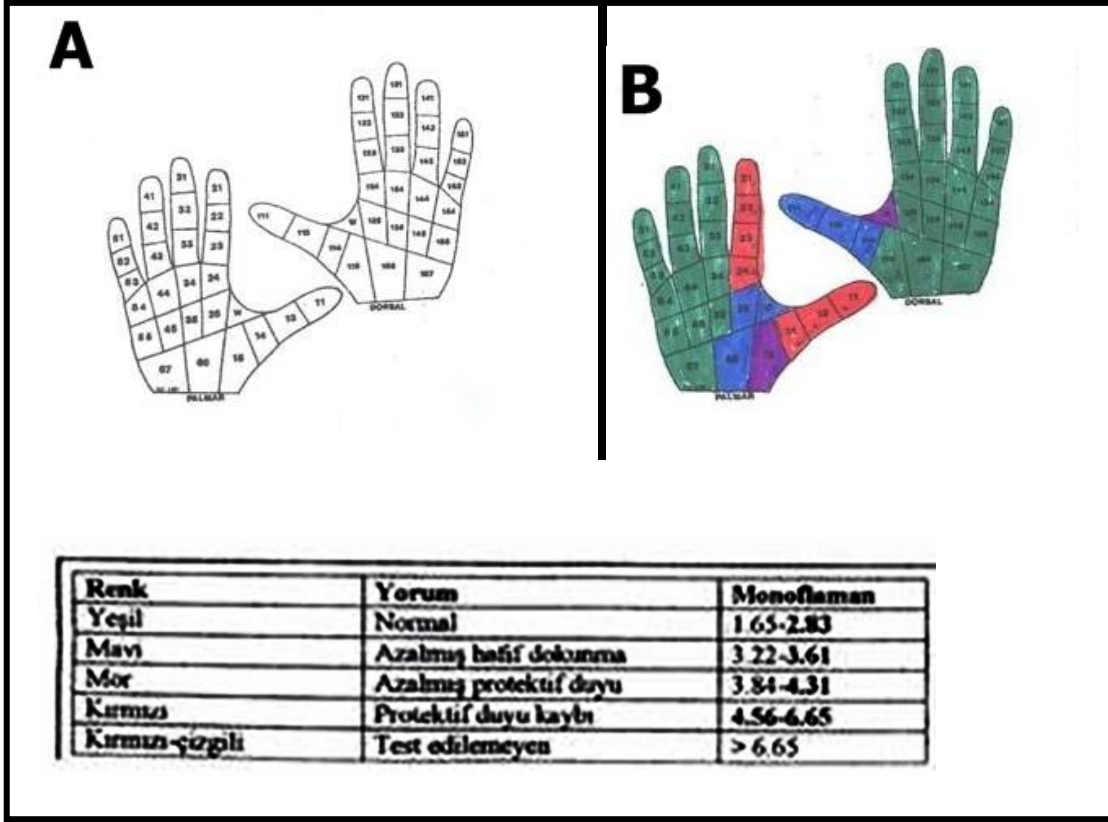
Katz el diagramı: Bu diagram; hastanın kendi başına uyguladığı, el ve ön kolunun hem dorsal hem palmar yüzünü betimlendiren bir şemadır. Hastalar bu şemada ağrı, uyuşma veya karıncalanma şeklinde semptomlarını belirterek tam lokalizasyonlarını işaretlerler. KTS tanısı daha önce belirlenmiş kriterlere dayanılarak klasik, muhtemel, olası veya ihtimal dışı olarak sınıflandırılır. Klasik veya muhtemel olarak sınıflandırılan şemalardaki sensitivite %80, spesifite ise %90 bulunmuştur (138).

Kare el bileği belirtisi: Kuhlman ve ark. (135) kare el bileğinin ölçütü olan ; el bileğinin antero-posterior ölçüsünün mediolateral ölçüsüne bölümünün 0.7'den büyük olması ve abduktor pollicis brevisin güçsüzlüğünün en sensitif iki bulgu (%69-%66) olduğunu belirtmişlerdir. Bu testin sensitivitesi %47-69, spesifitesi ise %73-83 arası bulunmuştur (139).

Semmes-Weinstein monofilaman testi: Bu test ile hafif dokunma ve derin basınç duyusu objektif olarak değerlendirilmektedir. En küçük çaplı monofilamandan başlanarak median sinir innervasyon alanına dokunulur. Monofilamanların numarasıyla beraber kalınlık ve uygulanan basınç artar. Median sinir alanında duyu 2,83 den büyük çaplı filamanlar ile sağlanıyorsa filaman numarasına göre sırasıyla; hafif dokunma, azalmış duyu, protektif duyu kaybı ve değerlendirilemeyen duyudan bahsedilir (140) (Şekil 7,8).



Şekil 7. Semmes-Weinstein Monofilaman Testi



Şekil 8. İdiopatik KTS' li hastada Semmes-Weinstein Monofilaman testi ile değerlendirilmesi

İki nokta ayırımı: Median sinir duyu alanında 2 nokta ayırımı 6 mm'den fazla ise test pozitif olarak kabul edilir. Daha çok ileri evre hastalıkta görülür ve en son gelişen duyu değişikliğidir (140, 141).

El elevasyon testinde hastadan etkilenen elini kaldırması ve yaklaşık 1 dakika tutması istenir. Test, median sinir dermatomunda uyuşma veya karıncalanma gelişirse pozitif olarak kabul edilir. Bu testin sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %76-88 ve %98-99 'dur (142). Hasta elini yukarıda tuttuğu zaman lokal kan basıncında düşme nedeniyle zaten etkilenmiş olan sinire kan akımı iyice azalmaktadır. İlâveten median sinire bası bölgesinin hemen distalinde oluşan venöz konjesyon sinirdeki iskemiye arttırıyor olabilir.

Bu muayaneler; KTS değerlendirmesine katkı yapmasına rağmen KTS tanısı açısından hiç biri tamamen mükemmel değildir.

2.1.9. Laboratuvar

KTS genelde idiopatik olarak görülmesine karşın sekonder patolojilerin belirlenmesine yönelik tetkikler yapılabilir. Kan açlık veya tokluk glukozu, eritrosit sedimentasyon hızı, romatoid faktör (RF), anti-nükleer antikor (ANA), ürik asit ve kalsiyum düzeyleri ve tiroid fonksiyon testleri en sık istenen testlerdir.

2.1.10. Görüntüleme Yöntemleri

Sinir ileti testleri; median sinir fonksiyonunu değerlendirme açısından kullanışlı olmalarına karşın sinir kompresyonu veya gerilmesi ile ilgili yeterli bilgi veremezler. US ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri bu amaç için kullanışlıdır.

Karpal kanalın görüntülenmesinde kullanılan başlıca modaliteler US, BT ve manyetik rezonansdır. BT' nin KTS tanısındaki yeri karpal kanal alanının ölçülmesiyle başlamıştır. Dekel ve ark.'nın (106). KTS' li bireylerde daha önce yapmış oldukları çalışmada; proksimal kanal ortalama kesit alanını normal bireylere kıyasla daha küçük bulunmuştur. Bunun aksi yönündeki çalışmalardan Merhar ve ark. (143) ile Jessurun ve ark.'nın (144) yapmış oldukları çalışmalarda hasta ve kontrol gruplarının karpal kanal kesit alanları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Ülkemizde 2001 yılında yapılan bir çalışmada da 23 KTS'li olgu ile 20 kişilik kontrol grubu BT kullanılarak karşılaştırılmış, KTS'li hastalarda kanal alanı orta bölümde azalmış, median sinir çapında ve fleksör retinakulum yaylanmasında artış görülmüştür (145).

Son zamanlarda tanı için US'nin kullanımının kolay, basit oluşu ve non-invazif oluşu nedeniyle dikkat uyandırmaktadır. Genellikle median sinirin kesit alanı karpal tünel girişi, çıkışı veya ön kol düzeyinde ölçülmektedir (146, 147).

KTS tanısı median sinirin giriş seviyesindeki kesit alanı veya giriş seviyesi ile ön kol seviyesindeki kesit alanı uyumsuzluğu ile konulmaktadır. Bu metodun tanısallık başarıları yüksek olabilir ancak altın standartlardaki farklı değerler, tanı için çeşitli cihazların kullanılması, hastalığın ciddiyetinin derecesi veya diğer faktörler nedeniyle sınırlı değerler farklılık göstermektedir (146, 147, 148).

Japon popülasyonundan elde edilen verilere göre ortalama karpal sinir alanı (TCL'nin distal ucunda ölçülen alan ile hamatumun kancası ve distal el bileği katlantısında ölçülen alanın ortalaması) kriter olarak kullanıldığında US'nin tanısal sensitivitesi ve spesifitesi %67 ve %97'dir. Bu kriter EMG ile kombine edildiğinde sensitivite ve spesifitesi %84 ve %94 olmaktadır (149). Ultrasonografik tanı ancak standartize bir protokol kullanıldığında yaygın olarak kullanılabilir çünkü elde edilen değerler kullanıcının tecrübesine göre değişkenlik gösterebilmektedir (150). Ayrıca US ile tendon hareketleri gözlenebilmesine rağmen kanal içerisindeki yapıların birbirinden kesin, net ayrımı yetersiz kalmaktadır. Buchberger ve ark.'nın (151) yaptığı bir çalışmada KTS'li 28 el bileği incelenmiş ve median sinirde hacim artışı, karpal tünelin distalinde sinirde yassılaşıma ve transvers karpal ligamanın palmar tiltinde artma bulunmuştur.

Son yıllarda KTS' de tanı amacıyla kullanılan bir diğer yöntem MRG'dir. MRG'nin diğer inceleme yöntemlerine göre üstünlüğü ise yüksek kontrast çözünürlüğü ile kanal içi anatomik oluşumları net şekilde göstermesinin yanı sıra, T2 ağırlıklı sekanslarda median sinir tendon kılıfı gibi yapılarda volümetrik değişimler olmadan önce patolojik sinyal değişimlerini tespit edebilmesidir (152, 153). Yakın zamanda yapılmış olan MRG çalışmaları, idiopatik KTS patofizyolojisinin aydınlatılması açısından değerli bilgiler sunmaktadır. Karpal tünelin proksimal ucunda median sinirin enine kesit alanında genişleme, median sinir üzerinde artmış sinyal intensitesi ve TCL'nin artmış palmar yaylanması, idiopatik KTS'nin tipik bulgularıdır (154). Bu bulgular hastalığın evresine bağlı olarak değişir. Median sinirin proksimal genişlemesi ve artmış sinyal intensitesi, hastalığın ileri evrelerinde görülmektedir (155). Monagle ve ark. (156) MRG kullanarak yaptıkları bir çalışmada; KTS'li hasta grubunda normal bireylere göre median sinir volumunde %50'ye varan artma ve hamatum düzeyinde fleksör retinakulumdaki yaylanmayı göstermişlerdir. Middleton ve Mesgarzadeh'in yaptığı her iki çalışmada da median sinirde kanal distalinde düzleşme, ödem, sinyal intensitesinde artma, fleksör retinakulumda yaylanma, fleksör tendonların sinovyal kılıflarında kalınlaşma gibi sonuçlar bulunmuştur. (153, 157). Median sinir üzerinde T2 ağırlıklı sekanslarda sinyal intensitesinde artış aksonal transportta duraksama, myelin kılıf dejenerasyonu veya ödem bulgusudur (158). TCL'nin palmar açılması fleksör tendon ve sinovya gibi karpal tünel içerisindeki yapıların genişlemesini göstermektedir.

Ek olarak sagittal görüntüler sinir kompresyonun ciddiyetini ve nerede olduğunu göstermektedir (159). İdiopatik KTS karakteristik MRG bulguları ile birlikte olmasına karşın KTS'yi belirleyici herhangi bir parametre henüz tanımlanmış değildir. MRG, diagnostik KTS için en yüksek diagnostik sensitiviteye sahiptir; değerlendiricinin tecrübesine bağlı olan tüm görüntülerin değerlendirilmesinin sensitivitesi %96, median sinirdeki sinyal artışının ise %91'dir, spesifitesi ise düşüktür (%33-38) (160). Jarvik ve ark. (161) idiyopatik KTS'li hastalarda cerrahi sonuçları değerlendirmede EMG 'nin yanı sıra MRG bulgularının da kullanılabileceğini göstermişlerdir. T2 ağırlıklı MRG'de anormal sinirdeki anormal sinyalin uzunluğu ve median-ulnar duyusal gecikme farkı, cerrahi sonucun tahminindeki en iyi yöntemlerdir. Dahası hastalar da MRG'yi EMG 'ye tercih etmektedirler MRG pahalı olduğu için, tipik KTS semptomları olan hastalarda rutin kullanımı çok pratik değildir. Bunun yerine karpal tünel cerrahisi sonrası başarısızlık durumunda sinir basısı olan bölgeyi belirlemede, tutarsız semptomların olduğu veya yer kaplayan lezyonlardan şüphe duyulan durumlarda tanıya yardımcı olabilir. Ancak şu anki görüntüleme yöntemleri yeni teknolojilerin uygulanmasıyla; örneğin miknatıs üzerinde traktografi ile mikroyapısal difüzyon parametreleri kullanılarak median sinirin 3-boyutlu in vivo görüntülenmesi gibi yöntemlerle daha da geliştirilmeye çalışılmaktadır (162).

MRG ve ultrason ayrıca endoskopik karpal tünel cerrahisinin (EKTC) endikasyonu durumunda; kanül kullanımı sırasında median sinirin hasarlanmasına neden olabilecek olası yer kaplayıcı lezyonları ve anatomik anormallikleri de göstermektedirler.

2.1.11. Elektrodiagnostik Testler

Çoğu vakada şikayetler ve bulgular tipik olduğundan KTS tanısı göreceli olarak kolaydır. Ancak bir yandan da, KTS'ye genellikle diğer tuzak nöropati veya fleksör tendonların tenosinovitinin eşlik etmesi tanıyı zorlaştırmaktadır. Hasta uyuşukluktan ziyade ağrı veya bir atlama sesi (snapping) olgusundan yakınabilir. Tuzak nöropatisi başka bir bölgede daha varsa (örn. Kubital tünel sendromu) hasta parmak ve başparmak hareketleri sırasında uyuşmanın yanı sıra sakarlıktan da yakınabilir. Dahası, bir servikal lezyonun varlığı semptomları daha da arttırabilir. Bu gibi durumlarda KTS tanısı sadece fizik muayeneyle konulamaz, objektif incelemeler de gereklidir. Nörofizyolojik testler el bileğini geçen median sinirin değerlendirilmesinde en sık kullanılan testlerdir. Bu

incelemeler genellikle distal motor gecikme, kas aksiyon potansiyeli, duysal sinir ileti hızları (SCV) ve duysal sinir aksiyon potansiyellerini içerir. Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisi sinir ileti çalışmalarının AAN (American Academy of Neurology), AANEM(American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine) ve AAPMR (American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation) 'nin yayınladığı protokoller ve prensiplere göre yapılmasını önermişlerdir.

Normal bireylerde bilek üzerine dışarıdan ölçülebilen bir bası uygulandığında 30 mmHg basıncında KTS'ye ait ilk klinik ve elektrofizyolojik bulgular meydana gelir. 60 mmHg basıncında median duysal iletimde, iletim bloğu meydana gelir. Karpal tünelin başlangıç noktasından distale doğru ilerlerken 2.0-2.5 cm'ler arası median sinirin en fazla basıya uğrayabileceği, en dar kısımdır ve bu noktada KTS bulgusu olmayan bireylerde bile miyelinli liflerin çapında azalma ve iletimlerinde yavaşlama olması dikkat çekicidir. Erken dönemde KTS kuşkusu nedeni ile EMG yapılan olguların bir kısmında normal sonuçlar elde edilebilir. Buna karşılık geç dönemde tenar atrofi ile gelen olgularda, KTS'ye benzeyen diğer hastalıklar da tartışma konusu olur ve hasta ayırıcı tanı için yine EMG laboratuvarına gönderilir (163).

KTS'de Elektrofizyolojik Bulgular:

KTS kuşkusu ile gelen bir hastada aşağıdaki elektrofizyolojik testlerden gerekenler sıra ile yapılmalıdır:

- I- Bilek kanalında lokal iletim bloğunu direkt veya dolaylı ölçen yöntemler:
 - a- Motor sinir iletimi ve EMG
 - b- Duysal sinir iletimi
- II- Bası sonucu meydana gelen elektrofizyolojik değişmelerin diğer sinirlere ait elektrofizyolojik verilerle oransal olarak karşılaştırılması
- III- Rutinde sık kullanılmaya, KTS bulgularını provoke edici elektrodiagnostik yöntemler
- IV- Diğer yöntemler

Motor Sinir İletim Çalışmaları :

Normalde erişkin bireylerde median sinir distal motor iletim zamanı 2.0-4.5 msn arasında değişir ve genellikle 4.7 msn'yi aşmaz. KTS'de 4.7 msn'yi aşan bir uzama

olabilir ve bazen 10 msn'yi aşabilecek kadar artabilir. Median sinir distal latansı ulnar distal motor latansı ile karşılaştırıldığında 1.8 msn'den daha fazla uzamış ise bunun da KTS lehine olduğu söylenir. Tek yanlı yakınma ile gelen olgularda semptom olan tarafta sağlam tarafa göre 1.0 msn'den fazla latans uzaması olması da KTS olarak yorumlanır. KTS'de olayın bir iletim bloğu sonucu mu yoksa distale uzanan Wallerian dejenerasyon sonucu mu olduğunun anlaşılması için M- yanıtına alınmaya çalışılabilir. Bir motor siniri tek ve supramaksimal bir uyarıyla uyarma ve o sinir tarafından inerve olan bir kasa yerleştirilen yüzeysel veya iğne elektrodlar yoluyla kasta oluşan bileşik kas aksiyon potansiyeline M- yanıtı denir.

İlimli veya orta derecede KTS olgularında tenar bölgeye motor iletimin uzamasına karşın lumbrikal kasa iletimin normal kalması KTS'yi vurgulayabilir, çok ileri atrofik bir tenar kasta M yanıtının alınamaması ve lumbrikalis kasında patolojik latans uzamasının gösterilmesi de KTS'nin ne denli ileri düzeyde olduğunu belirtebilir (164, 165).

İğne EMG:

İğne EMG tanıya katkıdan çok hastalığın şiddeti ve derecesi hakkında bilgi verir. Çünkü KTS'nin ileri dönemlerinde distal liflerin sekonder aksonal dejenerasyonu ile tenar kaslarda spontan fibrilasyon aktivitesi görülür. Normalde iğne EMG KTS'de; tenar zaaf ve atrofi olan olgularda yapılır. Ayrıca sinir iletimleri çok anlamlı değilse, hipotenar ve ön kol kasları da incelenerek proksimal median ve ulnar lezyonlar ile radikulopatiler veya pleksopatiler ortaya konabilir. Aynı zamanda hastanın ameliyat öncesi tenar EMG'sinin normal olup, ameliyattan sonra denervasyon belirtilerinin ortaya çıkması ameliyatın başarısız olduğunu ve ameliyat sırasında motor liflerin zedelendiğini de gösterir (166).

Duysal Sinir İletimi:

KTS'li bireylerde % 20-70 oranında duysal aksiyon potansiyellerinin elde edilemediği bildirilmektedir. Duysal iletim hızı 1. parmak –bilek arasında normal erişkinlerde 40 m/sn veya üzerindedir. Ancak KTS'de bu değer, 35-25 m/sn gibi

değerlere düşmektedir. Duysal sinir aksiyon potansiyel amplitüdü de 15 mikrovolt altına düşer (165)

KTS'de palmar uyarım ile median ve ulnar kayıtlar yapıldığında iletimin enine karpal ligaman bölgesinde fokal olarak yavaşladığı görülür. Çok ileri olgularda iletim bozukluğu veya yavaşlaması distale de uzanır. Özellikle KTS ve polinöropatinin birlikte olduğu hastalarda kesin ayırım yapılamayacağından kısa segment anidromik uyarımlar (sinir liflerindeki ters yöndeki sinyal iletimi) yapılır. Burada median sinir hemen karpal ligamanın üzerinden başlayarak 1'er cm aralıklarla uyartılır, 2 veya 3. parmaktan antidromik duysal aksiyon potansiyelleri yazdırılır (167).

KTS tanısı konulması için; 1-) parmak- bilek segmentinde median sinir duysal iletim hızı anormal şekilde yavaşlamalıdır, 2-) avuç içi- bilek segmentinde fokal iletim yavaşlaması saptanmalıdır, 3-) motor sinir distal iletim zamanı uzayabilmelidir, 4-) Duysal ve motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdü daha az sıklıkta da olsa ufalmalıdır. Bu bulgular bulunmadığında bile klinik yakınmalar ve bazı duysal klinik bulgularla KTS'den kuşku duyulabilir (% 5-15'lik bir kısım).

KTS'de median/ulnar duysal karşılaştırma testi, avuç içi- bilek ve parmak –bilek duysal segmentlerinde iletim hızı ölçümü ve bununla ilgili proksimo-distal iletim oranı, çok ılımlı KTS olgularının cerrahiye aday olmalarında en duyarlı testler olarak bulunmuşlardır.

Klinik bulgular ve EMG uyumu:

EMG bulguları KTS'de çok duyarlı olduğu halde, duysal bulgularla duysal iletim arasında bir uyum söz konusu değildir. Distal motor iletiminde uzama ise tenar kas parezisi ve atrofisine oldukça paralel gider. Ameliyata giden hastalarda klinik ağırlık derecesi ile EMG bulguları arasında korelasyon bulunmamıştır. Cerrahi sonuçlarını önceden gösterecek bir elektrofizyolojik bulgu yoktur. Cerrahi sırasındaki kayıtlamalarda median sinir dekompresyonu ile 15- 30 dakika içerisinde iletimlerin düzelme eğilimi gösterdiği bildirilmiştir (165)

Başlangıçtaki bu iletim hızlanmasını, sonraki haftalarda ve aylar içerisinde gelişen, daha fazla fakat yavaş bir elektrofizyolojik düzelme izlemektedir. Ameliyat geçiren hastalardaki yıllar sonra ortaya çıkan benzer semptomlar genellikle bir servikal radikulopati sonucudur. Ancak çok ileri motor ve duysal yavaşlamalar olması ve bilekten multipl uyarı yöntemi ile fokal iletim yavaşlamasının bulunması yeni bir KTS rekürrensini kanıtlayabilir (168).

EMG bulgularına göre KTS'nin ağırlığı tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. EMG bulgularına göre KTS'nin ağırlığı

Hafif KTS	Ortodromik, antidromik veya palmar yolla median distal duysal iletim uzaması + duysal potansiyel amplitüdünün normalin altına düşmesi
Orta KTS	Yukarıdakiler + median sinir distal motor latans uzaması
İleri KTS	Sıklıkla duysal potansiyel yokluğu + tenar M- yanıtı amplitüdünde ileri ufalma ve distal latanslarda gecikme. Tenar EMG'de parsiyel denervasyon bulguları

ELECTRODIAGNOSTIC RESULTS

EMG

Side	Muscle	Nerve	Root	Ins Act	Fibs	Psw	Amp	Dur	Poly	Recrt
Left	Abd Poll Brev	Median	C8-T1	Nml	-	-	Nml	yy geniş süreli	+	seyrek
Left	ABD DigMinimi	Ulnar	C8-T1	Nml	-	-	Nml	Nml	0	Nml
Right	Abd Poll Brev	Median	C8-T1	Nml	-	-	Nml	Nml	0	Nml

Motor Nerves

Site	NR	Onset (ms)	Norm Onset (ms)	P-T Amp (mV)	Norm Amp (mV)	Neg Dur (ms)	Peak (ms)	Segment Name	Delta-O (ms)	Dist (cm)	Vel (m/s)	Norm Vel (m/s)
Right Median (Abd Poll Brev)												
Wrist		4,06	<4.2	8,31	>5.0	4,69	6,09	Elbow-Wrist	3,59	20	55,71	>50.0
Elbow		7,66		7,58		5,23	10,16					
Right Ulnar (Abd Dig Min)												
Wrist		2,42	<4.2	10,13	>3.0	5,39	5,70	BElbow-Wris	3,36	22	65,48	>53.0
BElbow		5,78		9,72		5,70	9,22					
Left Ulnar (Abd Dig Min)												
Wrist		2,19	<4.2	9,01	>3.0	5,70	5,39	BElbow-Wris	3,52	22,5	63,92	>53.0
BElbow		5,70		8,69		6,17	9,30					
Left Median (Abd Poll Brev)												
Wrist		3,83	<4.2	8,21	>5.0	5,31	6,64	Elbow-Wrist	3,52	20,5	58,24	>50.0
Elbow		7,34		7,70		5,94	11,25					

Sensory Nerves

Site	NR	Onset (ms)	P-T Amp (µV)	Peak (ms)	Dist (cm)	Vel (m/s)
Right Median Anti (1st Digit)						
Wrist		2,44	10,51	3,09	8,5	34,83
Right Median Anti (2nd Digit)						
Wrist		3,13	10,63	4,16	11	35,14
Right Ulnar Anti (5th Digit)						
Wrist		2,47	22,93	3,03	11,5	46,56
Left Median Anti (1st Digit)						
Wrist		2,63	7,04	3,44	8,5	32,31

Patient: [REDACTED]

Test Date: 04.06.2010

p. 2

Left Median Anti (2nd Digit)

Wrist 3,72 14,11 4,38 11 29,57

Left Ulnar Anti (5th Digit)

Wrist 2,28 20,09 2,81 10,5 46,05

Interpeak latans farkı: Sağda 0,93; solda 0,90

Sonuç: Solda ağır, sağda orta düzeyde karpal tünel sendromu ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular elde edilmiştir.

Şekil 9. İdiopatik KTS'li hastaya ait EMG bulguları

Çifte basıyı KTS' den ayırt etmenin yolu hem klinik hem de EMG bulgularına dayanmaktadır (Şekil 9). Radikulopatinin klinik özellikleri KTS'den farklılık göstermektedir. EMG'de ise; radikulopati hastalarda motor sinir ileti çalışmaları tipik olarak normaldir. Duyu ileti çalışmaları radikulopati incelemesinde en önemli sinir ileti çalışmasıdır ve tamamen normal sınırlarda bulunur. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli dorsal kök ganglion proksimalindeki lezyonlardan etkilenmez ve normal kalır. Başta basıya bağlı olmak üzere hemen tüm radikulopatilerde lezyon dorsal kök ganglion proksimalindedir. Tersine dorsal kök ganglion distalinde aksonal kayba neden olan lezyonlar (pleksus veya periferik sinir) duyusal sinir aksiyon potansiyelinde düşmeye neden olurlar. Radikulopatide iğne EMG stratejisi semptomatik ekstremitelerde tek bir sinir dağılımının ötesinde aynı miyotomal dağılıma uyan distal, proksimal ve paraspinal kaslarda elektrofizyolojik anormalliklerin saptanmasına dayanır. Örneğin hem tenar, hem hipotenar kaslarda gözlenen iletim anomalileri yukarı seviyedeki bir basıyı da düşündürülebilir. Budurmda klinik ile korelasyon gereklidir.

2.1.12. Anket formları

Günümüzde KTS hastalarının pre ve post operatif durumları sadece fizik muayene ile değil, ayrıca anket formlarıyla da değerlendirilmektedir. Anket formlarıyla değerlendirme önemlidir çünkü hasta memnuniyeti, her zaman tedavi değerlendirilmesi sırasında dikkate alınmalıdır. KTS hastaları için yaygın olarak kullanılan formlar 36 maddelik kısa sağlık anketi SF-36, kol, omuz ve el değerlendirme formu DASH, QuickDASH ve Boston anketleridir. Bu anketlerin Türkçe versiyonları mevcuttur.

Boston skalası; Levine ve ark tarafından oluşturulmuş (169). 2001 yılında Türkçeye çevrilmiş (170) ve 2006 yılında Türkçe'ye kültürel uyarlamasının güvenilirliği teyit edilmiştir (171). Yapılan çalışmalarda Boston semptom şiddet skalası (BSSS) ve Boston Fonksiyon Skoru (BFS)'nun DASH ve SF-36'ya göre daha iyi yanıtlar ve sonuçları daha iyi ve daha güvenilir olduğu belirtilmiştir (172, 173). Leite ve ark. (174) da Boston karpal tünel anketinin diğerlerine göre daha güvenilir daha açıklayıcı ve kolay anlaşılır olduğunu söylemişlerdir. Her ne kadar KTS'de uygulanan anketler ve EMG çalışmalarında değerlendirilen parametrelerin duyarlılıklarının yüksek olduğu daha önce söylenmiş olsa da bu parametrelerin korelasyonu ile ilgili tersini savunan yayınlar da mevcuttur. Chan ve ark. (175) elektrodiagnostik bulgular ile

hastaların fonksiyonel durumu ve semptomların ciddiyeti arasında belirgin ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Schrijver ve ark. (176) nörofizyolojik değişiklikler ve klinik değişiklikler arasında post-op 12. ayda orta dereceli korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Mondelli ve ark. (177) ve Dudley-Porras ve ark. (178) hasta anketleri ile EMG bulguları arasında anlamlı ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

2.1.13.Tanı

KTS'li hastalarda semptomları değerlendirmek genellikle zordur. Hastalar semptomlarını tarif etmekte, doktorlar ise bunları değerlendirmekte zorlanırlar. KTS için belirlenmiş kesin tanı kriterleri yoktur. Klinik semptomlar ile bulguları, elektrodiagnostik testlerle kombine etmek KTS tanısındaki en etkili yoldur (30, 179). Örneğin hasta elinin hareket ettirince azalan ve gece olan paresteziden yakınıyorsa, elektrofizyolojik sonuçların ne olduğunun böyle bir durumda çok da önemi yoktur. Tanı rahatlıkla konulabilir. Semptomlar hastalığın erken döneminde iskemik epizodlar sırasında ortaya çıkarken elektrofizyolojik bulgular temel olarak hastalığın ileri evresinde demyelinizasyon sürecinde ortaya çıkarlar. Elektrodiagnostik testler tanısız değerlerinin yanı sıra ayırıcı tanı açısından da önemli rol oynarlar (180). Özellikle KTS'nin diğer radikülopati, polinöropati ve median sinir tuzaklanmalarından ayırımı çok önemlidir.

KTS tanısı konulurken mutlaka elde uyuşma, his kaybı ve güçsüzlük gibi benzer semptomlar yapabilen diğer patolojilerden ayırıcı tanıların yapılması rol oynar. Bunlar kısaca;

- 1.Servikal spondilozis
 - 2.Brakial pleksus lezyonları
 3. Periferik polinöropatiler
 - 4.Torasik-çıkış sendromu
 5. Multiple Skleroz
 6. Servikal Radikülopatiler
 7. Diğer median sinir tuzaklanmaları
- olarak özetlenebilir (181).

2.1.14. Tedavi

Konservatif Tedavi

İdiopatik KTS' nin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olduğundan kesin tedavi stratejileri henüz belirlenebilmiş değildir. Tedavi hastalığın evresi, semptomların ağırlığı veya hastanın tercihi sonucunda şekillenmektedir. Konservatif tedavi seçenekleri arasında splintleme, lokal kortikosteroid uygulaması veya vitamin B6, vitamin B12 (182) ile NSAİİ'lerin oral alımı bulunmaktadır. Hastalık 2 sene içerisinde ilerleyip, çoğu hastada iki yıldan sonra tedavi almasa da stabilize olduğundan dolayı (183, 184) konservatif tedavinin KTS semptomlarını azaltmadaki etkisini belirlemek güçtür. Splintleme, karpal tünele lokal kortikosteroid enjeksiyonu ve oral kortikosteroid tedavisinin etkinliği bazı vakalarda kanıtlanmıştır (185).

Cochrane veri tabanında yapılan bir araştırma neticesinde Marshall ve ark.(186) lokal kortikosteroid enjeksiyonunun KTS semptomlarını rahatlattığını ancak bu etkinin ortalama 1 ay sürdüğünü söylemişlerdir. Ayrıca lokal kortikosteroid enjeksiyonunun oral kortikosteroid alımına göre semptomları 3 ay gibi anlamlı bir süre daha fazla baskıladığını ortaya koymuşlardır. İki lokal kortikosteroidin aynı anda kullanımı da klinik faydayı arttırmamaktadır (186). Kortikosteroid tedavisi inflamasyon ve ödem azaltmada etkili iken kollajen ve proteoglikan sentezini baskılayarak tenosit fonksiyonunu bozmakta ve sonuçta tendonun mekanik gücünü azaltarak dejenerasyonuna yol açmaktadır (187, 188). Kortikosteroid veya lokal anestezi ajanlarının sinir lifleri ve hücreler ile sinovyal dokudaki etkileri henüz bilinmemektedir (189). Daha ileri çalışmalar uygun enjeksiyon metodunun belirlenmesi ve kortikosteroidlerin optimum doz ve hazırlanma şekli ile hacminin tespiti açısından önemlidir (190).

Cerrahi Tedavi

Açık Karpal Tünel Cerrahisi

Konservatif tedavide başarısız olduğu zaman cerrahi tedavi endikedir. Günümüzde cerrahinin splintleme ve diğer konservatif yöntemlerden daha etkili olduğu bilinmektedir (191, 192). Açık cerrahi le TCL'nin kesilmesi, semptomları azaltmada en

güvenilir metod olarak kabul edilmektedir. TCL birkaç değişik yöntemle kesilebilir; açık karpal tünel cerrahisi (AKTC) , mini AKTC ve endoskopik karpal tünel cerrahisi (EKTC). AKTC tüm dünyada el cerrahları ve diğer cerrahlar tarafından kabul edilmektedir (193) ve bu işlemle bazen yara sorunlarının 2 yıla kadar uzayabilmesine rağmen yüksek başarı oranları beklenmektedir (194). Bu cerrahi tüm KTS tiplerinde endikedir.

EKTC (endoskopik karpal tünel cerrahisi)

20 yıl önce tanıtıldığından buyana, EKTC’de tek-portal ve çift-portal yöntemleri popüler olmuşlardır (195, 196). Okutsu ve ark. (197) tek-portal endoskopi teknikleriyle devamlı infüzyon yapılarak median sinirin dekompresyonunun tamamlanabileceğini kanıtlamışlardır. TCL’nin dorsal yüzünü bir artroskop aracılığı ile görmek ilk başlarda oldukça yenilikçi bir yaklaşım olmasına rağmen teknik hatalar nedeniyle median sinir kesisi, fleksör tendon kesisi veya ulnar sinir hasarı gibi iatrojenik problemler de yaratabilmektedir. Ancak bu tür yaralanmalar önerilen prosedüre sıkı şekilde uyularak ortadan kaldırılabılır: 1) Eğer yumuşak doku görüntüyü kapatıyorsa TCL kesilmemeli 2) Kanül girişiyle ilgili yaşanan bir problemde cerrah derhal açık cerrahiye yönelmeli (56).

EKTC’nin sonuçları:

Median sinirin iatrojenik hasarlanmasının tarif edilerek komplikasyonları azaltmak için başarılı çalışmalar yapıldığından buyana, EKTC ister tek portal ister çift-portal teknikle yapılsın, semptomlarda düzelme, fizik bulgularda düzelme, EMG’de düzelme ve ciddi komplikasyonların düşük oranı bakımından AKTC ile kıyaslanabilecek düzeye gelmiştir (198, 199, 200). Pajardi ve ark. (198) EKTC ile tedavi edilen 12702 hastanın sonuçlarını yayınlamışlar ve tek-portal sistemi ile (Micro-Aire, Charlottesville, VA, USA) hastaların %88’inde semptomların ameliyat sonrası 2-10 içerisinde tamamen kaybolduğunu ancak 6 hastada iatrojenik sinir yaralanması nedeniyle majör komplikasyon geliştiğini göstermişlerdir. Başka bir çalışmada 2247 hastanın 3206 el bileği Chow ve Hantes’in çift-portal tekniğiyle tedavi edilmiş ve hastaların %93’ünde semptomlar gerilerken rekürrens oranı %0.6 bulunmuştur (200).

EKTC yöntemini kullanmayı tercih eden cerrahların olası yer kaplayıcı lezyonları ve zor geçeceği ön görülüp baştan AKTC yöntemine geçişin düşünülebileceği vakaları nasıl ayırt ettiklerinden bu makalelerde bahsedilmemiştir. Bu amaçlar için MRG veya US yararlı ise de bu sorular henüz pratikte yanıtızsızdır.

AKTC ile EKTC karşılaştırması:

EKTC tekniği median sinir dekompresyonu açısından kullanışı olsa da etkilenmiş elin fonksiyonlarının cerrahi sonrası erken dönemde geri kazanımı açısından minimal invazif AKTC ile kıyaslaması halen tartışmalıdır. EKTC sonrası kavrama gücü yara bölgesinde ağrı nedeniyle her karpal cerrahi sonrası olduğu gibi geçici olarak azalmaktadır. EKTC cerrahisi sonrası günlük işlere veya çalışmaya dönüş süresi daha kısa olmayabilmektedir. Jugovac ve ark. (201) ortalama 5 günlük aktiviteye dönüş süresi ve 10 günlük işe dönme süresi tanımlamıştır. Acharya ve Auchincloss; AKTC sonrası günlük aktivitelere dönme süresinin ortalama 13 gün olarak bulmuşlardır (202).

Tüm karpal tünel gevşetme cerrahisi yöntemlerinin ortak yönü TCL'nin endoskopik ya da açık olarak kesilmesidir. Postoperatif kısım benzerdir: median sinirin başarılı şekilde dekompresyonu yapılır, kavrama gücü cerrahi sonrası geçici olarak azalır, yara yeri üstü ve çevresindeki ağrı azalır. Bu sonuçlar, TCL median siniri korumak için kesildiğinden, hemen başlayan postoperatif yara yeri ve çevresi ağrı ve eşlik eden kavrama gücündeki azalmanın önlenemez olmadığını göstermektedir (56).

2.1.15. Patofizyoloji

Tezin çalışma konusu olan idiopatik karpal tünel sendromunun patofizyolojisi şu an için yapılan bir çok çalışmaya rağmen bütünüyle tam olarak aydınlatılamamış, çok iyi bilinmeyen ve çeşitli hipotezlerle desteklenen bir süreçtir. Dolayısıyla idiopatik karpal tünel sendromunun patofizyolojisi açıklanmaya çalışılırken tek ve bütün bir süreçten çok farklı mekanizmalara değinilmiştir.

GİRİŞ

Median sinir, karpal tünel içerisinde değişik nedenlerle basıya maruz kalabilmektedir. Nedenler iki ana gruba ayrılır. İlk grupta tünelin duvarlarındaki herhangi bir değişiklik sonrası mevcut boşluğun azalması ile sinir basısına yol açan;

kırıklar, çıkıklar, dejeneratif artrit ve karpal kemik kaynaklı tümörler gibi patolojik durumlar vardır. Diğer grupta; tümörler, hemoraji, enfektif veya romatoid tenosinovit, kas anomalileri gibi median sinirin basısına yol açan kanal içeriğindeki artış sebepleri yer almaktadır. Ancak hastaların çok büyük bir bölümünde etyolojik bir faktör yoktur ve yukarıda grupların hiçbirisine dahil edilemez. Bu hastalarda “idiopatik karpal tünel sendromu”ndan söz edilmektedir (203).

2.1.15.1. Sekonder KTS nedenleri ve patofizyoloji

İdiopatik KTS’den farklı bir çok durum karpal tünel içerisindeki basıncı arttırarak tünel içerisinde median sinir basısı yaratabilir. Bunlara örnek olarak sinovya veya fleksör tendondaki anomaliler, median sinirin kendisinde olan yapısal bozukluklar veya yer kaplayıcı lezyonlar gösterilebilir. KTS semptomları bulunan bir hastada altta yatan patoloji mutlaka irdelenmelidir. Sinovyaı etkileyen spesifik hastalıklar; diabet, romatoid artrit, sarkoidoz, pürülan tenosinovit, tüberküloz, sistemik lupus eritamatozus, hipo-hipertiroidizm, gut ve amiloidoz sekonder KTS’ye yol açabilmektedir.

Diabet

Dünya üzerindeki diabetik hasta popülasyonu sürekli olarak artmaktadır. Diabetik hastalardaki KTS olasılığına kendine has etyolojisi ve tedaviye verdiği yanıtlardaki farklılık nedeniyle daha fazla dikkat edilmelidir. Diabetik hastalardaki KTS prevalansı çok yüksektir: oranlar diabetik polinöropatisi olmayanlarda %14, olanlarda ise %30’a çıkmaktadır (204). Karpal tünel gevşetme cerrahisinin insidansının tip 2 diabetli hastalarda normal popülasyona göre 4-14 kat fazla olduğu tahmin edilmektedir. (205). Diabetik hastalarda karpal tünel cerrahisi sonrası median sinirdeki fonksiyonları geri kazanma oranı idiopatik KTS’li olgulara göre daha azdır (206). Diabetik hastalardaki karpal tünel cerrahisi sonrası göreceli kötü sonuçlar, periferik sinirdeki rejeneratif yeteneğin; mikroanjyopati, makrofaj disfonksiyonu, retrograd hücre cisimlerinin bozulmuş reaksiyonları, schwann hücre disfonksiyonu veya nörotropik faktörler ya da reseptörlerinin azalmasıyla açıklanabilir (207). Yakın zamanda Nishimura ve ark. (208) fare modelindeki diabetik tuzak nöropatisinde bir ekstrasellüler matriks proteini olan tenascin-C’nin rolünü göstermiş ve tenascin-C üreten miyofibroblastlar endonöriumdaki kollajen kontraksiyonunu arttırarak aksonları

sıkıştırıyor olabileceklerini söylemişlerdir. Ayrıca tibial sinirdeki distal gecikmenin diabetik farelerde non-diabetik olanlara göre daha hızlı olduğunu, distal gecikmeyle kan glukoz seviyelerinin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.. Bu bulgulardan da anlaşıldığı üzere cerrahi sonrası kan glukoz düzeylerinin ayarlanması sinir fonksiyonlarının geri kazanımı, dolayısıyla cerrahi sonucun iyi olması açısından mutlak önem arz etmektedir. Diabeti olan KTS'li hastalarda cerrahi karar verilirken sadece semptomların ağırlığı değil aynı zamanda median sinirin rejenerasyon kapasitesi de göz önüne alınmalıdır (56).

Amiloid Birikimi

Amiloidoz sadece periferik sinirde değil aynı zamanda karpal tüneldeki fleksör tendonların sinovyasında da amiloid birikmesine neden olarak KTS oluşmasını sağlar. β 2-Mikroglobulin birikimi uzun süre diyaliz alan hastalarda median sinir palsisine neden olmaktadır. Örneğin 20-25 yıl diyaliz alan hastaların %50'sine karpal tünel cerrahisi gerekmektedir. Uzun süreli hemodiyaliz sonrası oluşan KTS, omurgada β 2-mikroglobulin birikimiyle oluşan ve bir hemodiyaliz komplikasyonu olan destrüktif spondiloartropati ile de yakından ilişkilidir (209). Ayrıca KTS; transtiretin (TTR) amiloidozunun başlangıç semptomu olarak da ortaya çıkabilmektedir. Önceki çalışmalarda karpal tünel cerrahisi uygulanan hastaların tüm sinovyal biyopsi doku örneklerinin yaklaşık %10-20'sinde amiloid birikimi, bunların da %59'unda TTR amiloidi gözlenmiştir (210, 211). Karpal tünel cerrahisi sırasında alınan tenosinovyal örneklerinde amiloid birikimine rastlanan hastaların uzun süreli takiplerinde nadiren sistemik amiloidoz gelişmiştir (212) ancak bazı hastalar sistemik amiloidozdan koruyucu tedaviye gereksinim duymuşlardır (213, 214). Sinovya TTR birikimi genellikle yaşlı hastalarda görülebildiğinden, KTS'nin primer nedeninin bu amiloidin birikimi olmadığı ekarte edilmelidir. Bu gibi vakaların klinik, elektrofizyolojik ve görüntüleme olarak idiopatik karpal tünel uyumlu olup olmadığının aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (215).

Gebelik

Gebelik ve doğum, periferik sinir anomalisi gelişmesine yol açabilmektedirler. Bunlar; fasyal sinir palsisi, lumbosakral radikulopatiler, meraljiya parestetika, femoral

nöropatiler ve KTS'dir. KTS sinoviyadan sıvı salınımı sonrası ödem oluşumu ve neticesinde median sinirin bası altında kalmasıyla oluşmaktadır. Diğer alt ekstremité nöropatileri ise artmış abdominal basıyla ilişkili mekanik kompresyon ile ilişkilidir (47). Yakın zamanda yapılmış KTS'li gebe bayanlarda uzun dönem takiplere dayanan bir çalışmada (doğum sonrası 3 yıla kadar) doğum sonrası semptomlarda belirgin azalma görülmüş ancak kadınların %50'sinde 3 yıl sonraya kadar bazı şikayetlerin devam ettiği gözlenmiştir (216). Bu sonuçlar sıvı retansiyonunun KTS gelişiminde bir faktör olduğunu fakat her zaman doğum sonrası görülen KTS semptomlarını açıklamada yeterli olmadığını göstermektedir. Bu gibi hastalara daha sonraki evrelerde idiopatik KTS teşhisi konulmaktadır (215).

Yer kaplayıcı lezyonlar ve diğerleri

Karpal tünel basıncındaki yükselmeye ilişkili yer kaplayan lezyonlar arasında; el bileği kırıkları veya çıkıkları, lunatomalaziler, ganglionlar, lipomlar veya sinovyal kistler yer almaktadır. Median sinirin fibrohamartamatöz lipomları nadir görülmelerine karşın median sinirin olası primer lezyonu olarak göz önüne alınmalıdır. Bu durum sinir fasiküllerini çevreleyen ve ayıran fibroadipoz dokudaki epinöral genişleye bağlıdır. MRG'deki ilgili bölgenin kesitleri, diğer lezyonlarla ilgili artmış veya azalmış sinyal intensitesi hakkında bilgi verir (217).

Tetik Parmak ve KTS

İdiopatik KTS genellikle diğer bölgelerde tendon ve sinovyal anomalileri ile de ilişkilidir. Tetik parmak idiopatik KTS ile ilişkilidir (218) ve hastaların yaklaşık %20'sinde görülmektedir (219, 220). Eğer idiopatik KTS'deki lezyon sinovya ile bağlantılı ise, A1 pulley seviyesindeki fleksör tendon ve sinovyasının kalınlaşması, tendon takılmasına da yol açabilmektedir. Yakın zamanda yapılmış olan prospektif bir çalışma tetik parmak bulunan hastalarda KTS'nin yüksek prevalansta görüldüğünü ortaya çıkarmıştır (211 hastanın %43'ü) (218). Tetik parmak genelde karpal tünel cerrahisi sonrası TCL kesildikten sonra da ortaya çıkmaktadır (219, 220). Bunun nedeni tendon mekaniğinin bozularak fleksör tendonun volara kayması ve A1 pulleye tendon arasındaki sürtünmenin artmasına bağlı olabilir (219, 220). Bu hipotez muhtemelen doğru olmasına karşın daha ileri çalışmalar gereklidir (215)

Çifte bası (Double Crush) hipotezi

Karpal tünel sendromuna servikal radikülopati gibi daha proksimal bir nöropati eşlik edebilir. Böyle bir durumda el bileğinde median sinir başarılı bir şekilde dekomprese edilse dahi suboptimal sonuç elde edilebilir. Upton ve McComas; (221) periferik bir sinirin bası altında kalmasının aksoplazmik akımı bozması sonrasında daha distalde sinirin basıya çok daha duyarlı hale geldiğini belirterek bir “çift bası” konseptini öne sürmüşlerdir. Nemoto ve ark. (222) deneysel olarak köpeklerin siyatik sinirinde çift bası (double crush) durumunda hasarlanmaya duyarlılığın arttığını göstermişlerdir. Periferik sinirin proksimal basısının daha distal bölgedeki basıya dayanıklılığı azalttığı sonucuna varmışlardır. Diğer taraftan klinik bilgiler bu hipotezi inandırıcı bir şekilde desteklememektedir. Görünteleme yöntemleri KTS ve servikal nöropatinin birlikte varlığını (223) gösterebilse bile nörofizyolojik bulgular bu hipotezi desteklememektedir. Kwon ve ark. (224) sadece median duyuşal parametreler ile C6 ve C7 radikülopatileri arasında değil, bunun yanısıra median motor yanıt ve C8 radikülopati arasında da belirgin korelasyon gösterememişlerdir. Shibuya ve ark. (225) çift tuzaklanma lezyonlarının periferik sinirde kompresyona duyarlılığı arttırmadığını onun yerine duyarlılığın her lezyonun ciddiyetiyle orantılı olduğunu söylemiştir. Sonuç olarak klinik olarak KTS'nin önceden olan bir servikal radikülopatinin median sinirde duyarlılığı arttırması sonucu geliştiğini kanıtlamak çok zordur.

2.1.15.2. İdiopatik Karpal Tünel Sendromunda Patofizyoloji

Median sinir, karpal tünel içerisinde değişik nedenlerle basıya maruz kalabilmektedir. Nedenler iki ana gruba ayrılır. İlk grupta tünelin duvarlarındaki herhangi bir değişiklik sonrası mevcut boşluğun azalması ile sinir basısına yol açan; kırıklar, çıkıklar, dejeneratif artrit ve karpal kemik kaynaklı tümörler gibi patolojik durumlar vardır. Diğer grupta; tümörler, hemoraji, enfektif veya romatoid tenosinovit, kas anomalileri gibi median sinirin basısına yol açan kanal içeriğindeki artış sebepleri yer almaktadır. Ancak hastaların çok büyük bir bölümünde etyolojik bir faktör yoktur ve yukarıda grupların hiçbirisine dahil edilemez. Bu hastalarda “idiopatik karpal tünel sendromu” ndan söz edilmektedir (203).

Karpal tünel içerisinde iki adet bursa vardır. Radial bursa flexor pollicis longus tendonunu sararken, ulnar bursa diğer tendonları çevrelemektedir. Median sinir

ekstrabursal yapıdadır. Palmarda ulnar bursa fleksör retinakulumun altına yapışıktır. Dorsalde ise bursa fleksör tendonlardan subsinovyal bağ dokusu, ağ biçiminde yapıya sahip yerel bağ dokusu ve ona ait vasküler ağ ile ayrılmaktadır (103) .

Guimbartau ve ark.'nın (104) yaptığı çalışmaya göre subsinovyal bağdokusu kan ve lenfatik damar açısından zengin çoklu bir kollajen lif sisteminden oluşmaktadır. Bu sayede tendon hareketi sırasında bahsedilen doku, sürtünmeyi azaltan bir “kayma ünitesi” işlevi görürken aynı zamanda da tendon ve sinovyanın damarsal desteğini korumaktadır.

KTS gelişiminde görülen son basamağın; sınırları belli bir boşluk olan karpal kanal ve dolayısıyla median sinir içerisindeki intersitisyel sıvı basıncının artarak mikrosirkulatuar venöz staza yol açması olduğuna dair çok güçlü kanıtlar vardır (12, 110).

Çeşitli “idiopatik” intrensek veya ekstrinsik nedenler tek veya topluca bu artmış basınca yol açmaktadır. Ekstranöral ve intranöral median sinir kan akımı, aksonal transport ve sinir boyunca oluşan iletkenlik, intersitisyel sıvı basıncındaki artışın büyüklüğü ve süresine bağlı olarak artan şekilde etkilenmektedir. Karpal tünel içerisinde tendonlar iskemiye oldukça dayanıklı iken median sinir çok daha kolay hasarlanabilmektedir. Endotel hücrelerindeki stres, kapiller düzeyde geçirgenliği ve sıvı geçişini arttırmaktadır. Sonuçta açığa çıkan eksuda, tenosinovyum ve median sinir tarafından emilmektedir. Bu dokuların artan ödemi median siniri hem intrensek hem ekstrensek yoldan basıya uğratmaktadır. Sonrasında ise sinovyal, epinöral ve intranöral fibroplazi oluşmaktadır. Kompresyon ve fibroplazi median sinir dolaşımını ve iletimini hasara uğratmakta, aksonal ileti de zamanla azalmakta ve sonunda kaybolmaktadır (226, 227)

Karpal tünel cerrahisi yapılan kadar geçen sürede iskemi reperfüzyon evreleri oluşmakta ve açığa çıkan serbest oksijen radikalleri doku hasarı yaratmaktadır (228). Devam eden oksidatif stres sonrası vücudun normal antioksidan savunma sistemi bozulmakta ve sonuçta hücrel hasar oluşmaktadır. Bu doku hasarı ve yanıtları hem tenosinovyum hem de median sinirde olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ve diğer pro-oksidant ajanların; membran fosfolipitlerindeki omega-3, omega-6 gibi çoklu doymamış yağ asitlerinin in vivo ve in vitro oksidatif bozunmalarını sağladığı bilinmektedir. Bu süreç sonuç olarak kompleks bir aldehit karışımı oluşmasına yol

açmaktadır. Bunlar arasında MDA, 4-hidroksi-2,3-nonenal (HNE) ve diğer 4-hidroksi-2,3 alkenler (HAKs) yer almaktadır. Bu aldehit molekülleri hem fizyolojik hem de biyolojik olarak toksik oksidatif reaksiyonlara aracılık ederler (229). MDA, reperfüzyon hasarının bir markıdır ve hastalık sürecinin ağırlığını saptamada kullanılabilir.

Prostaglandinler; hücre hasarına ek olarak inflamasyonu azaltırken, bir yandan da sinir sonlanmalarının ağrıya olan duyarlılığını arttırmaktadırlar (230). Bu durum klinik olarak ağrı, parestezi, azalmış duyu veya güçsüzlük olarak kendini gösterebilir (30). Akut inflamasyona, negatif intersitisyel doku basıncı sonrası oluşan artmış kapiller filtrasyon oranı ve sonuçta artmış doku ödem oluşumu eşlik eder (231).

Gevşek bağ dokuda bulunan glukozaminoglikan ve hyalürananlar sıvı alımını arttıran bir difüzyon gradyanı yaratmaktadır (232). Normal şartlar altında gevşek bağ dokudaki sıvı çekerek ödemlenme eğilimi, kollajen ve mikrofiber bir ağ yapısı ile hyalüron arasında kurulan denge ile önlenir. Akut inflamasyon sırasında oluşan negatif intersitisyel sıvı basıncı kollajen ve mikrofibrillerin tensil güçlerini azaltarak dokunun ödemlenmesine yol açmaktadır.

Karpal tünel, sınırlandırılmış bir boşluk olarak fonksiyon görmektedir (233). Dolayısıyla intrinsek ve ekstrinsek nedenlerin tek başlarına ya da toplu olarak basınç artışına yol açtıkları bilinmektedir (107). Karpal tünelin kesitsel alanı artan el bileği fleksiyon ve ekstansiyonuyla azalmakta ve sonuçta interstisyel basınçlar artmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda KTS'li hastaların çoğunun normalden daha küçük karpal kanalları olduğu gösterilmiştir (59, 234). El bileği küçüldükçe karpal tünel içeriğinin karpal tünel hacmine oranı artış göstermektedir (61). Bu tek başına her şeyi açıklamasa da KTS'nin bayanlarda artmış prevalansında bir rol oynadığını düşündürmektedir. Özellikle elle çalışan kişilerde görülen lumbrikal kaslardaki hipertrofi parmak fleksiyonuyla beraber karpal tünel hacmini daraltabilmektedir. Tekrar eden zorlu kavrama ve el bileği hareketleri de intrakarpal kanal basıncını arttıran etkenlerdir (6) Avuç içine dışarıdan uygulanan basınç da karpal kanal basıncını arttırmaktadır (235).

Karpal tünel sendromu tedavisi için fleksör retinakulum açıldığında, fleksör tendonların etrafında sıklıkla fibröz kalınlaşmalar görülür. Daha önce birçok cerrah yaptığı yayınlarda bunu tenosinovit olarak nitelendirip median sinire bası nedenleri arasında yer aldığını belirtmişlerdir (236). Halbuki daha sonra yapılan histolojik

çalışmalar göstermiştir ki idiopatik KTS’de bu bölgede daha çok noninflamatuvar bir subsinovyal fibrözisin ön planda olduğunu göstermiştir (30, 237, 19)

KTS’deki en sık görülen histopatolojik bulgunun; subsinovyal bağdokuda noninflamatuvar fibrozis ve kalınlaşma olduğu artık genel kabul görmektedir (30, 203, 237). Karpal tüneldeki subsinovyal bağ dokusu; tendonun kayma hareketine ve aynı zamanda beslenmesine destek olacak şekilde iyi organize olmuş bir dokudur (103). Subsinovyal bağ dokusunun fibrozisi bu destekleyici fonksiyonları bozmaktadır. Genelde KTS nedeniyle açık gevşetme yapılan hastalarda, median sinirin subsinovyal bağ dokusuna adezyonu ve sinirin kayma mekaniğinde kısıtlılık görülmektedir (238, 239)

İdiopatik KTS’nin nedeninin geleneksel olarak daha önce inanılan sebebi median sinirin büyüklüğü ile karpal kanal içeriği arasındaki uyumun bozulmasıydı (240). Daha önceki çalışmalarda; KTS’li ve normal bireylerin transvers karpal ligamanları arasında morfometrik veya biyomekanik açıdan anlamlı herhangi bir farklılığın saptanmadığı gösterilmiştir (71, 115).

Şu an güncel olan teori yani ‘kap teorisi’ ne göre ise KTS’nin modern tanımı sinir liflerindeki patolojiden çok bağ dokusu hasarının ön planda olduğunu öne sürmektedir. Buna göre idiopatik KTS’deki patofizyoloji; tünel boyutunda ya bir azalma ya da içeriğindeki hacminde bir artışla meydana gelmektedir (5, 6. 7). Nihai sonuç; median sinire kan akımının bozulması, karpal tünel içerisinde sinirin basıya uğraması nedeniyle venöz konjesyon ve ardından ödem oluşumudur. Uzamış epinöral ödem, etkilenen dokuya fibroblast göçünü ve median sinir etrafında ‘büzücü’ nitelikte bir skar dokusu oluşumuna yol açmaktadır (240). Bası alanının proksimalinde kalan sinir dokusu genişlemiştir çünkü endonöral bağ dokusunda bir artış (243) , epinöral ile endonöral boşlukta ödem, aksoplazmik akışta da bir duraklama meydana gelir (240)

Sinovyal Dokudaki Biyokimyasal Değişiklikler

Karpal tünel içerisinde sinovyal dokuya uygulanan stres aynı zamanda dokuda biyokimyasal bozukluklar da yaratmaktadır. KTS’li hastalar ile kontrol grubundan alınan örneklerdeki sinovyal dokuların dermatan, keratan ve kondroitin sülfat ekspresyonları daha önceki çalışmalarda karşılaştırılmış ve KTS’li hastaların dokularında daha fazla keratan aktivitesine rastlanmıştır. Bu bilgidan yola çıkılarak; bozulmuş proteoglikan

oranlarının sinovyumun kompresyon kuvvetlerine dayanırlığını azalttığı, sonuç olarak subsinovyal bağ dokusu ile median sinirin daha çok kuvvetle karşı karşıya kaldığı öne sürülmüştür (244). Ek olarak tendonların kompresyon veya tensil güçlere tekrarlayan şekilde maruz kalması, tendon matriksindeki proteoglikan içeriğini artırarak tendonun metaplazi veya hiperplazisine neden olmakta ve bu da karpal tünel içerisindeki basıncı arttırmaktadır (245).

Tsujii ve ark. (53) doku yapılanması ve vasküler stenozda rol alan tenasin-C'nin idiopatik KTS'deki rolünü araştırmışlar ve sonuçta fleksör tenosinovyumdaki mekanik gerilimin sinovyal bölge ve bağ dokusundaki tenasin-C üretimiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Freeland ve ark.'nın (111) 41 idiopatik KTS li hasta (ort yaş 46.7) ve 11 kişilik kontrol grubuyla 2002 yılında yaptıkları çalışmada; prostaglandin E2 (PGE2), IL-1, IL-6 ve MDA gibi hücrel iskemik stres veya hasar sonrası reaksiyonda rol oynayan biyokimyasal medyatörler hem kanda hem de fleksör tenosinovyumda araştırılmıştır. MDA adı verilen lipid peroksit devam eden oksidatif stres altında serum ve dokularda artmaktadır (246). Bahsedilen iske-mi-reperfüzyon hasarının tenosinovyal intersitisyel sıvı ekstrasvazyonu ve fibroplazi gibi idiopatik karpal tünel sendromunun ortak histolojik bulgularına yol açtığı belirtilmiştir (247, 248) . Bu çalışmada MDA'nın KTS'li hasta grubunda tenosinovyum ve fleksör tendonunda 2 kat fazla olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada sinir sonlanmalarını ağrıya karşı duyarlılaştıran, inflamasyonu azaltan ve reaktif oksijen radikallerinin araşidonik asitin metabolizmasını başlatmasıyla oluşan PGE2 düzeyi de hasta grubunda 4 kat yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). PGE2'nin potent bir vazodilatator ajan olup sinir sonlanmalarının mekanik ve kimyasal uyarılara yanıtlarını arttırdığı gösterilmiştir ve bu mekanizma KTS'li hastalarda ağrıyı artırıcı rol oynayabilir (230). Çalışmada araştırılan diğer parametre IL-6 seviyesidir; IL-6; normalde periferik sinir sisteminde olmayan bir sitokindir (249) akut faz reaktanlarının yapımını arttırmakta, selluler proliferasyon, anjiyogenezis ve fibroblast ve sinir hücrelerinin differansiasyonunu indüklemektedir (250). IL-6'nın ayrıca sıkışma tipinde sinir yaralanmalarında ağrıya karşı hipersensitiviteye de yol açtığı bildirilmiştir (251). Bu bağlamda çalışmada araştırılan IL-6'nın serum değerleri aynı bulunmuş fakat tenosinovyumdaki değerler 3 kat fazla bulunmuştur ($p<0.001$). Freeland yaptığı bu çalışmada KTS örneklerinde daha önce gözlenen fleksör

tenosinovyumdaki noninflamatuvar fibrozisi onaylamaktadır. Çok az inflamatuvar hücre gözleendiği için de bunun inflamatuvar bir süreç olmadığı düşünülmektedir (247, 248). Bu çalışmada bağ dokusunda gözlemlenen ve tekrarlayan mekanik strese bağlı olduğu düşünülen noninflamatuvar fibrozisin patofizyolojisinde, PGE2, IL-6, serbest oksijen radikalleri gibi biyokimyasal medyatörlerin rol aldığı gösterilmiş ve “İdiopatik KTS”nin aslında bir iskemi- reperfüzyon fenomeni olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma ile iskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojide yer aldığı gösterilirken, süreci asıl başlatan faktörler olarak kronik kompresyon zemininde karpal kanal basıncını arttıran çeşitli intrinsek ve ekstrinsek mekanizmalar öne sürülmüştür (el bileği zorlu fleksiyon, ekstansiyon, avuç içine tekrarlayan vibrasyon, lumbrikal kas hipertrofisi..) fakat bunlara dair spesifik kanıtlar gösterilmemiştir. Daha doğrusu bunların hiçbirisi tüm idiyopatik KTS hastalarında gösterilebilen ortak mekanizmalar olmadığı için tam halen tartışmalar sürmektedir.

Tüm bu biyomekanik ve histolojik bulgular sonucunda, iddia edilmiştir ki sinovyum ve fleksör tendonlardaki yaşa veya el bileği ile parmakların tekrarlayan, zorlu hareketlerine bağlı hasar, sinovya ve tendonda dejenerasyona yol açmakta ve karpal tünelin içindeki doku hacmi artarak bu sınırları belirli bölgede median sinire kompresyon, en sonunda ise iskemi reperfüzyon hasarı sonrası idiyopatik karpal tünel sendromuna yol açabilmektedir (215).

Sinovyal dokudaki morfolojik değişiklikler

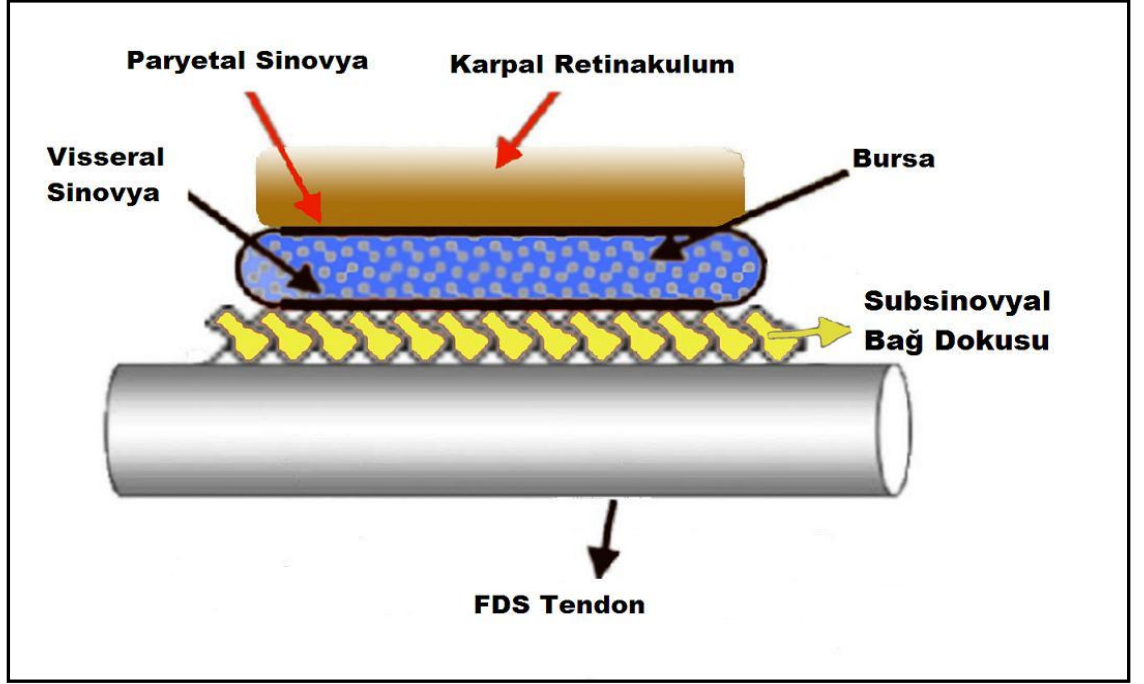
Birçok çalışmada mikroskopik histolojik incelemeler yapılarak sinovyal doku ve subsinovyal bağ dokuda olan bozulmalar incelenmiştir. İdiopatik KTS’li hastalardan alınan dokuların ancak %10’u inflamatuvar değişiklikler göstermekte ve çoğu ödem veya fibrozis içermektedir (118). KTS’li hastalardan alınan örneklerde yapılan detaylı histolojik incelemelerde fibroblast dansitesi ve kollajen lif çapında artma, vasküler proliferasyon sinovyal damarların çeperindeki elastinde azalma gibi kronik dejenerasyon bulguları da gözlenmiştir (252). Yine sinovyal doku örneklerinde yapılan elektron mikroskop çalışmalarında spiral şekilli deforme olmuş kollajen lifleri görülmüştür, fakat bu bozulmuş görünümlü kollajenlere neyin sebep olduğu hala açık değildir (52). Ettema ve ark, 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada karpal tünel

sendromlu hastalarda tipik olarak görülen subsinovyal bağdokusundaki fibrozis ve kalınlaşmanın olası açıklaması olarak; bu durumun makaslama kuvvetleri sonrası gelişen doku hasarına yanıt olarak oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada Ettema görüşünü desteklemek için; tüm iyileşen yumuşak doku yaralanmalarında tipik olarak gözlenen artmış fibroblast yoğunluğu, anormal damarlanma , kollajen tip 3 varlığı ve transforming growth factor- β (TGF- β) reseptörlerinin ekspresyonunda artma gibi kanıt olabilecek bulguları bölgede araştırmıştır (103). Yapılan çalışmada 30 adet KTS'li hasta (ort yaş 65.3) ve kontrol için 10 adet fresh frozen kadavradan (ort. yaş 75.3) alınan sinovya örnekleri histolojik ve immünohistolojik olarak incelenmiş ve sonuç olarak KTS'de görülen ortak histolojik bulgulara ilaveten hasta grubunda fibroblast yoğunluğu, kollajen lif çapı ve vasküler proliferasyon, vasküler hipertrofi ve intimal kalınlaşmanın arttığı gözlenmiştir (p < 0.001). Bu çalışmada kollajen tipleri de araştırılmış ve hasta grubunda subsinovyal bölgede esasen hasarlanmış dokuda yanıt olarak görüldüğü bilinen ve kollajen tip 1'den daha küçük ama çapraz bağlanma özelliği daha iyi olan kollajen tip 3'ün artmış olduğu, bunun yanı sıra subsinovyal bağ dokusunun esas yapısının göreceli olarak güçsüz olan kollajen tip 6'dan meydana geldiği bildirilmiştir. Ettema ve ark. (103). ayrıca bu çalışmada granülasyon dokusu oluşumu, matriks sentezi, yara kontraksiyonu, yara iyileşmesi ve skar oluşumu gibi süreçlerde çok önemli yeri olan fibroblastları da inceleyerek fibroblastlardaki TGF- β R1 izoformunun ekspresyonunun hasta grubunda anlamlı derecede artmış olduğunu görmüşler ve bu bulguyla dokuda sürekli meydana gelen bir 'yara iyileşmesi süreci' nin olduğu hipotezlerini desteklemişlerdir (253, 254). Ettema ve ark.' na (103) göre KTS'de eğer subsinovyal bağ dokusunda bir hasar varsa ve bu bir yara iyileşmesi süreci ile iyileşmekte ise sonuç olarak bu süreç skarlaşma ve fibrozise ilerlemekte ve KTS etyolojisinde rol oynamaktadır. Bu yaralanmanın Guimbertau ve ark, 'nın (104) söylediği şekilde mekanik mi, yoksa Freeland ve ark 'nın (111) söylediği şekilde iskemi-reperfüzyon hasarı mı olduğunun hala araştırılması gerektiği ifade edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu olarak kadavra örneklerinin kullanımı kısıtlayıcı bir faktördür.

Karpal tünel sendromu ile ilgili günümüzün modern düşüncesi çeşitli klinik ve patolojik gözlemlerin gelişmesiyle oluşmuştur. Tenosinovyumdaki fibrozis tüm hastalarda görülmesine rağmen eğer varsa, fibrozis ve sinir anomalisi ile ilgisi bilinmemektedir. Karpal tünel avuç içi tabanında dorsal, medial ve lateralde karpal

kemiklerle palmarda ise fleksör retinakulumla sınırlanmış sığ bir boşluktur (1-1.5 cm çapında). Karpal tünel içeriğinde, fleksör tendonlar ve sinoviyayı bağlayan gevşek yapıda bir bağ dokusu mevcuttur (51).

Gelberman ve ark; (255) ekstrasinovyal ve intrasinovyal olmak üzere hasarlanma ve yüklenmeye belirgin şekilde farklı yanıtları olan iki tendon tipi ifade etmişlerdir. İntrasinovyal tendonların kapalı sinovyal sıvı sisteminden oluşan ortamı; pulley, kapsül gibi yumuşak dokular veya kemiğe yapışık halde bulunan paryetal sinovya ile beraber, en dış tarafta; tendon yüzeyine yapışık olan visseral sinovya tabakası ile de en içte sınırlanır. Bu iki tabaka proksimalde bir çıkmaz oluşturur, distalde ise tendon bağlantıları ve sonlanımına kadar devam eder (256, 257). İntrasinovyal tendonun beslenmesi sinovyal sıvının ana rol oynadığı intrinsek kan akımı ve sinovyal sıvının difüzyonu ile olur (258). Ekstrasinovyal tendonlar damardan zengin gevşek yapıları bir kollajen matriks yapısı olan paratenon yoluyla beslenirler (255, 256). Ekstrasinovyal tendonun kayma mekanizması bu hareketi aynı zamanda sınırlayan paratenona bağlıdır (259). Guimberteau ve ark.; (104) tendonun fizyolojisinin desteklenmesinde paratenonun önemli rolünü göstermiştir. Bir tendon hem intrasinovyal hem de ekstrasinovyal olabilmektedir. Örneğin; parmakların ekstansör tendonları el bileğinde intrasinovyal iken distalde ekstrasinovyaldir. Karpal tünel içerisindeki tendonlar ise tipik olarak ne intrasinovyal ne de ekstrasinovyaldir. Karpal tünel içerisindeki tenosinovyanın yüzeyi el bileğindeki ulnar bursanın visseral tabakasıdır. Bahsedilen bursa fleksör tendonlar ve median sinire subsinovyal bağ dokusu aracılığı ile bağlanmaktadır (260). Guimbertau ve ark.; (104) tendon hareketi sırasında subsinovyal bağ dokusunun sürtünmeyi azaltıcı bir kayma ünitesi gibi işlev gördüğünü ve tendon ile sinovyanın kan akımını sağladığını öne sürmüşlerdir (Şekil 10).



Şekil 10. Karpal tünelde 'kayma mekanizması' (Fleksör retinakulum, paryetal sinovya, visseral sinovya, subsinovyal bağ dokusu, tendon)

Karpal tünel içerisindeki fleksör tendonların kayma mekanizması olan subsinovyal bağ dokusu intrasinovyal ve ekstrasinovyal mekanizmaların bir melezi gibi görünmektedir (Şekil 10). KTS'de en sık görülen histopatolojik bulgu olan subsinovyal bağ dokuda fibrozis (19, 126, 237) hakkındaki sorular henüz yanıtlanmamış değildir. Bunlar arasında en önemlisi kuşkusuz subsinovyal bağ dokusundaki bu fibrozisin primer veya sekonder değişiklik mi olduğu primer ise etyolojisinin ne olduğudur. Ettema ve ark.'nın (103) 2006 yılında yaptığı çalışmada KTS'nin subsinovyal bağ dokusundaki makaslama kuvvetleri nedeniyle gelişen hasar nedeniyle oluştuğu ve lokal damarlanmada değişiklik (252) sonrası sürecin fibrozis ve skarlanmayla devam ettiği ileri sürülmüştür. Araştırmacılar bu çalışmada hipotezlerini desteklemek için subsinovyal bağ dokudaki değişiklikleri, yani lif yapısının bozulması ve kalınlaşmasını incelemişler ve bunların tendona en yakın kısımda yani makaslama gücünün maksimum olduğu bölgede daha yoğun görülmesini beklemişlerdir. Bu çalışmada 12 adet KTS'li hasta 2 adet KTS'li kadavra ile 14 adet KTS'si olmayan kadavradan aldıkları biyopsi

örneklerini karşılaştırılmış, elektron mikroskop altında subsinovyal bağ dokusu incelenmiştir. Bu araştırmanın sonucunda subsinovyal bağ dokusunun normal hasta grubunda tendona paralel kollajen lifleri ve bunlar arasında vertikal bağlantılardan oluştuğu, hasta grubunda ise paralel liflerin kalınlaştığı ve vertikal bağlantıların anlamlı şekilde daha az olduğu görülmüştür. Bu değişiklikler en çok tendona yakın bölgede gözlenmiştir. Fibroblast sayısı ile KTS şiddeti arasında anlamlı ilişki gösterilmiş; ağır değişikliklerin orta veya ileri evre KTS'li bireylerde olma eğilimi gözlenmiştir.

Subsinovyal bağ dokusu, karpal tünel içerisindeki tendonlara özgü özel bir anatomik oluşumdur. Gevşek yapıdaki bu bağ dokusu paralel kollajen lifleri ve bunları bağlayan vertikal liflerden oluşur. Bağ dokusundaki gerilme ve gevşeme sırasında bu vertikal bağlantıların da gerilip gevşediği daha önce elektron mikroskop altında gösterilmiştir (51). Paralel fibröz demetlerin sırayla katmanlar şeklinde hareketlendiği ilk olarak tendona yapışık katmanın hareketlenerek vertikal lifler aracılığıyla bir üst katmandaki lifleri hareketlendirdiği, bu birbiri üstünde kayma şeklindeki hareketlenmenin en üstteki visseral sinovyaya yapışık liflere kadar ilerleyerek visseral sinovyayı hareket ettirdiği düşünülmektedir (51). Hasta dokularında paralel liflerin daha kalın olduğu ve katmanlar arasındaki boşluğun daha geniş olduğu gözlenmiştir (103). Ettema ve ark. (103) elektron mikroskop ile yaptıkları çalışmada subsinovyal bağ dokusundaki gerilimin artarak elastisite eşiğini aşmasıyla dokuda yaralanmaya neden olduğu ve gözledikleri vertikal ara bağlantıların kırılarak paralel liflere yapıştığını ve kalınlaşmalarına sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu bulgular daha önce literatürde bulunan ve KTS'li hastalarda subsinovyal bağ dokusundaki kollajen liflerin kalınlaşp, çaplarının arttığı gözlemleriyle uyumludur (103, 261). Bu bulgular aynı zamanda kronik iyileşmede gözlenen fibrozis ve skarlaşmanın basamaklarında da yer almaktadır (103, 118, 203). Tüm bunların sonucunda subsinovyal bağ dokudaki katmanlı kayma mekanizması da bu değişikliklerden etkilenmiş gibi durmakta; ilerleyici fibrozis üst katmanlara doğru yayılmaktadır. Fibrozisin ilerlemesiyle tendonların birbiri arasında, tendonun sinirle arasındaki değişken kayma mekanizması ve daha önceki çalışmalarda belirtildiği şekilde subsinovyal bağ dokusu içinden diffüzyon yoluyla beslenme etkilenmektedir (49, 111). Ettema ve ark'nin yaptığı çalışmada kontrol grubunun kadavra dokusu olmasına rağmen, literatürde daha önce bahsedilen subsinovyal bağ dokusunun makaslama kuvvetleri ile etkilenerek fibrozis ve skarlaşma kaskadını

başlattığı hipotezini destekler bulgular içermektedir. Bu çalışmadaki en önemli bulgular; KTS'li hasta dokularında elektron mikroskopisinde vertikal liflerin azalmış olması ve değişikliklerin hipotezi destekler şekilde tendona yakın katmanda daha çok görülmesidir. Freeland ve ark'nın (111) idiopatik KTS'nin etyolojisinde iskemi-reperfüzyon hasarını öne sürdükleri çalışmada buldukları bağ dokusu katmanları arasındaki mesafenin artışı, Ettema ve ark (51) tarafından sürecin travmatik hasar nedeniyle ilk önce subsinovyal bağ dokusunda başladığını öne sürdükleri teori, elektron mikroskopisiyle vertikal bağlantıların da azalmasıyla doğrulanmıştır. Bağ dokuda daha önce gösterilmiş olan kollajen bağlardan oluşan ağ yapısının gerginliği ile hyaluronik asit ve gliozaminoglikanların ödem arttırıcı fonksiyonu arasındaki sıvı alışverişini ayarlayan denge, (232) elektron mikroskopisinde görüldüğü şekilde vertikal bağların azalması ve katmanlar arası mesafenin artışıyla ödemlenme lehine bozulmuş görülmektedir. Bu bulgular aslında Freeland ve ark.'nın iskemi-reperfüzyon kanıtlarını gösterdiği ama sürecin asıl başlangıcını gösteremedikleri çalışmadaki bulguları tamamlayarak sürecin öncelikle subsinovyal bağ dokudaki değişikliklerle başlayıp sonradan ödem artışı, iskemi-reperfüzyon epizodları ve ilerleyici fibrozis ile skarlaşma geliyor olduğunu düşündürmektedir.

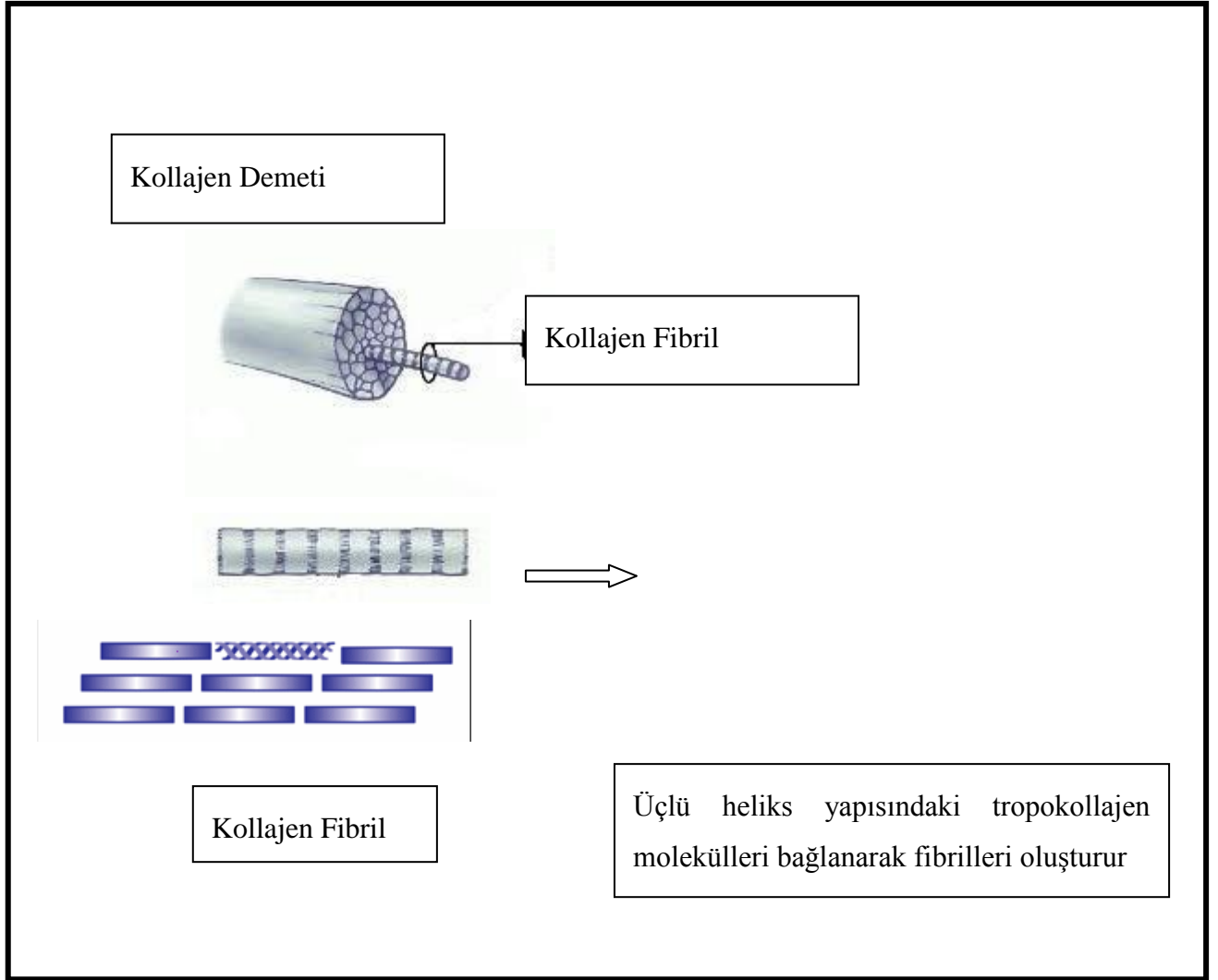
İdiopatik KTS'nin etyolojisinde süreci başlatan basamağın subsinovyal bağ dokusundaki fibrozis olduğunun gösterilmesi KTS'nin ilerlemesinin fibrozisi önleyen ajanlar veya sitokinlerin enjeksiyonu ile durdurulması ve yeni tedavi seçenekleri geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır (51)

Karpal tüneldeki subsinovyal bağ dokusu tendonun kayma işlevi ve beslenmesi açısından önemli bir role sahiptir (104). İdiopatik KTS'li hastalarda subsinovyal bağ dokuda en sık görülen histopatolojik bulgular proliferasyon ile gelişen tendon kılıfının kalınlaşması ve fibrozisin yanı sıra vasküler lezyonlar (damar çeperlerinde kalınlaşma, intimal hiperplazi, vasküler proliferasyon ve tromboz)dır (51 , 203, 248). Bu patolojik değişiklikler hücrelerin birbiri ile etkileşimleri ve kollajen, elastin, proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks bileşenleri ile ilişkilidir (104, 252). Genel olarak fibrotik değişiklikler kollajenin yapısal değişiklikleri ve aşırı üretimi ile ilişkilidir (222, 263)

İnsan subsinovyal bağ dokusu, ekstrasellüler matriksi kollajen tip I, III, IV, V ve VI ile proteoglikanlar (103, 104, 264) ve elastin (252.) içerir. Kollajen tip I ve tip III, subsinovyal bağ dokusunda beraber dağılırlar. Kollajen tip VI ise esas olarak

kollajen demetleri arasında, elastin ve kollajen demetleri arasında ve kollajen demetleri ile hücreler arasındaki mikrofibriler yapıda yerleşiktir (252) (Şekil 11). Kollajen tip IV'ün, yüksek ihtimalle subsinovyal bağ dokuda yer alan damarların bazal membranlarında yer aldığı düşünölmekle beraber yeri henüz direkt olarak gösterilmemiştir (265). Kollajen tip V, kollajen tip I'in fibrillerinin lateral büyümesi ve matrikse bütünleşmesini kontrol etmektedir (266).

Jinrok ve ark. 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada 10 adet idiopatik KTS'li hasta ile 10 adet taze donmuş kadavradan alınan sinovyal biyopsi örneklerini elektron mikroskop altında incelemişlerdir. Çalışmalarında kontrol grubu bağ dokusunun ekstrasellöler matriksinde karakteristik çizgili kollajen fibrilleri ve ekstrasellöler boşlukla köprüleşen mikrofibrilleri, hasta grubunun bağ dokusunda ise değişik çapta ve kalınlıkta anormal kollajen fibrilleri gözlemlemişlerdir (52). Bu gözlemleri Ettema ve ark.'nın (51) 2006 yılında kollajen liflerinde gözledikleri değişiklikler ile örtüşmektedir. Ettema ve ark.'nın bahsettiği transvers lifler ile vertikal bağlantılar bu çalışmada da gösterilmiş ve aynı değişikliklerden bahsedilmiştir (Kollajen fibrillerin çapında artış, atipik görünüm, fibrozis, vasköler proliferasyon). Jinrok ve ark.'nın (252) çalışmasında geçmişteki çalışmalara ek olarak; hasta grubunda kollajen liflerinin kalınlaşmasına rağmen kollajen yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir. Bu grupta görölen kollajen demetlerinin transvers kesitte sınırları düzensiz ve longitudinal kesitte değişken kalınlıkta olan ve Ghadially ve ark.'nın (267) tanımladığı 'spiral şekilli' kollajen demetleri ile benzerlik gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Bu tür spiral şekilli kollajenler daha önce Ishikawa ve ark (268) tarafından hemodinamik gücün artışıyla oluşan makaslama stresiyle vasköler duvar remodelizasyonu sırasında ve Sato ve ark. tarafından (269), fibrotik karaciğerde anormal elastin lifleri ile beraber, Hicks ve ark. tarafından (270) da, diyabetli bireylerde gösterilmiştir. Araştırmacılar diyabetli hastaları zaten çalışmaya almadıklarından bu tür anormal spiral şekilli kollajen fibrillerin varlığının remodeling ve fagositozla ilişkili olduğunu, idiopatik karpal tünel sendromlu hastalarda subsinovyal bağ dokusundaki hasarlanmanın ise bu süreci başlattığını belirtmişlerdir. Jinrok ve ark., (252) idiopatik KTS'li hastaların dokularında bolca granöler endoplazmik retikuluma sahip fibroblasta benzeyen ve deforme kollajen demetlerini pseudopodlarla çevrelemiş makrofaj benzeri 2 tip hücre gözlemişlerdir. Bu hücreler olası fibrozis ve yeniden şekillenme ile ilişkili olabilir.



Şekil 11. Kollajen Yapısı

Hayvan Deneylerindeki Bulgular

KTS'nin patogenezi için bazı araştırmacılar hayvan modelleri geliştirmişlerdir. Bu çalışmalarda yaklaşımlar genelde kompresyonun patogenezi veya nedeninden çok, akut sinir kompresyonu sonrası oluşan patolojilere odaklanmıştır. Bu çalışmalara örnek olarak serum infüzyonu ile (271), değişik çapta borular yardımıyla (23, 272) ve fleksör retinakulumun cerrahi olarak sıkıştırılması sonucundaki akut basınç etkisiyle kompresyon yapılması sayılabilir.

Lluch' un (203) 1992 yılında yaptığı bir çalışmada, karpal tünel cerrahisi sırasında 94 el bileğinden alınan epinorium ve sinovya, histolojik olarak incelenmiş ve sonuçta tüm olgularda gevşek bağ dokuda değişik derecelerde vasküler proliferasyon, ödem ve perivasküler bölgede yuvarlak hücre infiltrasyonu ve kollajen birikimi gibi

ortak bulgular gözlemlenmiştir. Gözlem sonucunda bulgular gerçek tenosinovit olarak değerlendirilmemiş ve median sinire bası nedeni olamayacağı düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada 14 deney hayvanı (Yeni Zelanda tavşanı) üzerinde tel dikişle loop yapılarak fleksör retinakulumun radial ve ulnar tarafları yakınlaştırılıp karpal tünel hacmi daraltılmış ve deneysel olarak karpal tünel sendromu oluşturulmuştur. Daha sonra belli bir süre beklenerek tavşanlardan blok alınan median sinir ve tendon örnekleri incelenmiş ve fleksör tendonların çevresinde vasküler proliferasyon, perivasküler yuvarlak hücre infiltrasyonu ve ödem ile birlikte artmış vasküler permeabilite gibi hasta dokularıyla aynı bulgulara rastlanmıştır. Bu bulguların; daha önce literatürde geçen (273, 274) anoksi sonrası intranöral mikrodamarların kapiller endotelinin tahrip olarak geçirgenliklerinin artmasıyla oluşan sinovya ve endonöriumdaki histolojik bozulma bulgularıyla aynı olduğu gözlemlenmiştir. Yazar bu çalışmanın sonucunda fleksör tendonların sinovyumundaki ödem ve vasküler fibroblastik proliferasyonu, dokunun lokal iskemiye bir yanıtı olarak düşünmüş ve bu durumun bir nedenden çok, sonuç olabileceği kanısına varmıştır (203)

Yoshii ve ark., (275) 2009 yılında yaptıkları çalışmada KTS modelini hayvanlarda yaratabilmek için proloterapi; yani kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında alternatif olarak kullanılan ve normal doku veya hücrelerin yenilenmesi için büyüme hormonu veya büyüme hormonu stimüle edici bir takım ajanların enjeksiyonu yöntemine (276, 277) benzer bir yöntem kullanarak, tavşan karpal tüneline %10 dekstroz enjeksiyonu sonrası değişiklikleri gözlemişlerdir. Aslında Yoshii ve ark'ından daha önce yapılan bir örnek çalışmada %10 dekstroz enjeksiyonun tavşan modelinin subsinovyal bağ dokusunda progresif fibrozisi indüklediği de gösterilmiştir (278). Bu çalışmada araştırmacılar deney hayvanlarının karpal tüneline %10 dekstroz enjekte ederek fibroblastlar üzerine büyüme faktörleri (yüksek olasılıkla IGF-1 ve CTGF) üzerinden (279) proliferatif etki yaratarak, 12 hafta sonra fibroblast yoğunluğunda ve kollajen lif kalınlığında artış, (103) kollajen liflerde deformasyon ve bu deforme kollajen ve elastin liflerinin fagositozu (52) gibi KTS'li hastaların subsinovyal bağ dokusunda görülen değişiklikleri gözlemişlerdir. Bunun yanı sıra KTS'li hastalarda sensöryel amplitütte ve gecikmeyle ilgili benzer değişiklikleri de gözlemişlerdir (280). Subsinovyal bağ dokusundaki değişiklikler sonrası KTS'li hastalarda görülen şekilde tensil yüklenme sınırı, enerji emilimi ve doku sertliği artmıştır. Bütün bu değişiklikler

subsinovyal bağ dokusunun Osamura ve ark'nın da (281) insan dokularında gösterdiği şekilde tendonlara daha sıkı şekilde tutunmaya başladığını ve sonuç olarak bağ dokudaki makaslanma stresinin arttığını göstermektedir.

Vasküler Değişiklikler

İdiopatik KTS'de görülen tipik bulgular arasında subsinovyal bağ dokuda görülen noninflamatuvar fibrozis, tendon kılıfında kalınlaşma ve ödem yanında damar çeperlerinde kalınlaşma, intimal hiperplazi, vaskülarite artışı ve tromboz gibi vasküler patolojiler de bulunmaktadır.

KST'li hastalardan alınan örneklerde anjiyogenezisin de arttığı görülmektedir. Anjiyogenezis bir çok büyüme faktörü ve sitokinin önemli rol aldığı çok basamaklı bir süreçtir. Asıl olarak anjiyogenezisi uyaran iki tip ajan vardır; ilki, anjiyogenezisi indirekt uyaranlar: tümör nekrozis faktör (TNF- α) ve transforming growth faktör beta (TGF- β), ikincisi; direkt etki edenler: asidik ve bazik fibroblast büyüme faktör (α FGF ve β FGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IL-6'dır. IL-6 birçok hücre tarafından üretilen çok fonksiyonlu, pleiotropik etkileri olan bir sitokindir. IL-6'nın birçok değişik doku ve hücre dizisi ile ilgili değişik fonksiyonları vardır; bu sitokin, bir yandan farklılaşma ve büyümeyi indüklerken bir yandan da büyüme arresti yaratmaktadır. Daha önce IL-6'nın in vivo ekspresyonunun vaskülarizasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bunun dışında IL-6 salınımı yara iyileşmesi ve tümör gelişiminde de görülmektedir. IL-6, TNF- α ve IL-1'den sonra dokuda görülen bir kronik proinflamatuvar sitokindir. Freeland' in çalışmasında KTS'li dokularda IL-6'nın arttığı gösterilmiştir (111).

Elastinin arteriyel gelişim sırasında düzenleyici fonksiyonu, düz kas proliferasyonu üzerinde kontrolü ve arter yapısını stabilize edici etkileri vardır. Elastin sentezindeki duraklama, düz kas kasın subendotelial bölgede proliferasyonuna ve bunun sonucunda ateroskleroz gibi bir tıkaçıcı damar hastalığına yol açmaktadır (282, 118) Memelilerde elastin; düz kas hücreleri, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri, kondrositler ve mezotelial hücrelerden salgılanmaktadır (283). Elastin çoğu zaman kollajen ile beraber tensil gücü oluşturmak üzere dokuda dağılır. Elastin ve kollajenin fiziksel durumlarının yanında birbirlerine göreceli oranları da çoğu bağ dokusunun mekanik özelliklerini belirlemektedir (283). Normal koşullar altında elastin döngüsü

minimaldir ve fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi elastin üreten hücrelerin hem yeni üretilen elastin hem de çözünmeyen elastini parçalayıcı potansiyelleri mevcuttur (283, 284, 285). Çözünmeyen elastinin parçalanması genellikle inflamatuvar hücreler tarafından uyarılır ve major patolojik sonuçları oluşur. Hipoksi, tropoelastin gen ekspresyonunun bir regülatörüdür ve tropoelastin mRNA stabilitesini azaltır (286). Elastin aynı zamanda vasküler düz kas hücre aktivitesinin potent bir otokrin regülatörüdür. Elastin, aktin stres lif organizasyonunu indükleyerek, proliferasyonu inhibe eder, migrasyonu düzenler ve non-integrin, heterotrimerik g-protein yoluyla sinyal iletir. Ayrıca istirahat vasküler düz kas hücrelerinin kontraktilitesini de artırarak damar stabilizasyonuna katkı sağlar (287). Elastinin yokluğu arterlerde yırtılma ve subendotelyal hücre proliferasyonu ve düz kas reorganizasyonu yolu ile tıkaçıcı arter hastalıklarına yol açmaktadır (287, 288). Daha önceki yapılan çalışmalarda, hipoksinin tropoelastin gen ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (286). Jinrok ve ark. (252) yaptıkları bir çalışmada, idiopatik KTS’de subsinovyal bağ dokuda inflamatuvar hücreler olmamasına rağmen, elastinin hem damar çevresinde hem de bağ dokuda azaldığını göstermişlerdir. Bu, ya düz kaslar tarafından yapılan elastolizin artışı ya da bilinen bir durum olan kronik hipoksik etki altında elastin üreten hücrelerin elastogenezisinin azalması ya da her ikisi ile açıklanabilir (141, 203, 237). Araştırmacılar idiopatik KTS’li hastaların subsinovyal bağ dokusunda görülen intimal hipertrofi ve damar duvarlarının kalınlaşması ile, ateroskleroz arasında benzerlik görmüşlerdir (288, 289). Jinrok ve ark.; (252) KTS’nin histopatolojik görünümünün kronik hipoksi ve dejenerasyonun bulgularını içerdiğini söyleyerek hipoksi tarafından oluşan etki ile fibroziste artma ve vasküleritede azalmayla beraber tenosinovyumda bir iskemi-reperfüzyon kısır döngüsü başladığını; tenosinovyal bası ve fiziksel çevrede bozulmayla da median sinirin etkilendiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak çalışma küçük bir örnek grubunda yapılmış, sadece elastinin varlığı incelenmiş elastin sentezi veya yıkımın diğer belirteç moleküllerine bakılmamış ve kontrol grubu kadavralardan seçilmiştir. Sonuç olarak çalışma ile idiopatik KTS’nin sadece bir sinir patolojisinden ibaret olmadığı, sinirde oluşan değişikliklerin nedenden çok bir sonuç olduğu ve asıl etyolojide lokal hipoksiye yol açan nedenleri düşünmelerine rağmen bunun aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu üzerinde durmuşlardır.

Yakın zamanda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılan çalışmalar, tenosinovyal ödemlenmenin idiopatik KTS'de en sık rastlanılan anomali olduğunu açıkça göstermiştir (121). Açık karpal tünel cerrahisi sırasında alınan örnekler ise; göstermektedir ki inflamasyonun çok nadir olduğunu, ödemle beraber nonspesifik fibrozisin en sık histolojik bulgu olduğunu göstermektedir. Scelsi ve ark. (290) histolojik değişiklikleri klinikle karşılaştırmışlar ve erken dönem KTS'de kalınlaşmış, ödemli sinovyal kılıf ön planda iken, ilerlemiş KTS'de tip III kollajen birikimiyle beraber aşırı fibrozise rastlamışlardır. Ekstrasellüler matriksteki bu yeniden yapılanmaya ek olarak Neal ve ark., (237) tenosinovyumun yanı sıra vasküler yapılarda da damar duvarı kalınlaşması ile intimal hiperplazi gibi kalınlaşma ve proliferatif değişiklikler olduğuna işaret etmişlerdir.

KTS'de semptomlar, hastalığın ilerlemesi ile birlikte değişmektedir. Erken fazda hastalar intermittan ağrı, uyuşma ve karıncalanma gibi semptomlardan yakınırken median sinirin fonksiyonları göreceli olarak iyi korunmuştur. Orta evrede ise semptomlar daha yerleşiktir ve median sinir disfonksiyonu görülmeye başlamaktadır. Geç fazda hastalar ağır motor ve duyuşsal rahatsızlıklar gösterirken genel olarak ilk faza göre daha az ağrıdan yakınır (291). Yakın zamanda yapılan ve klinik skorlara dayanan çalışmalar; fonksiyonel durumun median sinir fonksiyonuyla yakın paralellik göstermesine rağmen, semptom ağırlığının özellikle, ağrının median sinir fonksiyonun korunduğu durumlarda daha fazla olduğunu göstermektedir (113) Hirata ve ark' nın (121) 40 KTS'li hastadan alınan örneklerde yaptıkları çalışmada; semptomları erken dönemde (< 4 ay) olan KTS'de kollajen demetlerin yapısı tip I ağırlıklı iken, orta ve geç dönemdeki (8 ay ve sonrası) hasta dokularında ise ağırlıklı olarak tip III kollajen varlığı gözlenmiştir. Ayrıca çalışmacılar, sadece 4-7 ay arası semptomu olan grupta sinovyal hücrelerde proliferasyon gözlemiş ve diğer tüm gruplarda ise fibroblast dansitesinde azalma ve fibroblast proliferasyonunun olmadığını belirtmişlerdir. Yine orta ve geç dönemli (8 ay ve sonrası) hasta grubunda tenosinovyumdaki küçük damarlarda duvar kalınlaşması ve trombus oluşumu mevcut iken, erken dönemdeki hastalarda damarsal değişimin olmadığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışmada anjiogenezi direkt uyaran, damar duvarı kalınlaşması ve intimal hiperplaziye yol açan bir büyüme faktörü olan VEGF (vasküler endotel büyüme faktörü) ile yine ödem artırıcı özelliği ve VEGF yapımını arttıran bir sitokin olan PGE2 düzeyi dokularda

incelenmiş ve her ikisinin de orta ve geç dönemde devreye girdikleri, hatta PGE2'nin sadece orta dönemde geçici olarak yükseldiğini, hastalığın seyri sırasında ödemden fibroze geçiş evresinde anjiyogenezisi uyardıklarını, VEGF'nin sinoviyasitler üzerine dolaylı proliferatif etki yaptığını bulmuşlardır. Hirata ve ark., (121) KTS patofizyolojisinde iskeminin inkar edilemez rolünü kabul etmiş fakat daha önce idiopatik KTS etyolojisinde PGE2'nin ödem yapıcı etkisiyle ödem-iskemi-reperfüzyon-ödem kısır döngüsünü başlattığını öne süren Tucci ve ark. (19) ile Freeland'ın (111) aksine PGE2'nin hastalığın orta döneminde devreye girdiğini göstermişler, önceki çalışmalarda PGE2'nin hastalarda 4 kat yüksek bulunmasına karşın standart sapmanın yüksek olmasının PGE2 üretiminin hastadan hastaya çok farklı olmasına bağlamışlardır. Yapılan bu çalışmada bu iki anjiyogenetik faktörün (VEGF, PGE2) bir etyolojik süreçten çok hastalığın seyri sırasında anjiyogenezisde rol oynadıkları; erken dönemde görülen ödemin aksine hastalığın orta, geç döneminde arttıkları gösterilmiştir (121).

KTS'deki patofizyoloji, iki bakış açısından tanımlanabilir: hazne, anatomik aralıkta bulunan boşluk; ve içerik, median sinir, fleksör tendon ve tenosinovyum (118). Anatomik aralıkta oluşan boşluktan ödün veren herhangi bir durum KTS'ye yol açabilir. İdiopatik KTS'de kemik yapıda yapılan çalışmalarda karpal tünel stenozu (106) ve el bileğinin küçük olması (292) öne sürülmüştür.

Geçmişte literatüre bakıldığında KTS'de noninflamatuvar subsinovyal fibrozis en sık görülen histopatolojik bulgu olmasına rağmen Faithfull ve ark.'nın (293) ile Fuchs ve ark. (248) KTS'li dokularda ödem ve vasküler sklerozu, Schuind ve ark.'nın (247) sinovyal hiperplaziyi, Scelsi ve ark.'nın (290) ise kalınlaşmış ve ödemli tenosinovyal kılıfı ön planda belirttikleri görülmektedir. Hatta Nakamichi ve ark.'nın (118) 1998 yılında yaptıkları ve 166 hasta dokusuyla 9 kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada olduğu gibi; çoğunlukla normal histolojik bulguların saptandığı çalışmalar da mevcuttur. Bagatur ve ark.'nın (294) 2006 yılında ülkemizde yaptıkları çalışmada 39 hasta ve 8 kişilik kontrol grubundan alınan fleksör retinakulum ve tenosinovyum örnekleri histolojik olarak incelenmiş vaskülerite artışı iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulunmuş, hasta grubunda %84.4 oranında perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu saptanmasına rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır, çalışma grubunda ödem ve fibrozis de artmış bulunmuştur.

İdiopatik tuzaklanma nöropatisindeki periferik sinir değişiklikleri muhtemelen nonspesifiktir. Renaut cisimleri normal subperinöral yapılar olarak değerlendirilmişler (295) ve elastik liflerden oldukça zengin bir ekstrasellüler matriks üretiminden sorumlu olan perinöral hücreler tarafından üretildikleri belirtilmiştir (296). Bu cisimlerin sayısı sinirlerin tuzaklandığı bölgelerde; el bileğinde median sinirde ve dirsekte ulnar sinirde artmış olarak bulunmuştur (296, 297). Bu yapıların travmaya ve basınca maruz kalan sinirlerde daha fazla olması nedeniyle görevlerinin muhtemelen şok emilimi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (298).

Hem iskemik hem de mekanik faktörler kompresyon nöropatisi gelişiminden sorumludur ve KTS'li hastaların büyük kısmı demiyelinazasyonla ilişkili elektrofizyolojik bulgular göstermektedir. Bunun nedeni; epinörium ve perinöriumda kalınlaşmayla birlikte, fibrozisin histopatolojik bulgularını gösteren median sinirdeki kan akımının bozulmasıdır (112). Muhtemelen ağır veya uzun süreli KTS, aksonal dejenerasyonla birlikte (299). Bunların yanısıra KTS nedeniyle opere edilen hasta dokuları ile yapılan bir çalışmada, ağır vakalarda tenar kabarıklıkta deri hücrelerinde lif kaybı olduğu gözlenmiştir (300).

Donato ve ark.'nın (301) 2008 yılında yaptıkları ve 26 adet idiyopatik KTS hastasının operasyonu sırasında aldıkları örneklerin incelendiği çalışmanın sonucunda KTS'nin en önemli histopatolojik bulgusunun subsinovyal bağ dokusundaki stromal yapılardaki proliferasyon olarak bildirilmiştir. Histopatolojik incelemede stromada vasküler endotel, aktive fibroblastlar ve matriks proteinlerine rastlanmıştır. Elektron mikroskopisinde; normal damarların yanı sıra katmanlaşmış ve hipertrofiye olmuş endotel hücreleri ile beraber lümenleri dar veya hiç olmayan küçük damarlar gösterilmiştir.

Yeni damarların oluşumu bir çok patolojik ve fizyolojik süreçte hayati önem taşımaktadır; embriyogenezis, dişi üreme sistemi, tümör gelişimi, yara iyileşmesi ve iskemik dokunun yeniden damarlanması. Bu süreçler sırasında VEGF önemli rol oynamaktadır (302). Donato ve ark., (301). KTS'de subsinovyal fibrozis gelişiminde iskemi-reperfüzyon mekanizmasının tetiklemeyle VEGF üzerinden neo-anjiyogenezis oluştuğunu ileri sürmüşlerdir (111, 303). Ayrıca gözlemledikleri endotel hücrelerindeki binükleasyonun da iskemi gibi birçok durumda olabileceğine atıfta bulunarak iskeminin sadece vasküler komponent için değil, aynı zamanda fibroblastik hücrelerdeki

proliferatif süreci de tetikleyebileceğini söylemektedirler (304, 305). Ancak bu bulgunun birçok durumda da ortaya çıkabileceği gibi, tetiklenme mekahnizması hakkında fikir yretmeye yetmiyeceği de açıktır, ayrıca çalışmada kontrol grubu da yoktur.

Biyomekanik Bulgular

El ve el bileğinin tekrarlayan hareketleriyle ilişkili patolojilerin epidemiyolojisi geniş bir şekilde çalışılmasına rağmen (14, 306, 307) bu hareketlerin hangi mekanizmayla KTS'ye yol açtığı hakkında çok az şey bilinmektedir. Bugüne kadar birkaç çalışmada parmak ve el bileği hareketi sırasında fleksör tendon ve median sinirin deplasmanı, (308, 309, 310) ve subsinovyal bağ dokusunun el bileğindeki relatif hareketi araştırılmıştır (311).

Karpal tünel içerisinde median sinir ve fleksör tendonların karakteristik kinematiklerini anlamayı sağlayan biyomekanik çalışmalar bizlere idiopatik KTS'nin patomekaniği ile ilgili çok yararlı bilgiler sağlamaktadır. Bunun nedeni fleksör tendon ve median sinirin birbirlerine çok yakın konumda olmaları ve her birinin diğerinin kinematik ve mekanik özelliklerini etkileyebilmesidir (215). Karpal tünel dorsalde ve radioulnar aksta karpal kemiklerle çevrelenmiş ve volarda TCL tarafından sınırlanmıştır. İersinden 8 adet fleksör tendon , fleksör pollicis longus tendonu, sinovya ve median sinir geçer. Tendonlar n kol kasları tarafından kuvveti parmaklara iletirler. Bu tendonlar TCL ve dijital pulleylerden oluşan bir fleksör tendon pulley sistemi içerisinden ilerlerler ve sinovyal sıvı, tendonlar ile pulleyler arasında hem bir sınır olarak hem de kayganlaştırıcı etkisiyle sürtünmeyi azaltmaktadır (312.). Tendon-pulley arayüzündeki sürtünme katsayısı yaklaşık olarak 0.04 olarak hesaplanmaktadır ki bu değer diartrodial bir eklem kıkırdağı arasındaki değerden daha fazladır (313). Yapılan in vivo çalışmalarda tendonların karpal tünel içerisindeki yer değiştirmeleri parmak fleksiyon ve ekstansiyonu sırasında sırasıyla 24-50 mm olarak bulunmuştur (314) . Median sinirin de yer değiştirmesi ölçülmüş ve kadavralarda 9-12 mm arası , (310) in vivo ölçümlerde ise el bileği ve dirsek hareketleri sırasında 11.0 ile 28.8 mm arası bulunmuştur (315, 316).

Fleksör tendon ve median sinir hem bağımsız hem de birbirleriyle bağlantılı şekilde tüm anatomik yönlerde hareket etmektedirler (proksimal-distal, radial-ulnar ve

volar-dorsal) (317). Fleksör tendonlar ve median sinir arasında değişik derecelerdeki farklı hareketler hem sinovyal doku (318) hem de median sinirde (308) gerilim ve mikro hasara yol açabilmektedir. Dahası KTS'li hastalarda subsinovyal bağ dokudaki makaslama modülüsü, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (281). Bu bulgu KTS'li hastaların karpal tünelineki sinovyal dokuda fibrozis gözlemlendiği gerçeğiyle örtüşmektedir.

Yapılan bir çalışmada tüm parmaklara uygulanan tendon kuvvetleri pinç aktivitesi sırasında in vivo olarak ölçülmüş ve ortalama uygulanan pinç kuvveti 3,5 kgf , maksimum güç ise 12.0 kgf bulunmuştur (319) . Parmakların aktif fleksiyonu sırasında fleksör digitorum profundus ve fleksör pollicis longus tendonları sırasıyla 6.4 ve 4.2 kgf'luk kuvvetlere maruz kalmaktadır (319). Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda da aynı ölçümler yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (320, 321). Bu değerler TCL kesildikten sonra ölçüldüğü için TCL'nin proksimalinde tendon kuvvetinin; TCL ile tendon arasında ilave bir sürtünme kuvveti oluşmasıyla daha da artmış olması muhtemeldir. Bu sürtünme kuvvetinin 2N' luk kuvvet uygulandığında 0.1 N civarında olduğu tahmin edilmektedir (322). Ayrıca fleksör tendonların aktif parmak hareketleri sırasında karpal tünel içerisinde volara doğru hareketlendikleri de bilinmektedir (323, 324). Fleksör tendonların bu hareketi, TCL ve tendonlar arasında bir kompresyon (veya tepki) kuvveti yaratmaktadır. Bir teorik modellemeye dayanılarak parmak hareketleri sırasında fleksör tendonlara uygulanan kuvvet miktarının neredeyse aynısı TCL'ye de uygulanmaktadır (325).

Tüm bu bulgular idiopatik KTS gelişiminde önemli rolleri olduğuna inanılan tendon ve etrafındaki sinovya da dejenerasyonun ve aşınmanın günlük aktiviteler sırasında olabileceğini destekler niteliktedir. Ancak, median siniri etkileyebilecek kadar dejenerasyonu; ne büyüklükte bir kuvvetin, sürtünmenin veya siklusun, hem sinovyal doku hem de tendonda yaratabileceği konusu henüz aydınlatılabilmemiş değildir. Sinovyal doku hasarı; uygulanan kuvvet, süre ve yüklenme oranı gibi fiziksel aktiviteye yakından bağlı faktörler tarafından meydana geliyor olabilir (215).

Kursa ve ark. (320) yaptıkları hassas ölçümlerde parmaklar statik durumdayken uygulanan izometrik pinç manevralarında tendon kuvvetlerinin yüklenme oranından

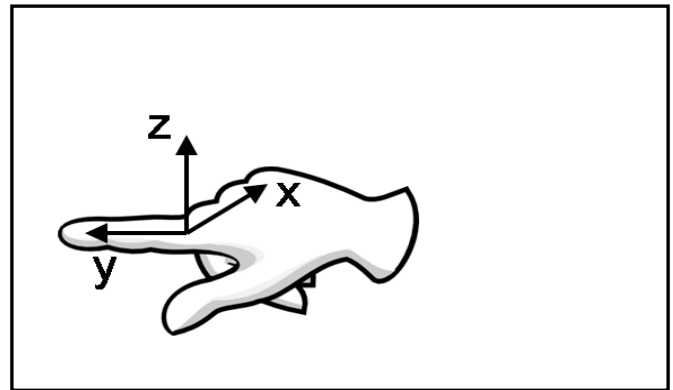
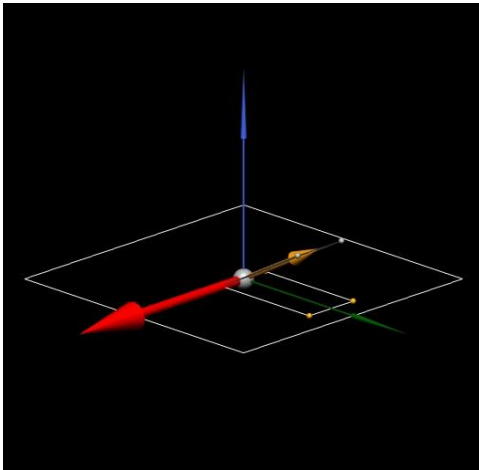
bağımsız olduklarını bulmuşlardır. Tüm bu bulgular, sonrasında idiopatik KTS gelişen fleksör tendinopatileri önleyen stratejilerin geliştirilmesine yardımcı olur.

Yoshii ve ark. (311) 2009 yılında yaptıkları çalışmada, 12 adet kadavra üzerinde floroskopi kullanarak karpal tüneli açmadan fleksör tendon, median sinir ve subsinovyal bağ dokusunun relatif hareketlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada araştırmacılar el bileğini eksternal fiksator ile önce nötral, ardından 60° fleksiyon ve 60° ekstansiyonda sabitleyerek tendon, median sinir ve subsinovyal bağ dokusunu metal markerlarla işaretlemiş ve bunların yer değiştirme oranlarını saptamışlardır. Önce orta parmak yüzeysel fleksör tendonun karpal tünel içindeki tam fleksiyon ekstansiyon sırasındaki yer değiştirme oranı saptanmış, sonrasında tetik mekanizması yardımıyla bu standart tendon hareketi uygulanarak, diğer dokuların; yani subsinovyal bağ dokusu ve median sinirin karpal tüneldeki yer değiştirme miktarı (mm) incelenmiştir. Buradaki amaç; KTS’de ortak gözlenen subsinovyal bağ dokusundaki fibrozisin nedeni olarak öne sürülen tendon, bağ dokusu ve median sinir arasında subsinovyal bağ dokusunun ne kadar makaslama kuvvetine maruz kaldığını saptamaktır. Tendon hareketleri sırasında karpal tünel içerisinde bağ dokusu ve median sinir birbirlerine değişik derecelerde hareket etmekte bu da bağ dokuda bir gerilime yani makaslama gücüne neden olmaktadır. Bu bilgiden hareketle her iki doku arasındaki uzama farkının; örneğin tendon ve subsinovyal doku arasındaki hareket miktarının farkını yine tendon hareket miktarına bölünmesiyle makaslama oranı denilen bir oran kullanılmaktadır.

Makaslama oranı : [tendon hareketi-subsinovyal doku hareketi/tendon hareketi x 100(%)]

Makaslama oranı değişik dokular arasındaki göreceli hareketlerin standardize edilmiş bir ölçüsüdür ancak geriliminin direkt bir ölçüsü değildir. Fakat, hareketi sağlayan kuvvetin, tendona uygulanmasından dolayı visseral sinovya ve sinir üzerindeki işaretlerin ancak araya giren subsinovyal bağ dokusunun çekmesiyle hareket edebileceği bilinmektedir. Subsinovyal bağ dokusunun tendon hareketi başlamadan önce ‘istirahat’ pozisyonunda olduğu varsayılacak olursa eğer, tendon hareketi ile sinir ve sinovya üzerindeki işaretlerin arasındaki fark subsinovyal bağ dokusundaki yer değiştirme miktarını yansıtmalıdır. Makaslama gerilimini ölçebilmek için subsinovyal bağ dokusundaki liflerin istirahat sırasındaki uzunlukları ve yönelimlerini bilmek gereklidir. Ama bu dokuların bütünlüğünü bozacağından bu makaslama oranı bir ölçü olarak

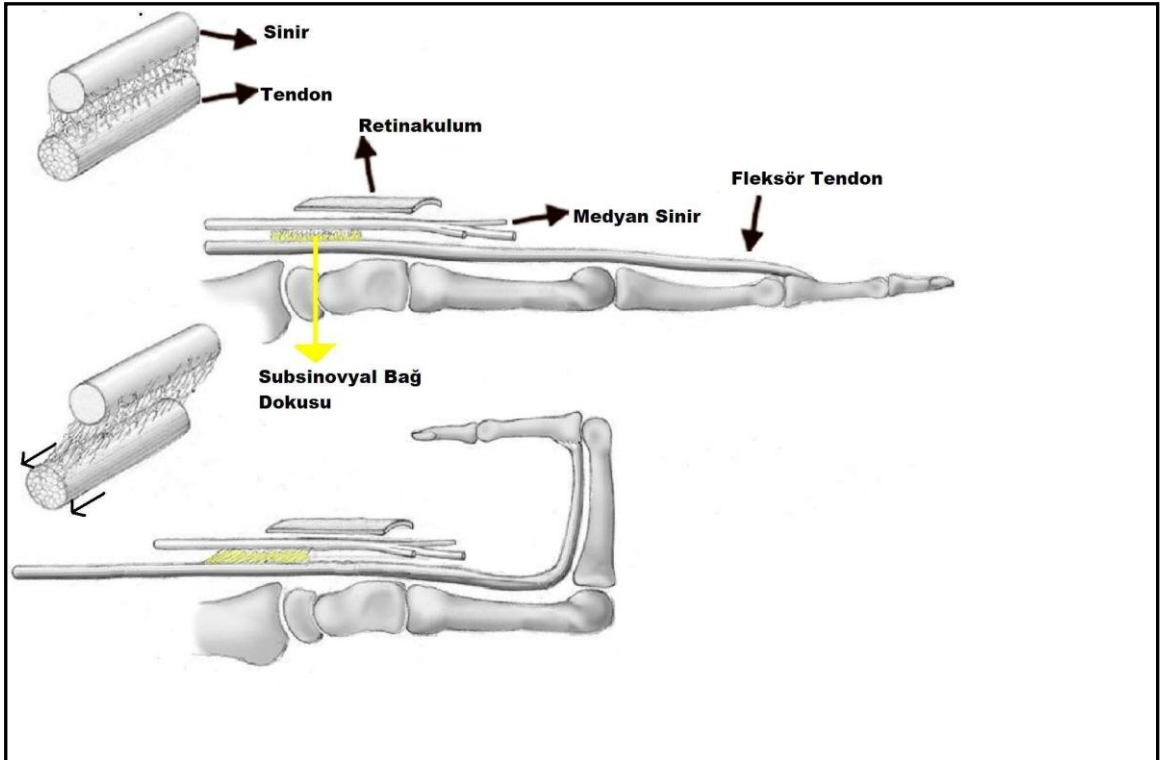
kullanılabilmektedir (311). Yoshii ve ark.'nın (311) yaptığı çalışmada tek parmak hareketi sırasında potansiyel makaslama gerilimi ve hareket modeli kadavralar üzerinde değişik el bileği pozisyonlarında, karpal tünel açılmadan veya açılarak araştırılmıştır. 60° el bileği ekstansiyonun hem tendon –bağ doku hem de tendon-sinir makaslama oranını maksimuma çıkardığı görülmüştür. Retinakulum sağlamken el bileği ekstansiyonu ile tendon hareketi artmakta, fleksiyona gittikçe azalmaktadır. Karpal tünelin açılmasının makaslama oranını fleksiyondayken azalttığı, ekstansiyondayken etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle el bileği ekstansiyonunun retinakulum olsun ya da olmasın, subsinovyal bağ dokusundaki makaslama gerilimini en yükseğe çıkardığı ve makaslama yaralanması olasılığını arttırdığı sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmanın kadavra üzerinde yapılması, sadece tek tendon hareketini değerlendirmesi ve tendon hareketinin tek hızda yapılmış olması gibi zayıf yönleri olmasına karşın makaslama oranının tek parmak hareketi sırasında el bileği hareketleri ile değişimi açısından önemi vardır. Tek parmak hareketi sırasında hem median sinir hem de subsinovyal bağ dokusunun belirli miktar tendon hareketi sırasındaki yer değiştirmeleri, yumruk hareketi sırasında olana göre daha azdır (318). Bu; tek parmak hareketi sırasında daha yüksek makaslama oranlarının olduğunu göstermektedir. Muhtemelen tek parmak hareketi sırasında bağ dokusunun hareketi, yapışık olduğu diğer hareketsiz tendonlar tarafından çekilerek engellenmektedir. Bu Zhao ve ark.'nın (322)



Şekil 12. Parmakların Hareket Aksları

daha önce belirttiği gibi tek bir tendonun hareketinin daha fazla güç uygulanarak yapılmasına yol açar. Bu çalışmada yapılan hareket analizi sonucunda el bileği

ekstansiyonda iken yapılan ve tendonun tam uzamasını sağlayan tek parmak hareketleri, (örneğin bir parmağı diğerleri tam ekstansiyodayken bükmek) subsinovyal bağ dokusunun gerilmesini maksimuma çıkarmakta, bu da makaslama yaralanması olasılığını arttırmaktadır. Bu bulgu daha önce yayınlanmış olan el bileği fleksiyonda iken tüm parmakların fleksiyonuyla makaslamanın maksimum olduğu bilgisine zıttır (318). Bu muhtemelen Y aks hareketlerindeki farklılığa bağlıdır. Tek bir parmak hareket ederken Y aksındaki hareket tüm parmakların beraber hareket etmesine oranla daha az olmaktadır (Şekil 12). Bu fleksör retinakulum bütünlüğünün tek parmak hareketi esnasındaki makaslama oranına etkisinin yumruk hareketi sırasındaki orana göre daha az olmasını açıklamaktadır. Fleksör retinakulumun Y aksındaki harekete etkisi sadece el bileği fleksiyonu sırasında olduğundan fleksör retinakulumun makaslama oranına etkisi el bileği fleksiyodayken daha fazla olmaktadır. Bu bilgiler el bileği fleksiyonu sırasında tendon, bağ dokusu ve sinirin retinakulumu anteriordan yaklaştığını, ekstansiyodayken dorsale uzaklaşarak temas etmediği düşünülürse mantıklıdır (311).



Şekil 13. Subsinoval Bağ dokusu, Median sinir ve Retinakulumun Karpal Tünelde Hareket

Osamura ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada subsinovyal bağ dokusunun mekanik davranışı araştırılmıştır. 10 adet idiopatik KTS'li hasta ile 10 adet kadavradan alınan subsinovyal bağ dokusu örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmada; KTS'li hastaların ortalama subsinovyal bağ dokusu kalınlığı, makaslama stresinin tepe noktası ve makaslama modülü (makaslama stresi/makaslama gerilimi) anlamlı olarak artmış bulunmuştur. KTS'li hastaların fibrotik subsinovyal bağ dokusunun hem düşük gerinimde hem de yüksek gerinimde normalden daha fazla makaslama kuvvetine maruz kaldığı bulunmuştur. Bunun pratikteki yansıması fibrotik subsinovyal bağ dokusunun düşük gerinimde bile hasarlanmaya yatkın olması, bunun sonucunda da hasarlanmanın artması ve bağ dokusunun sertliği attıkça tendon hareketi için artmış bir güç uygulanması gerektiği ve sonuçta hasarlanmayı daha da arttıran bir kısır döngü oluşmasıdır. Osamura ve ark. bulgularının ışığında Lluch ve ark.'nın önerdiği ve bazı yazarların da katıldığı (49, 103, 121) gibi KTS'nin subsinovyal bağ dokusunda bozulmuş geçirgenlik ve ödem oluşumunu takiben kanal içi basıncın artmasıyla tetiklenen makaslama yaralanması sonrası gelişen yanıtla oluştuğu varsayımını öne sürmüşlerdir. Özetlenecek olursa; karpal kanal içerisinde median sinir ve subsinovyal bağ dokusu birbirleriyle daha uyumlu hareket ederken tendonun bu dokulara göre kanal içerisinde daha hareketli olması, dokular arasında bir makaslama kuvveti oluşmasına neden olmaktadır (Şekil 13). Hipoteze göre sinoviyada oluşan geçirgenlikte bozulma ve ödem, karpal tüneldeki basıncı arttırmakta ve bağ dokusunun maruz kaldığı makaslama kuvvetini arttırmaktadır. Bu kuvvet de zamanla bağ dokusunda sürekli bir yaralanma-iyileşme döngüsü ve takiben fibrozise neden oluyor olabilir. Araştırmalardan elde edilen bulgular neticesinde öne sürülen bu hipotezin eksik kaldığı nokta ise sinovyanın bu geçirgenliğini bozan veya subsinovyal bağ dokusunun fibrozisine hangi biyolojik süreçlerin katkıda bulunduğudır.

2.2.Fibroblastlar ve mekanik

2.2.1.Fibroblastlar ve mekanik yükler

Mekanik yükler doku homeostazının sağlanmasında anahtar rol oynamaktadırlar. Vücuttaki bağ dokular sıklıkla mekanik yüklere maruz kaldıklarından ve yanıt olarak yapılarını, fonksiyonlarını değiştirdiklerinden ayrı bir öneme sahiptirler. Fibroblastlar mekano-transduksiyon mekanizmaları yoluyla en şiddetli mekanoyanıtı verebilen

hücrelerdir. Fibroblastlar mekanik sinyalleri bir çok biyolojik cevaba dönüştürürler; bunlar değişik genlerin ekspresyonu yoluyla olur ve bunların bir kısmı da ECM'den sorumlu olan genlerdir. Fibroblastlardaki gen ekspresyonunun sonucu olarak mekanik yükler bağ dokusu fiziyojisi ve patolojilerini etkilemektedir (326, 327). Fibroblastlar mekanik-duyarlı hücrelerin en önemli örnekleridir ve yüksek oranda heterojendirler. Şu anda fibroblastların subgruplarının tanınması için spesifik markerlar mevcut değildir.

Fibroblast terimi değişik bölgelerdeki bağ dokularında yer alan esas hücreleri anlatmaktadır. Bu hücreler tendon, ligaman ve derinin bağ dokusunda yer alabilmektedir. Fibroblastlar geleneksel olarak kollajen üreten ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin ana kaynağı olarak gösterilirler (328). Kollajenler dışında fibroblastlar ayrıca diğer ECM bileşenlerinin; proteoglikanlar, değişik büyüme faktörleri (TGF- β) ve sitokinlerin (örn. TNF- α) üretiminden de sorumludur (328). Ek olarak bu hücreler matriks yıkıcı enzimler olan MMP'leri de salgırlar. Bu yüzden fibroblastlar doku remodalizasyonu ve yara iyileşmesi ile bağ doku hastalıklarında ana rolü oynarlar. In vivo ortamda fibroblastlar ECM'de gömülü olarak bulunurlar ve gerilim, kompresyon ve makaslama streslerine maruz kalırlar, bu kuvvetlerin her biri de farklı olarak ECM bileşenlerinin hücrese gen ekspresyonunu etkilerler (329).

Gerilme, kompresyon ve makaslama kuvvetleri 3 temel mekanik yüklenme tipidir ve hücre mekanobiyolojisi çerçevesinde fiziksel kuvvetlerin uygulanmasıyla maruz kalınan gerilme ve esnemeler olarak tarif edilmektedirler. Bir fiziksel kuvvet birkaç yolla uygulanabilir; örneğin substrat (dokunun bulunduğu yüzey) gerilmesi, sıvı ya da havanın hareketi. Hücrelere üç tip farklı farklı mekanik yüklenme uygulanabilir (330). Yapılan biyomühendislik çalışmalarında kullanılan atomik kuvvet mikroskopisi ve manyetik torsiyon mikroskopisi bir hücrenin deformasyon derecesini ölçebilen lokal pohlardır ve hücrelerin yerel mekanik özelliklerini belirlemede kullanılırlar (331, 332).

Fibroblast popülasyonunun mekanobiyolojik yanıtlarını çalışmak için geçmişte bazı substrat germe metodları tanımlanmıştır (333, 334). İki-boyutlu germe ile yapılan çalışmalar hücreler üzerinde mekanik yüklerin etkileri hakkında birçok bilgi sağlamış olsa da hücrelerin in vivo ortamda ekstrasellüler matriks tarafından sarıldığı bir ortamı taklit edemezler. Bu yüzden üç boyutlu (3-D) kalıplar, kollajen jeller gibi in vivo ortam benzeri mikroçevrenin taklit edilerek morfoloji ve fenotiplerinin incelenmesi için kullanıma girmişlerdir (335, 336). En sık kullanılan 3-D kalıplar olan fibroblast-

populasyonlu kollajen jellerde (FPCGs) fibroblastlar ya bir kültür diskine yapışık ya da oratada sürüklenen halde bulunan 3 boyutlu bir kollajen tip I fibriller ağında gömülü olurlar (337, 338). Bu hücre kültürü ortamında, internal olarak üretilen tensil gerilime ilaveten eksternal mekanik yüklenmeler de uygulanabilir. Buna iyi bir örnek biyoartifisiyel biçimde tendon yapılarının 3-D kollajen jellerin bilgisayar kontrollü ortamda belli basınç ve mekanik gerilim altında doku mühendisliği yoluyla üretilmesidir (339).

2.2.2. Bağ dokuda mekanik yükler ile gen ekspresyonunun regülasyonu

Tüm memelilerin ekstrasellüler matriksleri koordineli şekilde sentez ve degradasyona uğrayarak dinamik yeniden yapılanma sürecinden geçerler ve bu yolla çevresel faktörlere, özellikle de mekanik kuvvetlere adapte olurlar (340). Yumuşak ve mineralize bağ dokusu, dokuya özel fonksiyonları sağlayan çeşitli ve değişken mekanik özellikler sergilerken, kuvvetlere hücre sel yanıtları da düzenlerler. Ekstrasellüler matriksi ilgilendiren yüksek prevalanslı bazı hastalıklarda (artrit, kalp yetmezliği ve periodontal hastalıklar) rol oynayan patolojik düzeydeki mekanik kuvvetler gen ekspresyonunun düzenini bozarak kemik, kıkırdak ve yumuşak dokunun fonksiyonunu bozarlar.

Memelilerde bağ dokusu hem organların yapısında bulunur hem de onları çevreler. Bağ dokusu hücreleri çevre doku ve organların bağlantı bölgeleri ve mekanik desteğini sağlayan ekstrasellüler matriksin sentezi ve idamesinden sorumludurlar. Yumuşak ve mineralize bir çevrede gömülü olan bu hücreler dokuya özel kimyasal sinyallere maruz kalırlar. Bunun dışında çeşitli mekanik kuvvetlere de maruz kalırlar. Solid dokularda hücreler mekanik kuvvetleri hissetip çok çeşitli şekillerde yanıt verebilirler. Buna örnek olarak endotelden geçebilen kan hücreleri verilebilir (341).

2.2.3. Bağ dokusu Ekstrasellüler Matriksin mekanik kuvvetlere yanıtı

Bağ dokularının ekstrasellüler matriksleri kollajen lifler ile fibronektinler, lamininler, glukozaminoglikanlar, tenascinler ve diğer glikoproteinlerin dahil olduğu fibriller ve globular proteinlerden oluşur. Mineralize bağ dokularda çok düzenli bir şekilde sıralanmış hidroksiapatit kristalleri değişik derecelerde sertlik değerleri yaratabilir. Örneğin kortikal kemik kıkırdaktan daha serttir. Tüm bağ dokuları için

kollajen; kalıp oluşturmada görevli en önemli proteindir ve aslında fibriller kollajen memelilerdeki en sık bulunan proteindir (342). Ayrıca yumuşak bağ dokularında kollajen fibriller, tensil kuvvetleri fibroblastlara ve uygun kollajen reseptörleri olan diğer hücre tiplerine aktarırlar (343).

Bağ dokularındaki proteinlerin yapısı ve dizilişlerine bağlı olarak ekstrasellüler matriks; kuvvetleri iletmek ve hücreleri çok çeşitli mekanik yüklenmelerden (gerilme, kompresyon, makaslama) korumak için adapte olur (344). Bağ dokular artmış yüklere maruz kaldıklarında bağ dokusu matriksinde artmış yeniden yapılanma oluşur (345) ve fibroblastlar ve osteoblastların artmış proliferasyonu görülür. Bu hücreler sırasıyla yumuşak ve mineralize bağ dokularındaki temel mezenkimal hücrelerdir. Mekanik kuvvetlere karşı duyarlılıkları ekstrasellüler matriksin bu kuvvetlerle indüklenen remodelizasyonunu sağlar. Ayrıca ekstrasellüler matriksin kendisinin de osteoblastlar ile fibroblastların morfoloji ve fonksiyonları üzerine etkileri vardır (538). Örnek olarak kollajen örgülerdeki hücre kültürü ortamı mekanik kuvvetlere maruz bırakıldığında değişik bir fibroblast fenotipi belirerek bağ dokusu matriks proteinlerinin sentezini arttırmakta ve matriks protein degradasyonunu inhibe etmektedir (347). Sonuç olarak mekanik yükler hücre kaderini, fenotipini ve davranışını etkilemektedir (330, 348, 349., 350).

Tendonlar ve ligamanlar gibi yoğun bağ dokusu içeriği olan dokular başlıca tensil yükler altındadırlar. In vivo ortamda tendonlar; tiplerine, lokalizasyonlarına ve buldukları canlı türüne göre değişik uzama kabiliyetleri sergilerler (351). İnsan el bileği pasif olarak gerildiğinde tendonların esnekliği % 5-6 lardayken kuşların ve tavşanların aşıl tendonları %14 ve %16 oranında uzayabilmektedir (352, 353, 354). Bu yüzden %10'luk bir uzama tendon fibroblastları için fizyolojik sınır dahilindedir. Tendon fibroblastlarının mekanik yüklenmeye yanıtları birkaç değişik faktöre bağlıdır. Bunlar yüklenmenin tipi (statil veya siklik, anaksiyel veya biaksiyel) , uzama miktarı, frekans ve süredir (355).

Mekano-duyarlı genler aslen iki büyük kategoriye ayrılabilir; ekstrasellüler matriksle ilgili olanlar ve inflamasyon ile ilişkili olanlar. İlk gruptaki genler kollajenler (I, III ve XII), MMP'ler (1, 3 ve 13), TIMP'ler (TIMP-2), TGF- β 1, tenascin-C, fibronektin, konnektin, sistatin ve kalmodulin'dir. İkinci grupta COX-2 ve mPGES-1

yer alır. Ayrıca TGF- β 1'in fibroblastlarda uzama ile indüklenen kollajen yapımındaki artışı sağladığı da gösterilmiştir (356).

Ligamanlar in vivo ortamda yüklenme altındadırlar. Örneğin ön çapraz bağ (ÖÇB) ve medial kollateral bağ (MKL) günlük normal aktiviteler sırasında %4-5'e, dışardan dize uygulanan yük durumunda ise yaklaşık %7.7'e kadar uzayabilmektedirler (357).

Yüklenmenin tipi ve şiddetine göre in vitro ortamda mekanik kuvvetler; ligament fibroblastlarının gen ekspresyonlarını ve kollajenler ile MMP'lerin sentezlenmelerini etkilemektedir. Siklik biaksiyel %5'lik gerilme, ÖÇB ve MKL fibroblastlarında kollajen tip I ve tip III mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır (358). Spesifik olarak %7.5'lik gerilme, yani fizyolojik sınırları zorlayan gerilme varlığında ÖÇB fibroblastları ağırlıklı olarak artmış kollajen tip I mRNA ekspresyonu gösterirken, MKL fibroblastları tip III kollajen mRNA ekspresyonu göstermiştir (358). Bu iki ligaman tipi arasındaki mekanik strese oluşan yanıtta gen ekspresyon farkı, aynı zamanda iyileşme potansiyelleri arasındaki farkı da açıklamaktadır. MKL ligamandaki iyileşmenin primer olarak yaradığı skar dokusunun köprüleşmesiyle ve esas olarak tip III kollajen içeriğiyle oluştuğu düşünülmektedir (359, 360). Dolayısıyla tip III kollajenin önceden salınımının artışı, yara iyileşmesinde ÖÇB'ye göre artmış bir avantaj sağlıyor olabilir, çünkü bütün ligamanlar skar iyileşme sırasında skar dokusunun köprüleşmesine ihtiyaç duyarlar ve skar dokusu kollajen tip III gibi minör kollajenlerin seviyesinde artma ile ilişkilidir (361). Kollajen tip III'ün ayrıca iyileşme sürecinde hızlı çapraz bağlantılar kurarak onarım bölgesinin stabilitesine çok önemli fayda sağladığı da gösterilmiştir (362).

Yapılan çalışmalarda insan ligamentum flavum hücreleri, siklik mekanik gerilmeye maruz bırakıldıklarında kollajen tip I, tip III ve tip V'in gen ekspresyonunun TGF- β 1 aracılıklı olarak arttığı; kollajen birikiminin artışıyla da ligamanda hipertrofi geliştiği düşünülmektedir (363).

Ligaman fibroblastlarındaki TGF- β 1 aracılıklı artmış kollajen sentezi daha önce gösterilmiştir (364, 365). TGF- β 1'in intrasellüler sinyal aktarımı serin/treonin kinazların Smad protein ailesinden Smad 2 ve 3'ü fosforillemesi ile başlayıp ilerlemektedir. Daha sonra Smad proteinleri oligomerize olarak hücre çekirdeğine ilerlemekte ve burada kollajen transkripsiyonunu direkt stimüle etmektedirler (366,

367). TGF- β 1'in prokollajen geni (COL1A2)'yi sellüler Smad proteinleri aracılıklı sinyal yoluyla arttırdığı gösterilmiştir (366, 368).

Fiziksel aktivite sırasında kadınların erkeklere göre daha fazla bağ dokusu yaralanması geçirdikleri gösterilmiştir (369, 370). Örneğin aynı fiziksel aktiviteye katıldıkları halde bayanlarda ön çapraz bağ yaralanmasının 6 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (371, 372). Östrojen reseptör aktivitesi estradiol tarafından regüle edilir (373). ve in vitro çalışmalar estradiolun ligamanlardaki kollajen oluşumu üzerine inhibe edici etkisi gösterilmiştir (374) bu nedenle mekanik yüklenmeye karşı oluşan tendon dokusu adaptasyonunun erkekler ve kadınlar arasında farklı olduğu da düşünülmektedir. Magnusson ve ark. (375) yaptıkları çalışmada kadınların menstruel siklusun erken foliküler fazında estradiol seviyesinin düşük olduğu dönemde artmış kollajen sentezine yatkın olduklarını bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada oral kontraseptif kullanan ve kullanmayan genç kadınlardaki kollajen sentezi karşılaştırılmış ve oral kontraseptif kullanmayan ve foliküler fazda estradiolu azalan kadınların tendonlarının yüklenmeye artmış kollajen yanıtı verdikleri saptanmıştır. Diğer bir çalışmada ise post menopozal kadınların daha az yük vermelerine rağmen genç erkeklere göre artmış tendon çapına sahip oldukları gösterilmiştir (376). Tüm bu bulgular estradiolun egzersize yanıtta kollajen sentezini azalttığını göstermektedir. Yani fibroblastların mekanik uyarılara yanıtlarında cinsiyete ve hormon seviyelerine göre farklılıklar bulunduğu açıktır. Bu bilgiye dayanarak, eğer idiopatik karpal tünel sendromunda süreci başlatan faktörün subsinovyal bağ dokuda gelişen fibrozis ve kollajen birikimi olduğu hipotezi düşünülecek olursa hastalığın perimenopozal ve postmenopozal bayanlarda artış yapmasının da azalan estradiol seviyeleri ve sonrasında fibroblastlardaki artmış mekanik yanıt ile kollajen sentezi olduğunu düşünmek mantıklıdır. Hatta bir çalışmada cerrahi sonrası erken menopoza giren genç bayan popülasyonunda kendi yaşlarına göre artmış KTS insidansı gösterilmiştir (%31) (377). Karpal tünel sendromuna estradiolun bu etkisi diğer bulgularla da desteklenebilir. Örneğin onkolojide göğüs kanserinde kullanılan bir tedavi ajanı olan aromataz inhibitörleri periferik dokuda androjen estradiol dönüşümünü bloke etmekte yani estradiol seviyesini azaltmaktadır. Aromataz inhibitörlerinin de tedavi sırasında ve sonrasında KTS oranını arttırdığı bir çok çalışmada gösterilmiştir (378, 379, 380). Yapılan kapsamlı bir diğer çalışmada aromataz inhibitörleri ile tedavi edilen 3092 kişi ile sentetik bir antiöstrojen olan

tamoksifenle tedavi edilen 3094 kişi karşılaştırılmış ve yine aromotaz nhibitörlerinin KTS oranını arttırdığı fakat tamoksifenin beklenmedik şekilde KTS'yi azalttığı bulunmuştur. Aslında tamoksifenin bu etkisi daha önce yine bir fibrotik süreç sonucunda gelişen dupuytren kontraktüründe gözlenmiş ve bu östrojen reseptör modulatörünün aynı zamanda TGF- β salınımını azaltarak fibroblastların fonksiyonunu da etkilediği gösterilmiştir (381). Tamoksifenin bu antifibrotik etkinliği retroperitoneal fibrozis ve desmoid tümörlerde de gösterilmiştir (382). Tamoksifenin normal dermal ve keloid fibroblastların proliferasyonunu azaltmanın yanında keloid fibroblastlardaki kollajen sentezini azalttığı da gösterilmiştir (383, 384). Toesca ve ark.'nın (385) 2007 yılında yaptıkları çalışmada karpal tüneldeki fibroblastların östrojen reseptörleri eksprese ettiği, bu oranın 55-70 yaş civarı maksimuma çıkarak sonra azaldığı düşünülürse KTS'de de tamoksifen etkinliğinin araştırılması mantıklı görünmektedir.

2.2.4.Fibroblastlarda sellüler mekanotransdüksiyon

Mekanik yüklenmeyle indüklenen gen çeşitleri ikiye ayrılmaktadır. Bunlar erken yanıt genleri (c-fos,c-myc) ve geç yanıt genleridir (kollajenler) (386). C-fos ve transkripsiyon faktörü NF-KB gibi acil erken yanıt genlerinin aktivasyonu ve transportasyonu mekanik yüklere verilen iki ayrı primer yanıt olarak düşünülmektedir (387, 388, 389). Early growth factor-1 (EGR-1) gibi nükleer faktörlerin transkripsiyonu ve sentezi mekanik yüklere sekonder yanıtlar olarak düşünülmektedir (390, 391). Son olarak mekanik yükler tarafından başta TGF- β olmak üzere büyüme faktörlerinin salınmasının arttırılması yoluyla mekanoduyarlı genlerin transkripsiyonunun regüle edildiği gösterilmiştir (388, 392).

Mekanik stres TGF- β ' nın salınımı hem direkt olarak (393) hem de EGR-1 aktivasyonu aracılığı (391) ile gen transkripsiyonunu çoğaltarak arttırmaktadır.

Bağ dokusu fibroblastları, hücre-matriks adezyonlarını ekstrasellüler matriksin mekanik özelliklerindeki değişiklikleri anlamak için fonksiyonel birimler olarak kullanılmaktadırlar (394). Bu nedenle fibroblastlardaki muhtemel mekanizma, adezyon molekülleri ve sitoskeletal bileşenler aracılığı ile mekanotransdüksiyon olarak görünmektedir. Fibroblastlar ekstrasellüler matrikse aktin hücresel iskelet bileşenleri ve ECM'deki integrinler arasındaki bağ ile bağlanırlar. Integrinler biyokimyasal sinyalleri indükleyerek gen ekspresyonunu regüle eden reseptörler olarak görülmektedir (395,

396). İntegrinlerin ekstrasellüler parçaları fibronektin ve kollajen gibi ECM proteinlerine bağlanır ve onların reseptörü gibi fonksiyon görürler. İndirekt mekanosensör rollerinin yanı sıra integrinler hücre iskeletini ECM' e fiziksel olarak bağlayarak mekanik yükleri ECM'den direkt hücreye aktarırlar (397). İntegrinlerin sitoplazmik bölümleri sitoskelatal proteinler (örn. paxillin, talin ve vinkulin) ve fokal adezyon bölgelerindeki sinyal molekülleri ile (örn. FAK ve c-Src) etkileşim içindedir (397, 398).

Fokal adezyonlar (FA) aktin hücre iskeleti ile beraber fibroblastlarda mekanosensör olarak görev yaparlar (399). FA'lar aktin filamantleri gibi gerilim lifleri için yapışma yeri oldukları gibi mekanotransduksiyon bölgesi olarak da görev yaparlar (400). Aktin hücre iskeleti ve myozin II fokal adezyon oluşumunun temel parçalarıdır ve intakt bir aktin hücre iskeleti etkili bir transdüksiyon için gereklidir (401).

2.3.Fibrozis

2.3.1. Fibrozis tanımı

Vücutta fibrozis, fizyolojik onarım mekanizmalarını tetikleyen inflamatuvar yanıt ve bağ dokusu tamiri gibi faktörler tarafından başlatılmaktadır. Normal yara iyileşmesi ve tamir mekanizmaları bozulduğunda ya da kontrol dışına çıktığında fibrozis oluşmakta ve ilerlemektedir (402). Fibrozisin ortak öğeleri, ECM'nin aşırı sekresyonu ve uygunsuz yeniden yapılanmasıdır ve ağırlıklı olarak fibröz kollajen sentezidir. Bu kötü etkilerden sorumlu en sık sorumlu tutulan hücre miyofibroblasttır. Miyofibroblast ECM sentezleyen fibroblastik özelliklere ve düz kas hücrelerinin sitoskeletal karakteristiklerine sahip bir fenotiptir (403). Yaralanma sonrası fibrotik doku oluşumu deri (404), kalp (405), damar sistemi (406), karaciğer (407), akciğer (408) ve böbrek (409) gibi neredeyse tüm organları etkileyebilir. Kanser hücreleri bu skar benzeri bağ dokusunun oluşumunu stimüle eder ve tümör gelişimi için bu kompleks ortamı ele geçirirler (410) . Miyofibroblast aktivitesinin amacı aslında hasarlanan dokulardaki mekanik bütünlüğünün çabuk sağlanması amacıyla skar oluşumudur. Ancak skar dokusu rejenerasyon yerine tamir amacı taşıdığı için organ fonksiyonunu düzeltmez. Hatta skar dokusu geride kalan sağlam hücre ve dokuları sıkıştırmakta ve yok etmektedir. Bu yok edici etkinin bir kısmı da farklı bir mekanik ve kimsayasal mikroortamın yaratılarak sağlıklı hücrelerin fibrotik ve/veya disfonksiyonel hücrelere dönüşmesidir.

Fibrotik skarların bir önemli özelliği de; non fibrotik organların uyumlu doku yapısına oranla “sertliği” nin çok daha fazla olmasıdır (411). Skar dokusunun bu önemli mekanik özelliği bazı patolojilere adını vermektedir; bağ dokusu hastalığı, skleroderma, sistemik sklerozis (Ssc) ve damarların ateroskleroza. “Skleroz” Yunanca’da sert manasına gelmektedir. Doku kompliyansı veya elastisitenin fiziksel ölçüsü Young modulusu E (Pascal [Pa] birimi ile) olarak ifade edilmektedir ve belirli bir maddenin şekil değiştirmesi, burkulması için birim alan başına gereken kuvveti (stres) anlatır. Young modulusu (katsayısı) yüksek maddeleri bükmek için daha çok kuvvet gerekmektedir. Normal kalp kası, vasküler düz kas ve iskelet kasının Young modulusları yaklaşık 10 kPa’dır. Makroskopik olarak daha yumuşak olan karaciğer, yağ ve beyin ise daha düşük Young modulusuna (0.1 ile 1 kPa arası) sahiptir. Aksine fibrotik dokular daha serttir ve Young modulusları 20 ile 100 kPa arasında değişir ve bu değer kollajenden yoğun bir tendona yakındır. Young modulusu E yüklenme yönündeki stresin bükülmeye oranıyla bulunur. Buna benzer bir başka katsayı ise makaslama yönündeki kuvvetin makaslama yönündeki deformasyona oranı olan makaslama katsayısıdır (411).

$$\text{Makaslama Katsayısı,(G)} = \frac{(F/A)}{(D/L)}$$

F/A=birim alana düşen makaslama gücü (makaslama stresi)

D/L=bükülme miktarı (makaslama deformasyonu)

Osamura ve ark.’nın (281) idiopatik KTS hastaları ile kadavralardan aldıkları kontrol dokularını karşılaştırdıkları bir çalışmada subsinovyal bağ dokudaki fibrozis nedeni ile hasta grubunun makaslama katsayısı, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bunun dışında normal subsinovyal bağ dokusunun fizyolojik sınırlardaki makaslama gerilimine karşı dayanıksız olduğunu ancak hasta dokularının ise çok yüksek gerilimin yanı sıra çok düşük makaslama gerilimine karşı da dayanıksız olduğunu belirtmişlerdir. Osamura ve ark. bu bulgulara dayanarak daha önceki yazarların belirttiği; idiopatik KTS’nin subsinovyal bağ dokusundaki makaslama stresinin yarattığı hasar sonrası oluşan tenosinovyal geçirgenliğin bozulması ile gelişen karpal tünel içindeki basınç artışının bir sonucu olduğu hipotezini desteklemiştir (49, 121). Burada dikkat edilmesi gereken nokta fibrozisle sertliği artan subsinovyal bağ

dokusunun düşük makaslama bükülmelerinde hasara daha açık hale gelmesi ve artan sertlik nedeniyle tendon hareketleri için daha çok kuvvet gereksinimi doğması, bunun yine bağ dokuda hasara neden olan bir kısır döngü meydana getirmesidir.

2.3.2. Miyofibroblastlar

Miyofibroblastlar ilk kez açık yaranın granülasyon dokusunda düz kas hücresi ile fibroblast arasında ara formda bir hücre olarak tanımlanmış, daha sonra özellikle hem mekanik kuvvetin gerektiği normal dokuda hem de hipertrofik skar, fibromatoz ve fibrokontraktif hastalıklarda görülen patolojik dokularda gözlenmişlerdir (412). İster mekanik stres, ister sitokinlerin aktivasyonu yoluyla olsun mezenkimal orijine sahip hücreler miyofibroblastlara farklılaşıp doku tamiri ve remodalizasyonunu kollajen salgılayarak ve ECM'yi kontrakte ederek sağlamaktadırlar (413). Miyofibroblast fenotipinin kazanılmasının genelde 'farklılaşma' olarak adlandırılması gerçeğine rağmen bu hücreyi öncül hücresinden daha az farklı yani primitif olarak değerlendirmek daha doğru bir yaklaşımdır. 'Primitif' kelimesinin buradaki anlamı erken evreye ait şeklinde açıklanabilir. Miyofibroblastların belirleyici, tipik özellikleri sentezledikleri α düz kas aktin (α -SMA) ve fibronektin (FN)'dir. Filogenetik olarak ve embriyogenez sırasında α -SMA. en erken eksprese olan kas aktinleridir. Örneğin kalp gelişimi sırasında kardiyomyositler ilk başta α -SMA eksprese ederler ve sonrasında α -iskelet kası aktini, en son da erişkin kalp kasında olan α -kardiyak aktin sentezlenmektedir (414). Benzer şekilde fibronektinin ED-A FN (fibronektin bağlı varyant ektodomaini) varyantı da normalde embriyonik gelişimde tipik olarak artarken, çoğu erişkin dokuda azalmakta ve daha sonra miyofibroblast gelişimi sırasında görülmektedir (415, 416). Ayrıca fonksiyonel açıdan bakıldığında miyofibroblastlar aslında kötü işçilerdir. Çünkü defektleri onarıp dokunun mekanik bütünlüğünü sağlarlar ancak hiçbir zaman dokunun gerçek rejenerasyonunu sağlayamazlar. Ortaya çıkan kollajenöz ve sert skar dokusu doku fonksiyonunu azaltır, hatta miyofibroblast aktivitesi fibrozisteki gibi kalıcı olursa organda yetmezliğe bile yol açabilir (411). Tüm bu özellikler miyofibroblastları mekanobiyolojik çalışmalar açısından ilgi çekici yapmaktadır: miyofibroblastlar; 1) fizyolojik ve patolojik süreçlerle yakından alakalıdır 2) mekanik olarak aktiftir ve dokunun tüm mekaniğinin bozulmasına neden olabilir 3) mekanosensitifdir ve mekanik olarak uyarılabilir 4) miyofibroblastların sahip olduğu özellikler temel mekanik

prensip ve yolakların çalışılmasına imkan tanır (417). Bir çok çalışma sonucunda bu hücrenin bazı ayırt edici morfolojik özellikleri tanımlanmıştır. Miyofibroblastların kontraktil yapıları gerilim lifleri tarafından oluşturulmakta ve bu gerilim liflerinin yapısında da tipik olarak düz kas hücrelerinde bulunan α SMA bulunmaktadır (418). Miyofibroblastların deneysel ve klinik çalışmalarda diğer düz kas kontraktil proteinlerini de içerdikleri (SM-myozin ağır zincirler veya desmin) gösterilmiş ancak α -SMA'nın miyofibroblastik fenotip için en güvenilir marker olduğu kabul edilmiştir (413). Protomiyofibroblastlara , yani stres lifleri sadece β ve γ aktin içeren miyofibroblasttan önceki hücre formlarına dönüşümün nasıl gerçekleştiği tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen; protomiyofibroblasttan miyofibroblast dönüşümünde inflamatuvar hücreler ve fibroblastların bir ürünü olan TGF- β 1'in en önemli rolü oynadığı gösterilmiş ve kabul edilmiştir (419). TGF- β 1'in aktivasyonunda ise hem ekstrasellüler matriks proteinleri hem de mekanik kuvvetler etkili olabilmektedirler. TGF- β 1 aktivasyonu bir sonraki bölümde ayrıntılı anlatılacaktır (346, 420). Miyofibroblast, bağ dokunun yeniden yapılanması için yara iyileşmesi ve fibrozis gelişiminde anahtar rol oynayan hücredir. Bu bağlamda miyofibroblastlar fibrotik hastalıklara yönelik geliştirilen tedavilerde önemli bir hedefdir (412).

Sert fibrotik skarlar sağlam dokunun spesifik mekanik özelliklerine dayanan fonksiyonları engellemeyi yanı sıra çevredeki diğer normal hücrelerin de fenotiplerini etkileyerek fibrozisin ilerlemesini arttırmaktadırlar. Fibrotik deride diğer fibrotik dokularda olduğu gibi bağ dokusu fibroblastları kontraktil stres lifleri oluşturarak ve α -SMA eksprese ederek düz kas hücresi özelliklerini kazanırlar. Bu moleküler ve yapısal özellikler, hücrenin kontraktil aktivitesi ile beraber miyofibroblast fenotipinin ayırıcı özellikleridir (403). Örneğin hastalanmış karaciğerde lokal hepatik stellat hücreler ve portal fibroblastlar miyofibroblastlara dönüşmektedirler (407).

In vivo olarak kompleks fibrotik doku ortamından kaynaklanan mekanik ve kimyasal ipuçlarını ayırt etmek zordur. Ancak son 10 yılda sertlikleri ayarlanabilen yeni kültür materyellerinin gelişmesiyle hücrelerin belirli substratların mekanik özelliklerini nasıl hissettikleri ve tepki verdiklerini anlamada büyük gelişmeler sağlanmıştır. Değişik hücrelerin kendi orijinal dokularının sertliğine yakın kültür substrat sertliğini tercih ettiği ortak bir kanıdır. Örneğin nöron hücreleri en iyi beyin dokusuna benzer yumuşaklıkta olan poliakrilamid hidrojellerde büyümektedir (421). Kas prekürsör

hücrelerinin fonksiyonel kas liflerine dönüşümü kas sertliğine sahip hidrojellerde olmaktadır (422). Aslında kültür substratının sertliği veya yumuşaklığı tek başına; dokuların sertliği taklit edildiği zaman mezenkimal kök hücrelerin belirli şekilde farklılaşmasını sağlamak için yeterlidir (423). Örneğin beyin dokusuna benzer yumuşaklıktaki jellerde ortalama 1kPa 'lık bir esneklik katsayısında kök hücreleri erken nörojenik markerlar sentezlemektedirler. "Kas dokusuna benzer sertliği" olan substratlarda yaklaşık 11 kPa'lık bir değerde erken miyojenik faktörlerin, "kemiğe benzer sertlikte" 34 kPa ve üzerinde osteojenik farklılaşmanın indüklendiği görülmektedir (423). Diğer bir deyişle yetişkin bir organizmadaki hücreler 'mekanik bir denge' içinde yaşamlarını sürdürmektedirler ve fenotiplerinin belirlenmesinde mekanik etkilerin hayati öneme sahip olması ile ilgili bir çok çalışma mevcuttur (349, 424).

Miyofibroblastlar ve onların öncül hücreleri mekanik açıdan duyarlı olup belli bir dereceye kadar fenotip olarak esnektirler. Lokal fibroblastların miyofibroblastların en önemli kaynağı olduğu düşünülmektedir. Ancak dokunun çeşidi veya mikroçevrenin durumuna bağlı olarak başka prekürsör hücreler de miyofibroblastlara dönüşebilmektedir. Bunlara örnek olarak kondrositler, osteoblastlar, karaciğer stellat hücreler, düz kas hücreleri, perisitler, fibrositler, mezenşimal kök hücreler, epitelyum hücreleri ve muhtemelen astrositler örnek olarak verilebilir (425). Miyofibroblastların profibrotik bir stimulus ile farklılaşması mekanik açıdan gergin bir substrata gereksinim duymaktadır (411). Arora ve ark.'nın (426) yapmış oldukları çok önemli bir çalışmada değişik mekanik gerilimlere sahip kollajen hücre kültürü ortamında TGF- β 'nın, sadece mekanik açıdan 'gergin' hücre kültürü ortamında fibroblastlardaki miyofibroblast markerı olan α -SMA 'yı arttırdığı görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda ise α -SMA stres liflerinin oluşması için gereken ekstrasellüler matriks sertliğinin eşik değerinin 16kPa olduğu, bunun da silikon yüzeylerde kültürü yapılan skar dokusunun esneklik katsayı (Young modülü) değerine yakın olduğu görülmüştür (427). Diğer bir örnek de hepatik stellat hücrelerinin uygun büyüme koşullarında α -SMA pozitif miyofibroblastlara dönüşebilmesi için yaklaşık olarak 15 kPa'lık bir ekstrasellüler matriks gerilimine ihtiyaç duymasındır (428). Her iki deneyde de aktif TGF- β 'nın güçlü fibrojenik stimulusu olsa bile yumuşak bir ECM ortamında miyofibroblast farklılaşmasını arttırmadığı görülmüştür.

Normal yara iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar göstermiştir ki; özellikle ECM 'den kaynaklanan mekanik stres, miyofibroblastların in vivo ortamda gelişimi ve kaderini etkilemektedir (429). α -SMA'nın gerilim liflerinde eksprese olabilmesi için in vivo ekstrasellüler matriks sertliğinin eşik değerinin fare granülasyon dokusundaki eşik değeri 20kPa olarak saptanmıştır (427). Halbuki α -SMA negatif gerilim liflerinin oluşabilmesi için çok daha az bir gerilim, ortalama 3-6 kPa arası yeterli olmaktadır (421). Farelerde yara kenarlarının deneysel olarak splintlenerek engellenmesi (430) ve insanda yanık skar dokusunun gerilmesi (431) normal iyileşen yaraya göre daha fazla α -SMA ekspresyonuna neden olmakta, bu etkilerin kalkması ise α -SMA'da azalmaya yol açmaktadır (430). Ekstrasellüler matriks gerilimi sadece miyofibroblast farklılaşma düzeyini etkilemekle kalmamakta aynı zamanda yara granülasyon dokusundaki hayatta kalım sürelerini de uzatarak hipertrofik skar oluşumunu arttırmaktadır (432).

Görünüşe bakılırsa dokulara etki eden kuvvet, miyofibroblast farklılaşması ve fonksiyonunu birkaç basamakta etkilemektedir. Öncelikli olarak α -SMA yalnızca belirgin mekanik yük altındaki gerilim liflerinde yoğunlaşmaktadır, böylelikle miyofibroblast kasılma fonksiyonunun hızlı kontrolünü sağlamaktadır (427, 433). İkinci olarak miyofibroblastlara kuvvet uygulanması transkripsiyonel ko-aktivatör olan myocardin-ilişkili transkripsiyon faktör A'nın nükleer translokasyonu ile α -SMA promoter genini aktive ederek kinaz sinyal kaskadı yardımıyla aktinin artmış polimerizasyonunu sağlamaktadır (434). Üçüncü olarak miyofibroblastların kendileri tarafından üretilen kuvvet de sert bir ekstrasellüler matriks oluşturarak önemli bir profibrotik sitokin olan TGF- β 1 oluşumunu aktive etmektedir.

α -SMA'nın miyofibroblastlar tarafından güç üretiminde rol oynadığı hem in vitro olarak fleksibl substratlar veya yüzen veya bağlı kollajen fibroblast kültür ortamında, hem de in vivo farelerde deneysel olarak yara iyileşmesi sırasında gösterilmiştir (430, 435).

Miyofibroblast tanımlaması kontraktıl fonksiyonunu vurgulaması açısından iyi seçilmiş bir isimdir. Miyofibroblastlar düz kasların (myo-) yapısal ve fonksiyonel özelliklerini kontraktıl aktin/myozin içeren stres lifleri oluşturarak, fibroblastların özelliklerini ise sentez fonksiyonu artmış bir endoplazmik retikulumu sahip olarak birleştirirler (436). Kontraktıl hücre iskeleti fibroblastların özelliği olmadığı için proto-miyofibroblast terimi stres lifi içeren ama α -SMA negatif fibroblastlar için

kullanılmaktadır. Bu ayırım sadece bir isim farklılığı değildir, çünkü her iki fenotip in vivo ve in vitro olarak değişik fonksiyonları yapmak için beraber bulunabilir. Örnek olarak farelerdeki deneylerde açık yaranın oluşmasından 6 gün sonra yara kenarlarında proto-miyofibroblastlar gösterilmiştir. Bu hücrelerin ilk kollajen demetlerini oluşturarak ECM 'yi ufak miktarda ürettikleri traksiyon kuvvetiyle şekillendirdikleri gözlenmiştir (430).

Mekanik; miyofibroblast farklılaşması ve fonksiyonunu belirlemede öncül rol oynamaktadır. Miyofibroblast aktivitesinin temel prensibi doku entegrasyonu ve mekaniğinin en hızlı şekilde sağlanması ECM'nin sentezlenmesi ve organize edilmesidir. Bu süreç ECM' den alınan mekanik feedback yoluyla sağlanmaktadır. İn vitro çalışmalarda yumuşak poliakrilamid ve kollajen jel kültürü ortamında fibroblastlar tarafından gerilim lifi oluşumu suprese edilmiş durumdadır. Gerilim lifleri olmayan fibroblastlar ECM ile çok küçük ve immatur adezyon bölgeleri oluştururlar (fokal kompleks, başlangıç adezyon) (437). Protomiyofibroblast fenotipi ise yaklaşık 3000 Pa'lık bir esneklik katsayısı olan daha sert kültür ortamında görülmekte ve bu hücreler α -SMA negatif stres lifleri ile gelişmiş adezyon yüzeyleri oluşturmaktadır (FA) (438). Farede 7 günlük yara granülasyon dokusunda, yaklaşık 18000 Pa'lık bir sertlikte hücrelerin ağırlıklı olarak protomiyofibroblastlar olduğu gözlenmiştir. Miyofibroblast farklılaşmasının başlaması için 20.000 Pa veya daha yüksek bir Young modülüsü gerekmektedir. Bu ortamda α -SMA içeren stres lifleri ECM ile büyük aşırı gelişmiş adezyon bölgeleri oluşturur (FA) (427). İn vitro çalışmalarda miyofibroblast farklılaşması için eşik değerinin 25.000- 50000 Pa arası olduğu gösterilmiştir (439)

α -SMA proteini sentezleyen hücreler örneğin miyofibroblastlar, protomiyofibroblastlara göre diğer kontraktıl proteinlerde değişim olmaksızın güçlü bir kasılma potansiyeli sergilerler. Diğer bir önemli nokta ise miyofibroblastlar tarafından üretilen izometrik gerilimin klasik düz kas hücreleri tarafından üretilen geri dönüşlü kasılmadan farklı olmasıdır. Düz kas hücrelerinin kasılması Ca ++ bağımlı ve geri dönüşlü olmasına karşın miyofibroblast tarafından yaratılan gerilim gücü geri dönüşsüz ve Rho/Rho kinaz-aracılıklı myozin fosfotaz inhibisyonu yolu ile olmaktadır (440, 441). Miyofibroblast farklılaşmasının geri dönüşümlü olup olmadığı sorusu özellikle miyofibroblastların rol oynadığı hastalıkların tedavisinde yeni tedavi stratejileri gelişimi açısından önemlidir. Yara iyileşmesinden sonra granülasyon dokusundaki

fibroblastların istirahat durumunda, iyileşmenin kontraktıl evresinde mevcut olan mikrofilaman demetlerinden yoksun, non-kontraktıl bir duruma dönüştüğü varsayılabılır. Fakat şu ana kadar in vitro ortamda miyofibroblast fenotipinin geri dönüşebildiği mümkün gözükse de bu durum in vivo ortamda net olarak gösterilememiştir. Ayrıca geride kalan fibroblastların miyofibroblast fenotipine dönüşmeyen veya dönüşmeyen bir subpopulasyon olup miyofibroblastik fenotipe dönüşen hücrelerin de rezolüsyon evresinde apoptozise giderek yok oldukları düşüncesi de mantıklıdır. Miyofibroblastların yara iyileşmesi sırasında epitelizasyon tamamlandıktan sonra apoptozise gittikleri gösterilmiş olsa da bu fenomenin nasıl regüle edildiği halen açıklığa kavuşmamıştır. Her iki durumda da bu hücreler görevlerini tamamladıktan sonra eğer fibroproliferatif bir patoloji söz konusu değilse ortamdan kaybolmaktadırlar (412).

Günümüzde normal derideki yara ve hipertrofik skar miyofibroblastlarının, apoptotik indükleyicilere verdikleri farklı yanıtlar gösterilmiş ve miyofibroblastların rezolüsyon evresinde kaybolmasını engelleyen apoptozis ve gelişme defektlerinin patolojik skar oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir (442). Başka bir deyişle amacını tamamlayan miyofibroblastlar apoptozise uğramazsa patolojik skarlaşma meydana gelmektedir.

Fibroblastların embriyonik gelişim sırasında organ şeklini belirlemedeki rolü yıllarca tartışılmış ve günümüzde çok daha fazla kabul görmektedir (443). Bu morfojenetik sürecin en akla yatkın mekanizması ECM remodelizasyonu ve sonucunda epitelyal mimarinin şekillenmesidir. Miyofibroblastlar üzerindeki çalışmalar bu olanağın erişkin dokularına da yayılarak bu etkinin olası mekanizmaları üzerinde yeni stratejiler geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bağ dokusunun uygun bir şekilde oluşturulması, uygun tensil güce ulaşılması ile mümkün olmaktadır. α -SMA eksprese eden miyofibroblastlar, sadece kontraksiyon yapmakla kalmayıp aynı zamanda ECM komponentlerini ve matriks proteazlarını da yüksek miktarda sentezlemektedirler. Miyofibroblastların ortamdaki uzamış mevcudiyeti, aşırı skarlanma ve organda fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Bu nedenle miyofibroblast ve onu çevreleyen ECM bağ dokusunun etkileşimi bağ dokusunun mekanik özelliklerinin nihai durumunun belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır (346).

İlginç olarak karaciğer miyofibroblastları tarafından artmış matriks protein senteziyle karakterize bir durum olan karaciğer sirozunun daha önce geri-dönüşsüz olduğu düşünülse de tip I kollajen ve TIMP mRNA sentezinin azaltılması, MMP enzim aktivasyonu ile artmış miyofibroblast apoptozisi sağlanarak sürece müdahale edilebilmektedir (444).

Birçok organ ve dokuda fibroblastik hücrelerin değişik subpopulasyonları miyofibroblastik fenotip kazanabilir (örn.karaciğer stellat hücreleri ve portal fibroblastlar). Şematik bir biçimde α -SMA eksprese edebilen hücre grubunu fibroblastik hücreler ve perisit-benzeri hücreler (hepatik stellat hücreleri veya glomeruler mezenjiyal hücreler) olarak ayırabiliriz. Perisit benzeri hücreler α -SMA ekspresyonunu; örneğin kan basıncındaki değişimlere göre ayarlayabilir iken fibroblastlarda bu değişim daha çok geri dönüşsüz bir fenotip gibi görünmektedir. Değişik organlarda fibroblastlar organ içerisindeki buldukları yere göre heterojen bir populasyon sergilemektedirler (445, 446).

2.3.3.TGF- β aktivasyonu

Eğer miyofibroblastlar sert fibrotik dokunun oluşumu için gerekliyse ve sert ekstrasellüler matriks, miyofibroblast farklılaşması için önemliyse ilk hangisi olmaktadır? Bu sorunun yanıtı; yakın zamanda keşfedilen dokudaki latent TGF- β 1'in mekanik aktivasyonudur (447). Bu büyüme faktörünün ekstrasellüler matriksteki depolardan mekanik olarak serbestleşmesi, hücreye etki eden kuvvetleri biyokimyasal sinyallere dönüştüren eşsiz bir mekanizmayı harekete geçirmektedir. TGF- β 1 normal doku yapımı ve fibrozis gelişimi için temel sitokin olarak görülmektedir. TGF- β 1 inflamatuvar yanıtı aracılık eder, aşırı ekstrasellüler matriks yapımına neden olur, TIMP (tissue inhibitors of metalloproteinase) 'ların sentezini artırır ve miyofibroblast farklılaşmasını artırır (403). Ancak bunun yanında TGF- β 1, doku homeostazını epitelyum hücreleri, endotel hücreleri, immün hücreler ve fibroblastların proliferasyonunu kontrollü şekilde sağlar (448, 449). Bu nedenle TGF- β 1'in genel olarak baskılanmasının bir çok istenmeyen ve kontrol edilemeyen etkileri olacağından antifibrotik tedavi stratejisinde problem yaratmaktadır (450). Ancak latent TGF- β 1'in aktivasyonuna yol açan mekanizmaların çeşitliliği, TGF- β 1'in hücre-spesifik inhibisyonu için bazı olasılıklar sağlamaktadır. Latent TGF- β 1 beraber sentezlendiği ve

bağlı bulunduğu latency associated peptid (LAP) proteini ile ayrıldığı zaman aktive olmaktadır (449). Çoğu hücre TGF- β 1'yı ; LAP, latent TGF- β 1 bağlayıcı protein (LTBP-1) ve TGF- β 1'dan oluşan büyük bir kompleks halinde sentezlemektedir (449). LTBP-1, ekstrasellüler matriksteki fibrillin ailesinin bir üyesidir ve ekstrasellüler matriksin diğer bileşenlerine; fibrillin-1, fibronektin ve vitronektine bağlanarak latent TGF- β 1 için bir rezerv görevi görür. Latent TGF- β 1'in LAP'den ayrılıp aktive olması hücre tipi ve fizyolojik ortama göre değişen çeşitli mekanizmalar ile olmaktadır. Birinci mekanizma proteaz inhibitörlerine duyarlıdır ve TGF- β 1'in ortak bağlanma bölgesi olan integrinler yoluyla etkilidir. İkinci mekanizma ise herhangi bir proteolitik olaydan bağımsızdır ve hücre traksiyon kuvvetlerinin integrinler aracılığı ile büyük latent TGF- β 1 kompleksine iletilmesi ve bir salıverilme olmaksızın hücre TGF- β 'nın hücre reseptörlerine eş zamanlı bağlanarak uyarması neticesinde olmaktadır (449, 451). Mekanik stresin latent TGF- β aktivasyonundaki rolü ilk olarak miyofibroblastların TGF- β 'yı kontraktıl aktiviteleri sonucunda ekstrasellüler matriks sertliğini arttırmaları ile aktive etmeleri ile gösterilmiştir. Bu deneysel ortamda thrombin, anjiyotensin-II ve endotelin-1 aracılığı ile miyofibroblastların kontraksiyonu sağlanarak aktif TGF- β 'nın matriksteki depolarından salındığı gözlenmiştir (447). Yine aynı çalışmayla latent TGF- β 'nın kontraktıl miyofibroblastlar tarafından direkt ve integrin-aracılığı ile indirekt aktivasyonunda şu modeller öne sürülmüştür: 1) miyofibroblast integrinleri hücre dışındaki büyük latent kompleksin LAP proteini bölümüyle hücre içindeki kontraktıl gerilim lifleri ile bir köprü oluşturur) gerilim lifleri tarafından yaratılan kuvvetler büyük latent kompleksi integrinler aracılığı ile çekerler 3) LTBP-1'in matrikse olan bağları çekmeye karşı bir direnç oluşturur ve bu direnç yenildiği zaman, kompleks açılarak aktif TGF- β 'yı serbest bırakır. Ancak şu görülmüştür ki; latent TGF- β 'nın miyofibroblastların kasılarak ürettikleri bu kuvvetle aktifleşmesi, TGF- β 'dan zengin bir kültür ortamında bile ortamın Young modülü 10kPa'dan düşük ise yani yumuşaksa mümkün olmamaktadır (447). TGF- β 'nın aktivasyonu için bu eşik değerinin α -SMA'nın gerilim liflerinde yoğunlaşması için gereken değer olan 16 kPa'dan düşük olması fizyolojik olarak mantıklıdır, çünkü bu şekilde TGF- β 'nın gerilime bağlı salınımı miyofibroblast farklılaşması ve dokunun sertleşmesini kontrol eden hayati bir kontrol noktası olarak işlev görmektedir. Böylelikle yeterli derecede sertleşmiş ve yeniden modelize olmuş dokuda miyofibroblast farklılaşması engellenmiş olmaktadır (451).

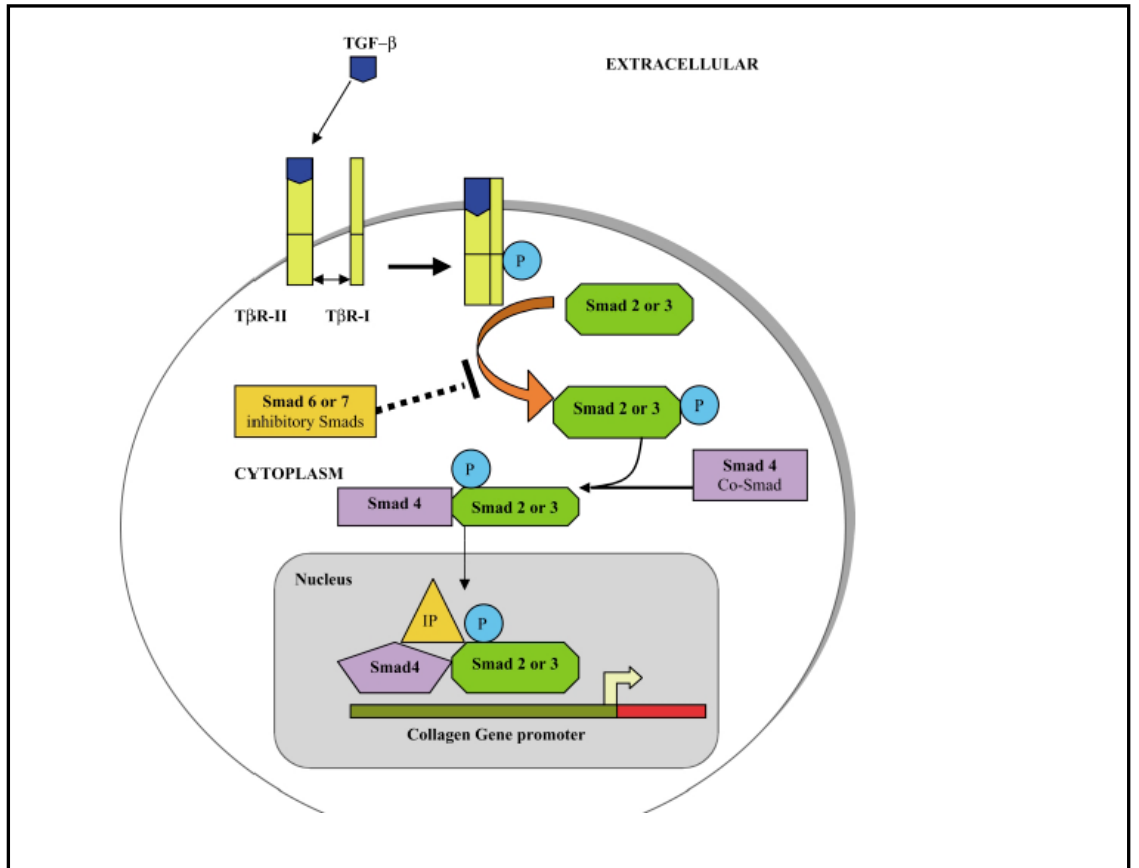
Sonuç olarak fibrozis gelişimi ve ilerlemesi sırasında miyofibroblastlar kontraktıl aktivitelerini çevre dokudaki gerilim miktarına göre ayarlarlar. Bir spor salonundaki vücut geliştirici gibi hareket ederler; ne kadar ağırlık eklenirse o kadar çok çalışmak zorunda kalırlar ve sonuç olarak kas geliştirerek (α -SMA-pozitif gerilim lifleri) daha güçlü ve gergin hale gelirler (411). Miyofibroblastlar bunu yapmak için vücut geliştiricilerin kullandığı destekleyicilere benzer şekilde TGF- β tüketimine bağımlı olurlar ama TGF- β 1 dokuda kolay elde edilebilen bir madde değildir, ancak hücreler yeterince güçlü çekerse veya yeterli gerilim olursa serbestlenmektedirler.

2.3.4.TGF- β /Smad protein aksı

TGF- β çoklu fonksiyonu bulunan sitokinlerin prototipidir ve ECM'nin sentezi ve remodelizasyonunda anahtar düzenleyicidir. Özellikle TGF- β izoformları mezenkimal hücrelerde ECM proteinlerinin sentezini ve ECM proteinlerinin enzimatik yıkımını engelleyen proteaz inhibitörlerinin sentezini arttırlar. Son yıllarda TGF- β reseptörlerinin intrasellüler sinyal iletimi ile ilgili çok önemli gelişmeler olmuştur. TGF- β reseptörleri tarafından kinaz enzimiyle fosforillenen Smad proteinleri hücre çekirdeğine ulaşarak burada transkripsiyon faktörleri olarak işlev görürler (452). TGF- β büyük bir kompleks şeklinde salgılanmakta ve daha sonra aktive olmaktadır. Bu önceki bölümde ayrıntılı şekilde anlatılmıştı. Aktive TGF- β 'nin çekirdeğe sinyal aktarımı ağırlıklı olarak Smad protein ailesine ait sitoplazmik protein aracılarının fosforillenmesi ile olmaktadır (453). Reseptör ile ilişkili Smad proteinleri olan R-Smad'lar (Smad 1,2,3,5 ve 8); aktive TGF- β 1 reseptörü çevresine Smad Anchor Reseptör Aktivasyon (SARA) proteini yardımıyla yaklaşırlar (454). Smad2 ve Smad3, TGF β 1 reseptörü ve SARA proteini ile fosforilasyon öncesi ve sonrasında etkileşime girerler. Fosforilasyon sonrası, Smad4'le birleşerek kompleks oluştururlar ve daha sonra bu Smad kompleksleri TGF β reseptörü ile SARA proteininden ayrılarak çekirdeğe giderler (454). Smad2 ile yapılan deneyler göstermektedir ki bu süreç bir seri kompetitif etkileşim yolu ile olmaktadır. Smad kompleksleri aktive olduktan sonra çekirdeğe göç ederler ve transkripsiyon faktörleri ile etkileşime geçerek hedef genlerin spesifik promoter bölgelerini aktive ederler (455, 456). Smad3 ve 4 DNA'ya affinteleri düşük olmasına rağmen intrensek sekans-spesifik DNA bağlanma aktivitesi göstermektedirler.

Smad proteinleri DNA'ya düşük affinite ile bağlandıklarından dolayı bir çok transkripsiyon faktörünün yardımına da ihtiyaç duymaktadırlar (456).

Özetle TGF- β 'nın hücre membranından çekirdeğe sinyal iletimi Smad adı verilen intrasellüler efektör moleküller yardımıyla olmaktadır. TGF- β reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptör regüle Smadlar (Smad 2 ve 3) TGF- β reseptörü tarafından fosforile edilmekte ve Smad4 ile bağlanarak büyük bir kompleks oluşturmaktadırlar. Bu kompleks ise nükleer faktör $\kappa\beta$ (NK- $\kappa\beta$) aktivatör proteinini aktive ederek hedef genlerin transkripsiyonunu hızlandırır (457, 458).



Şekil 14. TGF- β /Smad protein hücre içi sinyal iletimi

Geçtiğimiz son birkaç yıl içerisinde, TGF- β 'nın intrasellüler sinyal iletiminin başlangıç bölümünün anlaşılmasında çok hızlı gelişmeler olmuştur (Şekil 14). TGF- β '

nın gen aktivasyonu ile oluşan kritik olaylar Smad proteinlerinin hücre yüzeyiyle çekirdek arasında direkt iletimi sağladığının bulunmasıyla aydınlatılmıştır. Özellikle Smad3 'ün fibrotik süreçte hayati bir rol oynadığıyla ilgili hem in vivo hem de in vitro ortamda giderek artan kanıtlar vardır. Bu gözlemler, TGF- β / Smad3 yolağının bloke edilmesinin fibrotik hastalıklarının tedavisinde bir şans yaratabileceğini göstermektedir. Özellikle TGF- β / Smad3 aracılıklı gen ekspresyonunun bazı endojen inhibitörleri bulunmuştur. Mesela çok bilinen bir antifibrotik sitokinolan IFN- γ , TGF- β /Smad3 yolunu bloke etmektedir. Bu bağlamda düşük molekül ağırlıklı bir alkaloid olan halofuginon; sklerodermalı fare derisindeki fibrozisi ve radyasyona bağlı fibrozisi inhibe etmede etkili bulunmuştur (459, 460). Buna ek olarak MAP kinaz JNK'nın TNF- α veya 5-floro-urasil ile aktivasyonu TGF- β /Smad3 yolunu bloke etmektedir (461, 462, 463) . cAMP'nin protein kinaz A üzerinden TGF- β /Smad3-4 yolunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (464). Ancak yine de TGF- β /Smad3 yolunun bloke edilmesinin fibroziste mükemmel bir strateji olmasının önünde bazı engeller vardır. Bunlardan biri TGF- β sinyal iletiminde rol oynayan diğer alternatif yolların aydınlatılmasıdır. Mesela Smad2 hedef genlerin bulunması bu alternatif yollara ışık tutacaktır (452).

Rifampisin streptomyces mediterranei'den derive edilen yağda çözünen semisentetik bir antibiyotiktir ve tüm vücut dokularında iyi dağılmaktadır. Rifampisinin endojen N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin (Ac-SDPK) aracılığıyla Smad2 ve 3'ün fosforilasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca rifampisin NF- κ β DNA bağlanmasını da inhibe etmektedir ve bu etkileri ile tedavi açısından incelenmeye değer olduğu görülmektedir (465, 466) .

Tedavide yeni bir konsept ise bu yolağa spesifik tedavi stratejileri geliştirilerek istenen etkiler sağlarken, yan etkileri olabildiğince ortadan kaldırmaktır. Bu yaklaşımın esas tanımlanmış olan FoxH1, Lef1 ve CBP gibi Smad proteinleri ile ilişkili bölümleri olan proteinelere dayanmaktadır. Bu bölümlerin hedeflenmesi daha selektif tedavi seçenekleri sunabilir (467).

2.3.5.Kardiyak fibrozis ve gen ekspresyonunun mekanik indüksiyonu

İnsan vücudunda subsinovyal bağ dokusunun maruz kaldığı şekilde, artmış miktarda makaslama kuvvetine maruz kalan ve sonucunda fibrozis gelişen, şimdiye kadar üzerinde çok çalışılmış incelenmiş olan dokusu; kalp dokusudur. Bu nedenle bu

dokuda mekanik yüklerle meydana gelen değişiklikler bize subsinovyal bağ dokusundaki değişiklikler açısından ipuçları verebilmektedir.

İn vivo ortamda suprafizyolojik kuvvetlere maruz kalmak, doku hasarına yol açarak sıklıkla fibrozise bunun sonucunda da kötü organize olmuş ve disfonksiyonel bağ dokusu oluşumuna yol açmaktadır. Fibrotik lezyonlardaki bozulmuş kollajen döngüsünün kollajen birikimine yol açtığı, bunun da bağ dokusunun fonksiyonlarını bozduğu tahmin edilmektedir. Fibrozis, dokuların mimarisini değiştirerek ECM' deki 'stres karşılayan' yapıyı da değiştirmektedir (403). Kalp yetmezliğinde kardiyak fibroblastların aktivasyonu, miyofibroblastlara farklılaşması, ECM proteinlerinin aşırı birikimi medikal açıdan fibrozisin önemli bir örneği ve bozulmuş diastolik fonksiyonun nedenidir (326). Bu süreç mekanik sinyallerle yönlendirilir ve kardiyak fibroblastlar tarafından α -SMA' nın de novo sentezine yol açar (413)

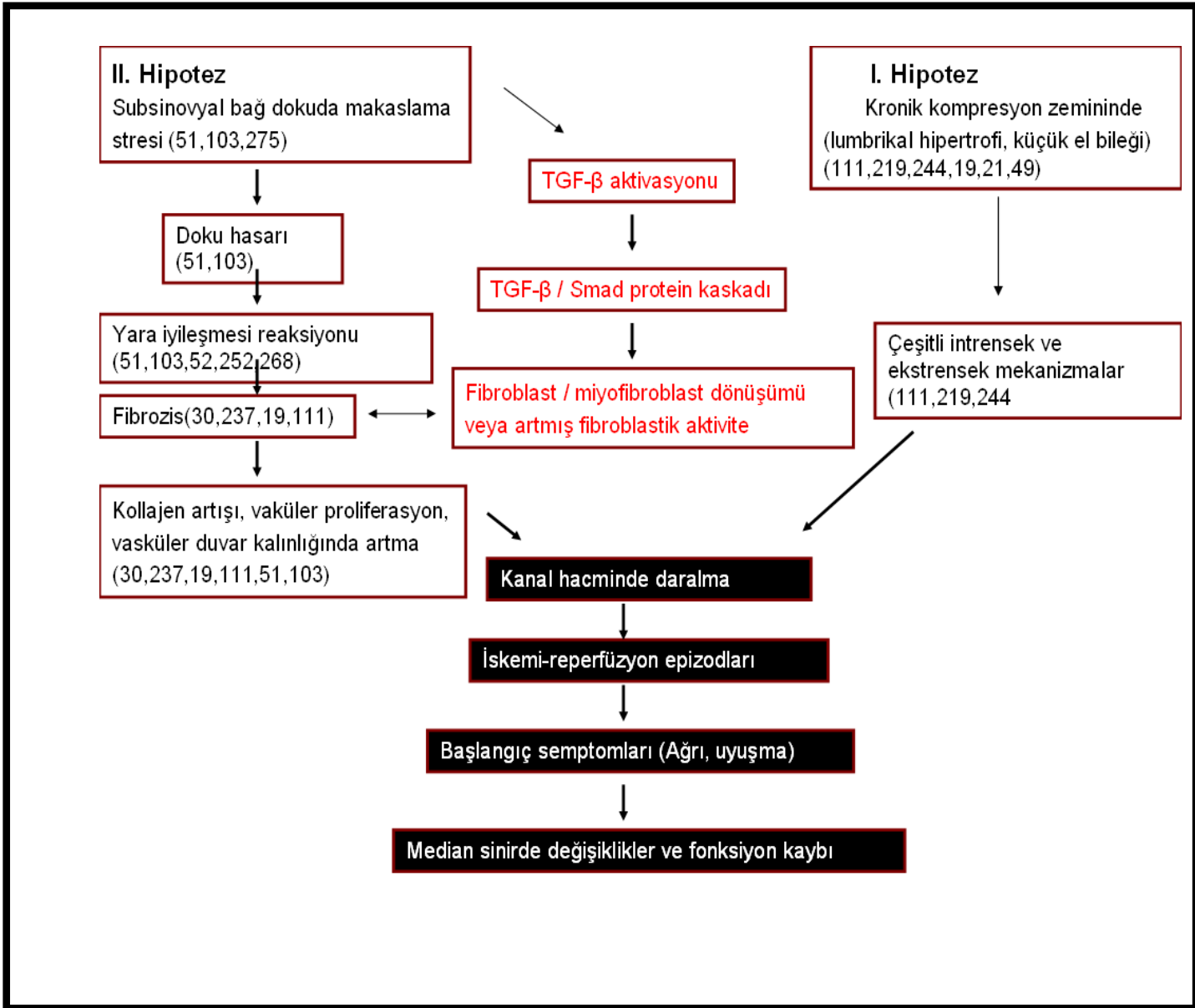
Kardiyak ekstrasellüler matriks, tıpkı diğer organların bağ dokusundaki ECM gibi ağırlıklı olarak kollajen lifler ve fibronektin, laminin, tenascin gibi diğer proteinlerden oluşmaktadır. Kardiyak ve iskelet kaslarının istirahat halindeki gerilimleri bağ dokusu matriksindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır (468)

Kalpdeki ard-yük arttığında buna hipertrofi ile yanıt verilmektedir. Kalpteki bu kompensatuar etki kollajen miktarının 6 kat artışı ve kollajen tip III/I oranının artmasıyla sağlanmaktadır (469, 470). Artmış kollajen sentezi ile beraber azalmış kollajenolitik aktivitenin sonucunda kollajen degradasyonu da azalmaktadır (471). İntersitisyumdaki bu net kollajen artışı, patolojik hipertrofinin bir belirleyicisi olmakta, anormal myokardiyal 'sertliğe' yol açmaktadır (472). Uzun dönemdeki bu adaptif mekanizma, kardiyak fonksiyonda bozulmaya ve kalp yetmezliğine neden olmaktadır (473).

Myokarddaki, myosit dışı hücrelerden en çok görüleni fibroblastlardır (%30-50 oranında) (474). Fibroblast, ECM sentezi ve remodelizasyonundan sorumlu ana hücre tipi olduğundan hipertrofik yanıtta baş rolü oynamaktadır (475).

Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü kardiyak patolojide çok önemli bir adımdır çünkü fibroblastların aksine miyofibroblastlar kötü organize olmuş bir kollajen matriks sentezleyerek diastolik fonksiyonu bozmaktadırlar (476). Şu anda fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümündeki mekanizma tam olarak anlaşılammıştır ancak kardiyak hücrelere artmış kuvvetlerin etkisinin rolü olduğu

kesindir (477, 478). Kardiyak fibroblastların mekanotransdüksiyonunda en az üç faktörün etkili olduğu bulunmuştur; birincisi, artmış mekanik yük; fibroblast proliferasyonunu stimüle etmekte, kollajenolitik aktiviteyi azaltmakta ve kollajen üretimini arttırmaktadır (479). İkincisi; mekanik yüklenme; mekanik yüklenme ile otokrin ve parakrin olarak bütüme faktörleri salınmaktadır (480, 481). Üçüncüsü; mekanik yük sonucunda damar duvarı geçirgenliğinde artma ve bu nedenle fibroblastları aktive eden sistemik faktörlerin de dokuda artmasıdır (482). Peki bu artmış mekanik yükler fibroblastlara nasıl etki etmektedir? Bu da tıpkı diğer bölgelerdeki bağ dokusunda olduğu gibi hücrelerarası bağlantı yoluyla, hücre matriks etkileşimi ile ve muhtemelen kuvvetin hücre çekirdeğine sitoskeletal yolla aktarımı ile olmaktadır (399, 483). α -SMA normal kalpte fibroblastlar tarafından eksprese edilmez, ancak fibrotik ve hipertrofik kalplerde kardiyak miyofibroblastlar için bir marker olmaktadır (484, 485). Ayrıca α -SMA ekspresyonu kardiyak hipertrofi sırasında da artış göstermektedir (486).



Şekil 15.Karpal Tünel Sendromu Patofizyolojisi ile ilgili Hipotezler. (Koyu renkli bölge;hipotezlerin birleştiği ortak basamakları, kırmızı renkli basamaklar hipotezimiz ile ilgili görüşleri belirtmektedir)

BÖLÜM 3. GEREÇ-YÖNTEM

Çalışmamız Mart 2010-Ağustos 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi yerel etik kurul onayını (Etik kurul karar no:2010/01-04) takiben Dokuz Eylül Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D. El Cerrahisi Bilim Dalında ameliyat edilen toplam 40 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 30 ile 71 arasında değişmekte olup çalışmaya alınan olguların 28'i kadın; 12'si erkektir. Çalışmamıza hasta grubu olarak; klinik bulgular ve EMG bulguları sonrası idiopatik karpal tünel sendromu tanısı konularak cerrahi kararı alınan hastalar, kontrol grubu olarak ise fleksör tendon kesisi nedeniyle tamir için ve distal radius kırığı sonrası volar plaklama için opere edilen bireyler dahil edilmiştir. Hasta grubu 25 (ortalama yaş; 54.88± 9.37), kontrol grubu ise toplam 15 kişiden (ortalama yaş; 44.13± 11.16) oluşmaktadır. Kontrol grubu hastalarında karpal tünelin açılması zaten cerrahi prosedürün bir parçası olduğu için hastalara ek bir girişim uygulanmamıştır. Dışlama kriterleri her iki grup için de uygulanmış olup bunlar; sekonder karpal tünel sendromuna yol açan patolojilerin varlığı (Diabetes Mellitus, Otoimmün rahatsızlıklar, Tiroid hastalıkları, Gebelik, Böbrek yetmezliği ve diyaliz hikayesi, Akromegali, Karpal kanalda yer kaplayan tümörler, Romatoid artrit, Gut, Amiloidoz) ile Fleksör tendinit morbid obezite BMI 40' dan büyük oluşu, aynı kolda travmatik yaralanma varlığı (hasta grubu için) ve periferik sinir hastalığı varlığıdır. Ayrıca hasta grubuna olası etyopatogeneze rol oynayabilecek kemik lezyonları ekarte etmek için el bileği AP- lateral grafiler çektilmiştir.

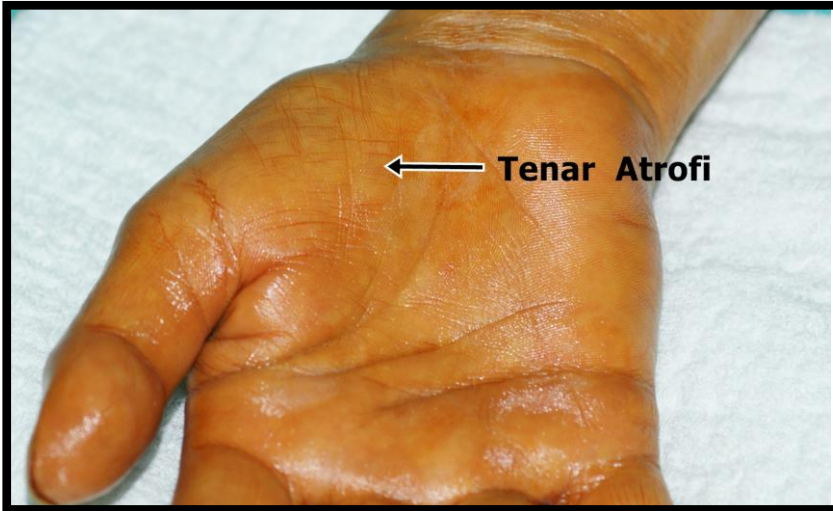
Hasta grubu; yakınmalarının süresine göre; hastalık süresi ile patolojik değişiklikleri korele etmek açısından semptom sürelerine göre 4'e ayrıldı (<3 ay, 4-6 ay, 7-12 ay ve >12 ay).

Hasta grubunun tümüne semptomların şiddetini ölçmek amacıyla Boston Semptom Şiddet skalası ve Boston fonksiyonel Skoru uygulanarak hesaplandı. Semptom şiddeti ayrıca VAS (vizuel analog skala) kullanılarak hesaplandı.

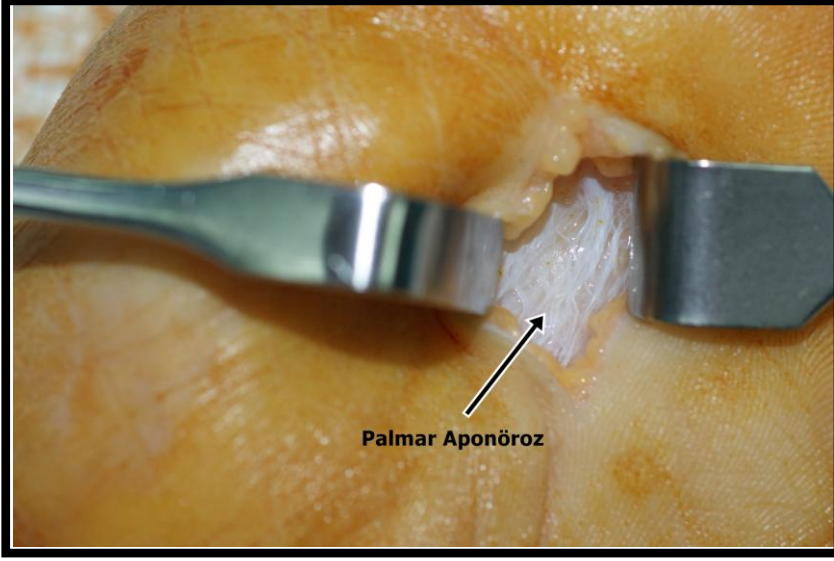
Hastalardaki semptomlar 3 ana gruba ayrılarak incelendi; Median sinir duyu bölgesinde hipoestezi, parestezi varlığı, gece veya gündüz oluşan elde ağrı , güç veya beceri kaybı.

Hasta grubuna provokasyon testleri uygulandı. Ayrıca hasta grubu EMG bulgularına göre hafif,orta veya şiddetli olarak gruplandırıldı. Hasta grubunda mevcut olan tenar atrofi, distrofik değişiklikler ve motor güç kaybı da değerlendirmeye alındı.

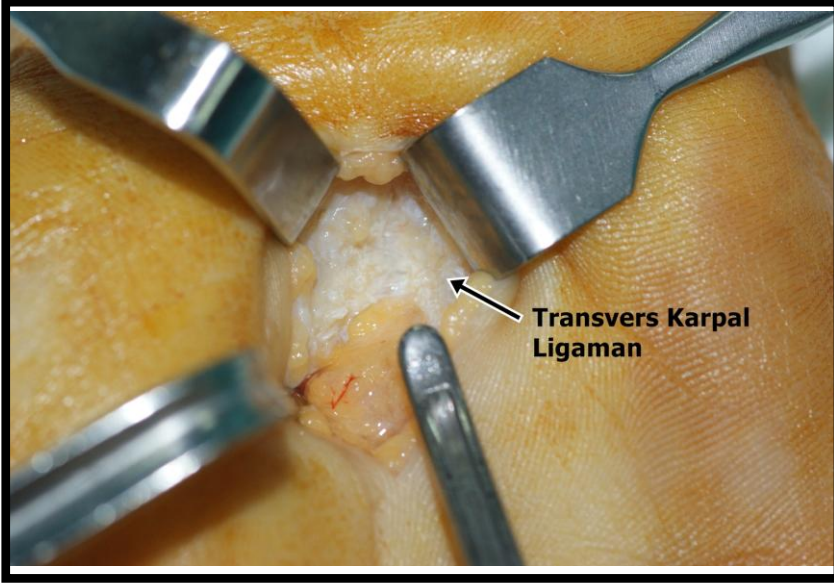
Araştırmada hasta grubu olarak karpal tünel sendromu nedeniyle opere edilen 25 hastadan, kontrol grubu olarak ise distal radius kırığı(12) ile fleksör tendon kesisi(3) nedeniyle opere edilen hastalardan operasyonları sırasında alınmış ve patolojiye gönderilmiş doku örnekleri kullanılmıştır. Örnekler standart olması amacıyla 3.parmak FDS tendonu çevresinden 20-50 mm³ olacak şekilde alınmıştır. 3. parmak yüzeysel fleksör tendonun seçilmesinin nedeni bu bölgede en yüzeysel tendon olarak medyan sinirin hemen ulnarında bulunması ayrıca herhangi bir lumbrikal kas veya diğer tendonların ortak kas bölümünün yapışmamasıdır (75) (Şekil 16,17,18,19,20,21,22). Ayrıca literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında örneklerin yine aynı tendondan alındığı görülmektedir. Çalışmamız için subsinovyal bağ dokusundan 1, transvers karpal ligamandan 1 olmak üzere 2 ayrı örnek alındı. Subsinovyal bağ dokusundan alınan örnek 3. parmak yüzeysel fleksör tendon çevresinden ve standart büyüklükte, transvers karpal ligamandan alınan örnek ise ligamanın 3. parmak FDS tendona komşu bölümünden yine standart büyüklükte alınmıştır.



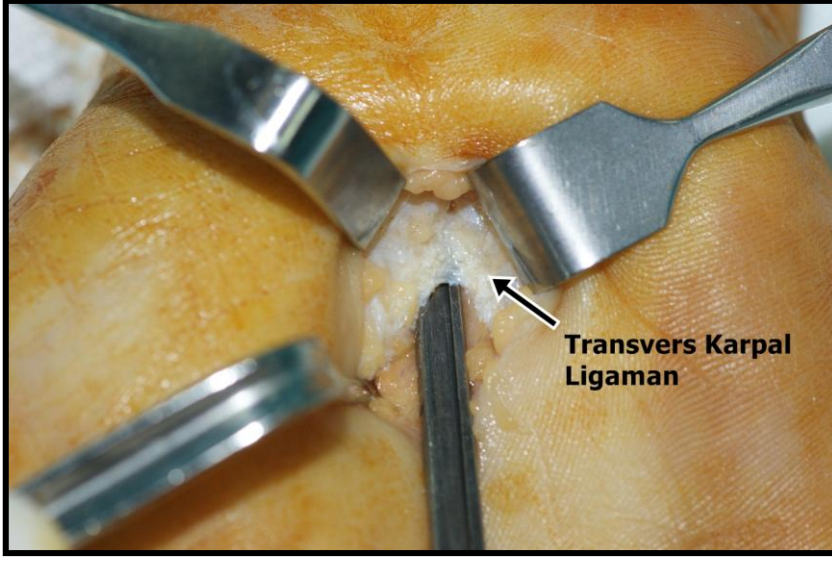
Şekil 16. İdiopatik Karpal Tünel Sendromlu hasta (Tenar atrofiye dikkat ediniz)



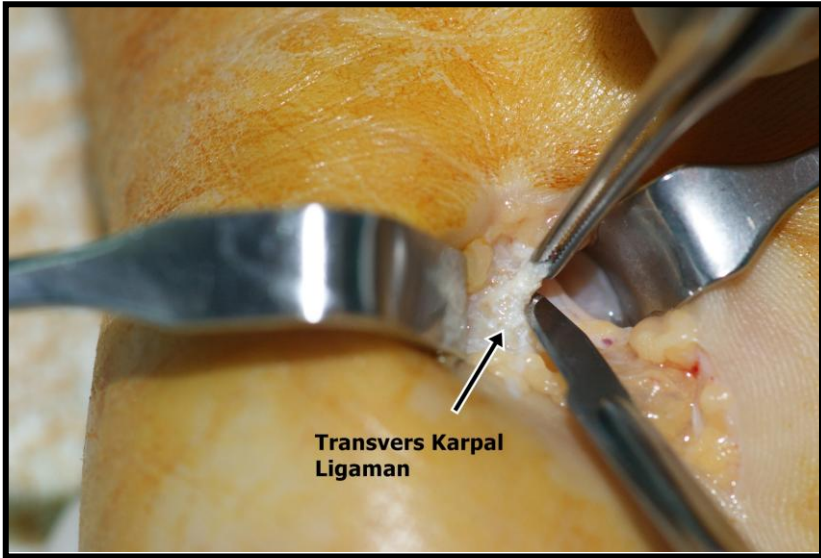
Şekil 17. Palmar Aponöz



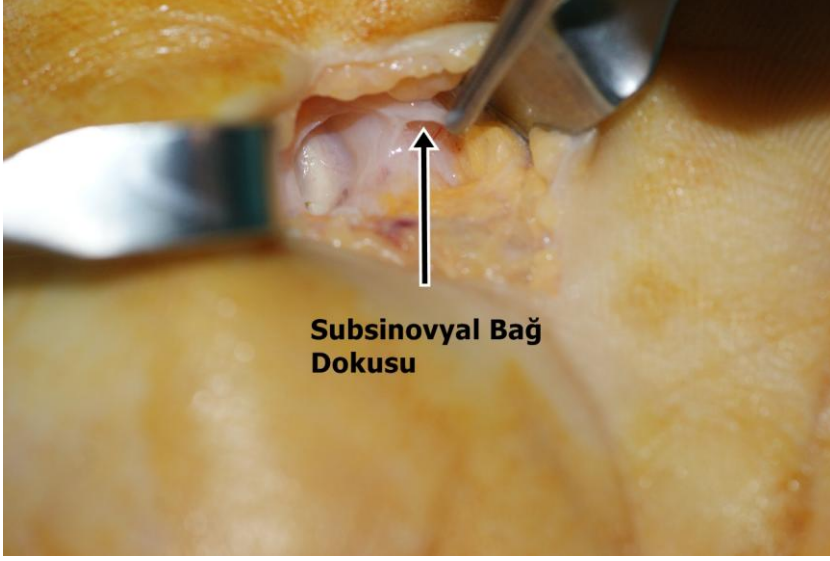
Şekil 18. Transvers Karpal Ligaman



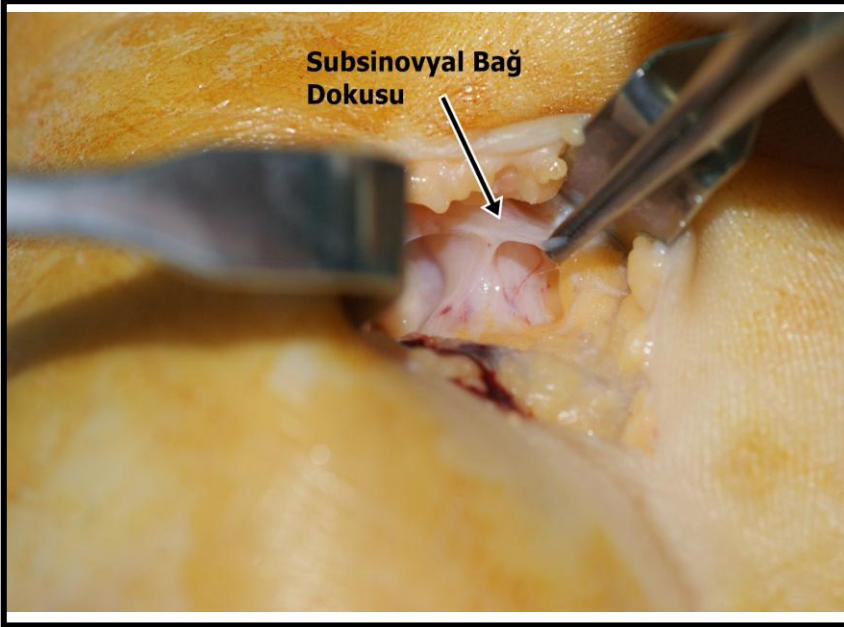
Şekil 19. Transvers Karpal ligamanın kesilmesi



Şekil 20. Transvers Karpal Ligamandan Örnek Alınması



Şekil 21. 3. Parmak FDS tendonu ile median sinir arasındaki Subsinovyal Bağ dokusu



Şekil 22. Subsinovyal Bağ Dokusundan Örnek Alınışı

Yapılan H&E boyamaya ilave 3 adet immünohistokimyasal boyama yapılmıştır. Bunlar miyofibroblast markerı α - SMA, T lenfosit markerı CD3 ve B lenfosit markerı CD20'dir.

Hemotoksilen-Eozin boyama için alınan örnekler önce fiksasyon formol ile fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Daha sonra formalin-etil alkol-ksilol-parafin serisinden geçirildi. Bu sayede dehidrasyon, şeffaflandırma ve doku sertleşmesi gerçekleştirildi. Doku takip işlemi biten dokuların , mikroskopik olarak incelenmesi için uygun sertlikte maddeler içine yerleştirilmesi gerekir. Bu amaçla ısıtıldığında akışkan, soğuduğunda sertleşen özelliği olan parafin kullanıldı. Bloklama işlemi sonrası parafin bloklar mikrotomda 4-5 mikron kalınlığında kesilerek şarjlı lam üzerine alındı. Hazır preparatlar etüvde 60 dereceye tabi tutulup, parafini bir miktar eritildikten sonra histokimyasal boyama aşamasına başlandı. Boyama için tam otomatik sepet sistemi ile çalışan Thermo marka Shandon hemotoksilen-eozin boyama cihazı kullanılmıştır ve işlem şu şekilde devam etmiştir.

- 1.Ksilen içerisinde 10' ar dakika tutuldu
2. Daha sonra sırasıyla absolu,%96 ve %90'lık alkollerde 3' er dakika tutuldu.
- 3.Distile su içerisinde yıkandı
- 4.Hemotoksilen'de 2-7 dakika tutuldu
- 5.Süre sonunda yıkama işlemi yapıldı
- 6.Amonyaklı suda birkaç kez daldırılıp çıkarıldı ve tekrar yıkandı
- 7.Eozin' de 2-7 dakika tutuldu
- 8.Suda yıkanıp boyanın fazlasının gitmesi sağlandı
- 9.Sırasıyla %90,%96 ve absolu alkollerde 3'er dakika tutuldu.
- 10.Ksilen'de en az 15 dakika bekletildi.
- 11.Entellan ve lamelle kapama cihazı ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama için ise için alınan örnekler önce fiksasyon formol ile fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Daha sonra formalin-etil alkol-ksilol-parafin serisinden geçirildi. Bu sayede dehidrasyon, şeffaflandırma ve doku sertleşmesi gerçekleştirildi. Doku takip işlemi biten dokuların , mikroskopik olarak incelenmesi için uygun sertlikte maddeler içine yerleştirilmesi gerekir. Bu amaçla ısıtıldığında akışkan,

soğuduğunda sertleşen özelliği olan parafin kullanıldı. Bloklama işlemi sonrası parafin bloklar mikrotomda 4-5 mikron kalınlığında kesilerek şarjlı lam üzerine alındı. Hazır preparatlar etüvde 60 dereceye tabi tutulup, parafini bir miktar eritildikten sonra immünohistokimyasal boyama işlemine başlandı.

1. α -SMA ve CD3 için EDTA , CD20 ve kollajen tip IV için sitrat ile target retrieval işlemi uygulandı. Bu işlemde epitop açığa çıkarma yapılmıştır.
2. Preparatlar oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı ardından Tween 20 içeren PBS yıkama solusyon içerisine alındı.
3. Endojen bloklama için 15 dakika peroksidaz blocking solusyon kullanıldı
4. TBS+tween 2 kez yıkandı
5. α -SMA, CD3, CD20, kollajen tip IV antikoları ile 1 saat inkübasyona tabi tutuldu
6. TBS+ tween ile 2 kez yıkandı.
7. Biotin ile 20 dk. tutuldu
8. Streptavidin ile 2 kez yıkandı
9. DAB kromojen ile 7 dakika inkübasyona tabi tutuldu
10. Su ile yıkandı
11. Hemotoksilen ile zıt boyama yapıldı
12. Alkol-ksilol şeffaflandırmasından sonra lamel ile kapatıldı

Histopatolojik bulgular çift gözlemci tarafından semi-kantitatif olarak değerlendirildi. İki grupta değerlendirilen parametreler fibrozis düzeyi, vasküler proliferasyon, vasküler duvar kalınlığında artma, CD3 ve CD20 antikoları ile enflamasyon, α -SMA antikoları ile miyofibroblast varlığı, kollajen antikoları ile Tip IV kollajen varlığıdır. Değerlendirmeler hem transvers karpal ligaman, hem de subsinovyal bağ dokusunda ayrı ayrı yapılmıştır. Transvers karpal ligaman dokusunda; H&E ile fibrozis, α -SMA ile vasküler proliferasyon ve vasküler duvar kalınlığında artma, miyofibroblast varlığı, subsinovyal bağ dokusunda ise; H&E ile fibrozis, α -SMA ile vasküler proliferasyon ve vasküler duvar kalınlığında artma, miyofibroblast varlığı, CD20, CD3 ile inflamasyon ve kollajen tip IV antikoru ile kollajen tip IV varlığı araştırılmıştır. Kontrol grubunda 1 kişide patolojik incelemede romatoid artrit bulguları görülmesi nedeniyle, bu kişinin verileri histopatolojik incelemeye dahil edilmemiştir.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde ve iki gruba göre değerlendirmelerde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BÖLÜM 4. BULGULAR

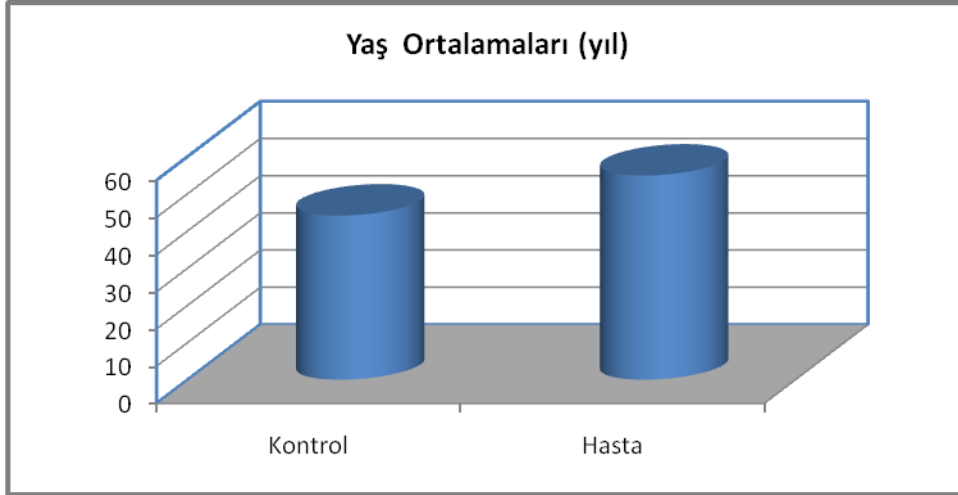
Çalışmamıza dahil edilen 40 olgunun yaşları 30 ile 71 arasında değişmekte olup ortalama yaş 50.85 ± 11.25 'dir. Hasta grubunun 23'ü (% 92) kadın, 2'si (% 8) erkek, kontrol grubunun ise 5'i (% 33.3) kadın, 10'u (% 66.7) erkektir.

Hasta grubu olgularının tümüne KTS cerrahisi uygulanırken; kontrol grubu olguların %80'i distal radius cerrahisi (n:12) ve %20'sine ise fleksör tendon kesisi nedeniyle (n:3) tamir uygulanmıştır (Tablo 2)

Tablo 2. Yapılan işlemlere göre grupların dağılımı

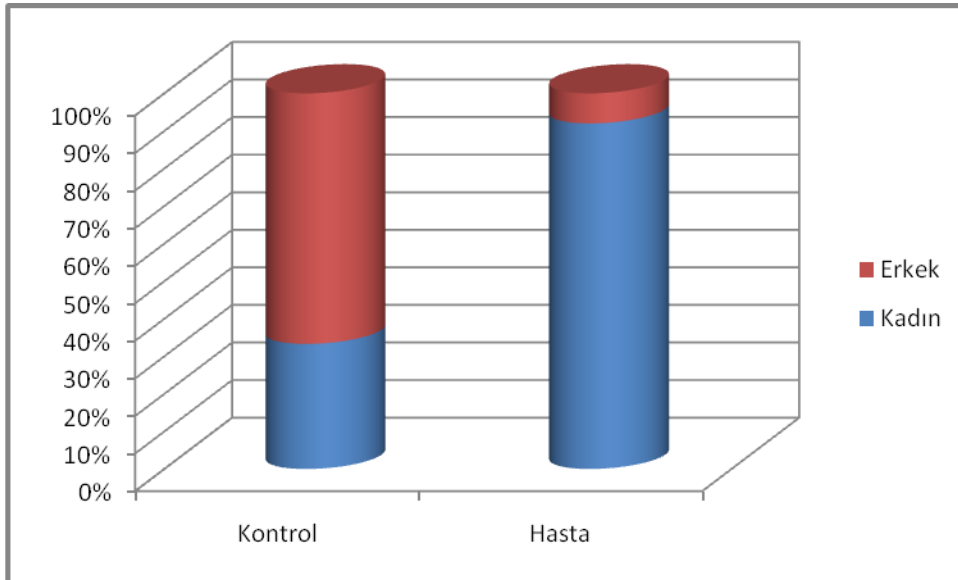
Yapılan işlem	Kontrol (n=15)	Hasta (n=25)	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
KTS CERRAHİSİ	0 (%0)	25 (%100)	25 (%62.5)
DİSTAL RADIUS CERRAHİSİ	12 (%80.0)	0 (%0)	12(%30.0)
FLEKSÖR TENDON CERRAHİSİ	3 (%20.0)	0 (%0)	3 (%7.5)

Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.01$); Hasta grubu olgularının yaşları anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (şekil 23).



Şekil 23. Grupların yaş dağılımları

Grupların cinsiyet dağılımları arasında da istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ($p<0.01$); hasta grubunun kadın oranı, kontrol grubunun ise erkek oranı anlamlı yüksek bulunmuştur (şekil 24).



Şekil 24. Grupların cinsiyet dağılımı

Vücut kitle indeksi düzeylerine göre incelendiğinde 9 (% 22.5) olgu normal; 18 (% 45) olgu fazla kilolu ve 13 (% 32.5) olgu ise obezdir. Olguların eğitim düzeylerine göre dağılımları incelendiğinde; 13 (%32.5) olgu ilkokul ve altı; 20 (% 50) olgu ortaokul ve lise; 7'si (%17.5) üniversite ve üzeridir (Tablo 3).

Grupların vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Grupların eğitim düzeylerine göre dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların demografik özelliklere göre dağılımı

		Kontrol(n=15)	Hasta(n=25)	Total	⁺ p
		Ort±Ss	Ort±Ss		
Yaş		44.13±11.16	54.88±9.37	50.85±11.25	0,002**
		n (%)	n (%)		⁺⁺ p
Cinsiyet	Kadın	5 (%33.3)	23 (%92)	28 (%70)	0.001**
	Erkek	10 (%66.7)	2 (%8)	12 (%30)	
Vücut Kitle İndeksi	Normal	5 (%33.3)	4 (%16)	9 (%22.5)	0.298
	Fazla Kilolu	7 (%46.7)	11 (%44)	18 (%45)	
	Obez	3 (%20)	10 (%40)	13 (%32.5)	
Eğitim Durumu	İlkokul ve Altı	4 (%26.7)	9 (%36)	13 (%32.5)	0.616
	Ortaokul+Lise	9 (%60)	11 (%44)	20 (%50)	
	Üniversite ve Üzeri	2 (%13.3)	5 (%20)	7 (%17.5)	

⁺ Student t test

⁺⁺ Ki kare test

** $p<0.01$

Dominant el kullanım oranları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Şikayet tarafları ve operasyon yapılan tarafa göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Ek hastalık oranları arasında da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre değerlendirmeler

		Kontrol(n=15)	Hasta(n=25)	Total	p
		n (%)	n (%)		
Dominant El	Sağ	11(%73.3)	21 (%84)	32 (%80)	0.414
	Sol	4 (%26.7)	4 (%16)	8 (%20)	
Şikayet Taraf	Sağ	8 (%53.3)	14 (%56)	22 (%55)	0.106
	Sol	7 (%46.7)	6 (%24)	13(%32.5)	
	Bilateral	0	5 (%20)	5 (%12.5)	
Opere Edilen Taraf	Sağ	8 (%53.3)	16 (%64)	24 (%60)	0.505
	Sol	7 (%46.7)	9 (%36)	16 (%40)	
Ek Hastalık	Yok	12 (%80)	14 (%56)	26 (%65)	0.275
	Hipertansiyon	3 (%20)	10 (%40)	13(%32.5)	
	Kardiyovasküler+HT	0	1 (%4)	1 (%2.5)	

Ki kare test

Sigara ve alkol kullanım oranları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların sigara ve alkol kullanım oranları değerlendirmesi

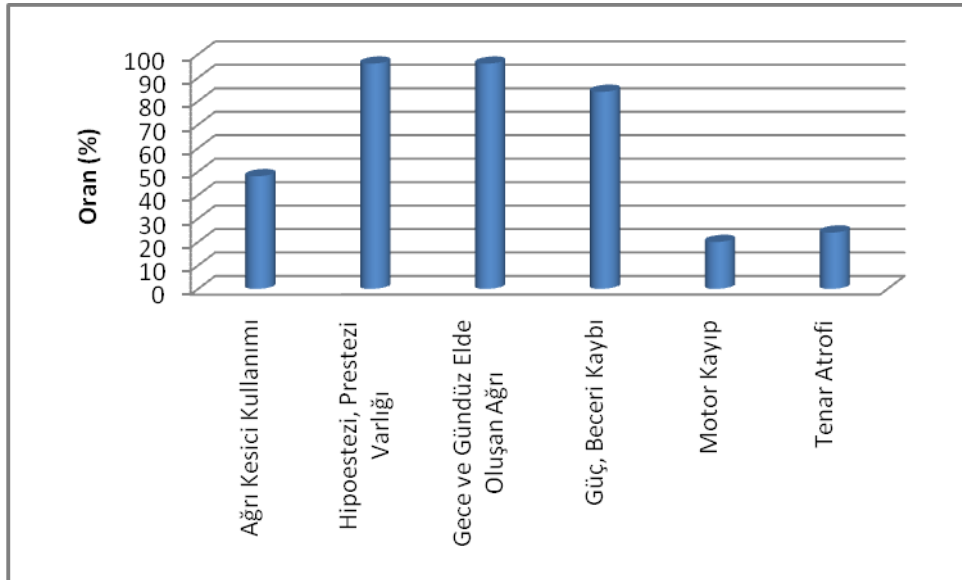
	Kontrol(n=15)	Hasta(n=25)	Total	P
	n (%)	n (%)		
Sigara	1 (%6.7)	6 (%24)	7 (%17.5)	0.224
Alkol	1 (%6.7)	1 (%4)	2 (%5)	1.000

Ki kare test

Hasta grubu olguların 12'sinde (% 48) ağrı kesici kullanımı vardır. Hipoestezi, parestezi varlığı 24 (% 96) olguda; gece ve gündüz oluşan ağrı 24 (% 96) olguda; güç ve beceri kaybı 21 (% 84) olguda; motor kaybı 5 (% 20) olguda ve tenar atrofisi ise 6 (%24) olguda görülmektedir (Tablo 6) (Şekil 25).

Tablo 6. Çalışma grubu olguların özelliklerinin dağılımı (n=25)

	n	(%)
Ağrı Kesici Kullanımı	12	48
Hipoestezi, Prestezi Varlığı	24	96
Gece ve Gündüz Elde Oluşan Ağrı	24	96
Güç, Beceri Kaybı	21	84
Motor Kayıp	5	20
Tenar Atrofi	6	24



Şekil 25. Hasta grubundaki bulgular

Provokatif testleri pozitif olan 24 (% 96) olgu vardır. EMG bulgularının dağılımları incelendiğinde; hafif EMG bulgusu olan 5 (% 22.7); orta düzeyde EMG bulgusu olan 4 (% 18.2) ve ağır düzeyde EMG bulgusu olan 13 (% 59.1) olgu vardır. Semptom süreleri 4-6 ay arası olan 3 (% 12) olgu; 7-12 ay arası olan 7 (% 18) olgu ve 12 ay üzerinde olan ise 15 (% 60) olgu vardır (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubu olguların dağılımı (n=25)

		N	%
Provokatif Testler	Pozitif	24	96
	Negatif	1	4
EMG Bulguları (n=22)	Hafif	5	22.7
	Orta	4	18.2
	Ağır	13	59.1
Semptom Süresi	4-6 ay	3	12
	7-12 ay	7	28
	>12 ay	15	60

EMG sınıflamasına göre Fibrozis görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). EMG şiddeti arttıkça fibrozis şiddeti de artış göstermekte ve bu sonuç anlamlılığa yakın bulunmakla beraber anlamlı değildir. EMG sınıflamasına göre vasküler proliferasyon görülme oranları, duvar kalınlıkları görülme oranları ve miyofibroblast görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. EMG Ölçümlerine göre Fibrozis, vasküler proliferasyon, duvar kalınlığı ve miyofibroblast değerlendirmeleri

		EMG			<i>p</i>
		Hafif (n=5)	Orta(n=4)	Ağır (n=13)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Fibrozis	Yok	3 (%60,0)	1 (%25)	3(%23,1)	0,223
	Hafif	2 (%40,0)	2(%50,0)	4 (%30,8)	
	Orta	0	1 (%25)	6 (%46,2)	
Vasküler proliferasyon	Var	2 (%40,0)	1 (%25,0)	4 (%30,8)	0,885
	Yok	3 (%60,0)	3 (%75)	9 (%69,2)	
Duvar kalınlığı	Var	2 (%40,0)	2 (%50,0)	7 (%53,8)	0,870
	Yok	3 (%60,0)	2 (%50,0)	6 (%46,2)	
Miyofibroblast	Var	1 (%20,0)	0	2 (%15,4)	0,507
	Yok	4 (%80,0)	4 (%100)	11 (%84,6)	

1 Ki kare test

Hasta grubunda; VAS skorları 0 ile 10 arasında değişmekte olup ortalama olarak 6.80 ± 2.04 , medyan değeri 7 olarak saptanmıştır. Boston semptom skalası 2 ile 5 arasında değişmekte olup ortalama 2.95 ± 0.77 medyan değeri 2.90 dır. Boston fonksiyon skalası ise 1,12 ile 4,50 arasında değişmekte olup ortalama 2.93 ± 0.76 medyan değeri 2.87'dir (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda; VAS; Boston semptom skalası ve Boston fonksiyon skalası ölçümlerinin dağılımı (n=25)

	Min-Max	Ort±Ss	Medyan
VAS	0-10	6.80±2.04	7
Boston Semptom Skalası	2-5	2.95±0.77	2.90
Boston Fonksiyon Skalası	1.12-4.50	2.93±0.76	2.87

Tenar atrofi görülme oranları ile semptom süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmektedir ($p<0.05$). Tenar atrofi olgularının tümünde semptom süresi 12 ay ve üzerindedir (Tablo 10).

Tablo 10. Tenar atrofi ile şikayet süresi ilişkisi

	Tenar Atrofi			P
	Var	Yok	Total	
	n (%)	n (%)	Total	
Semptom Süresi				
4-6 ay	0	3 (%15.8)	3 (%12)	0,05*
7-12 ay	0	7 (%36.8)	7 (%28)	
> 12 ay	6 (%100)	9 (%47.4)	15 (%60)	

Ki kare test

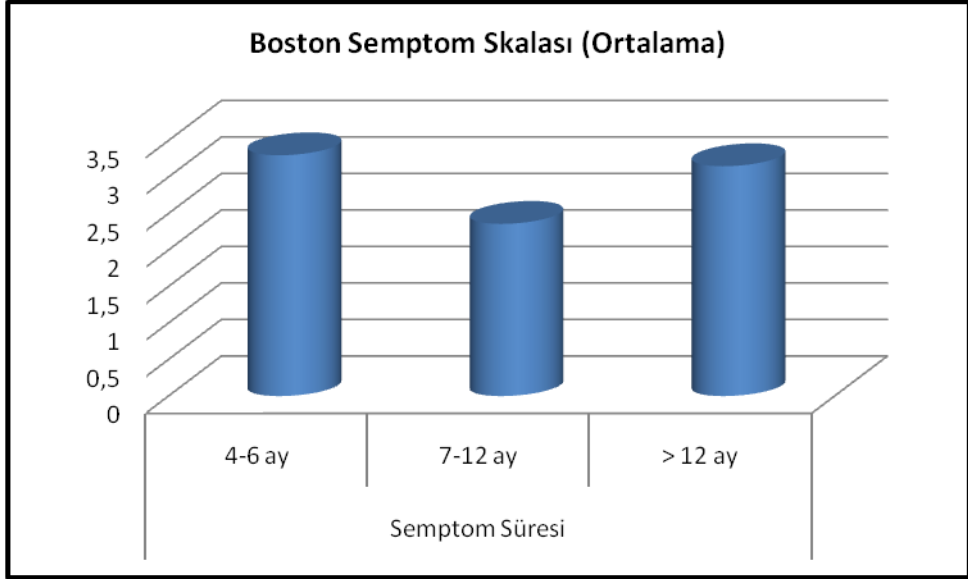
* $p\leq 0.05$

Semptom sürelerine göre Boston semptom skalası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; süresi 4-6 ay olan grubun semptom skalası puanları 7-12 ay ve 12 ay ve üzeri olan grupların semptom skala puanları arasında anlamlı farklılık gözlenmemektedir ($p=0.087$; $p=0.678$; $p>0.05$). Semptom süreleri 7-12 ay arasında olan olguların Boston semptom skalası puanları 12 ay ve üzeri olanlardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0.022$; $p<0.05$) (Tablo 11) (şekil 26).

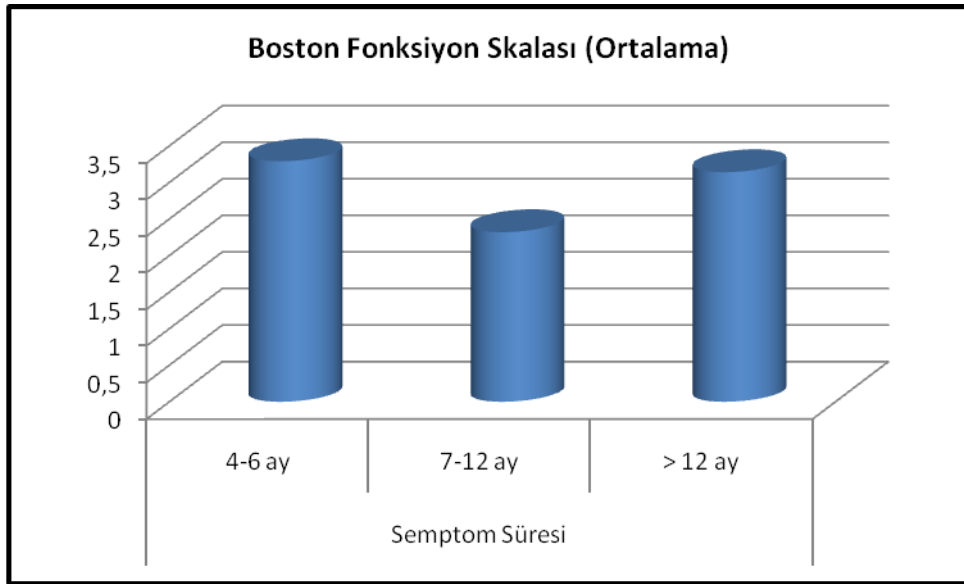
Semptom sürelerine göre Boston fonksiyon skalası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0.05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda; süresi 4-6 ay olan grubun fonksiyon skalası puanları 7-12 aydan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanırken ($p=0.039$; $p<0.05$); 12 ay ve üzeri olan grupların fonksiyon skala puanları ile anlamlı farklılık göstermemektedir ($p=0.635$; $p>0.05$). Semptom süreleri 7-12 ay arasında olan olguların Boston fonksiyon skalası puanları 12 ay ve üzeri olanlardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p=0.037$; $p<0.05$) (Tablo 11) (şekil 27).

Tablo 11. Semptom sürelerine göre Boston semptom skalası ve fonksiyon skalası puanları değerlendirmesi (n=25)

	Boston Semptom Skalası	Boston Fonksiyon Skalası
	Ort±Ss (Medyan)	Ort±Ss (Medyan)
Semptom Süresi		
4-6 ay	3.30±0.82 (3,18)	3.29±0.64 (3,12)
7-12 ay	2.36±0.52 (2,18)	2.32±0.65 (2,50)
> 12 ay	3.15±0.76 (3,09)	3.14±0.70 (3)
P	0.049*	0.045*
Post Hoc	7-12 ay < 12 ay üzeri	7-12 ay < 4-6 ay 7-12 ay < 12 ay üzeri
<i>Kruskal Wallis test</i>		* $p<0.05$



Şekil 26. Semptom sürelerine göre Boston Semptom Şiddet Skalası değerlerinin dağılımı



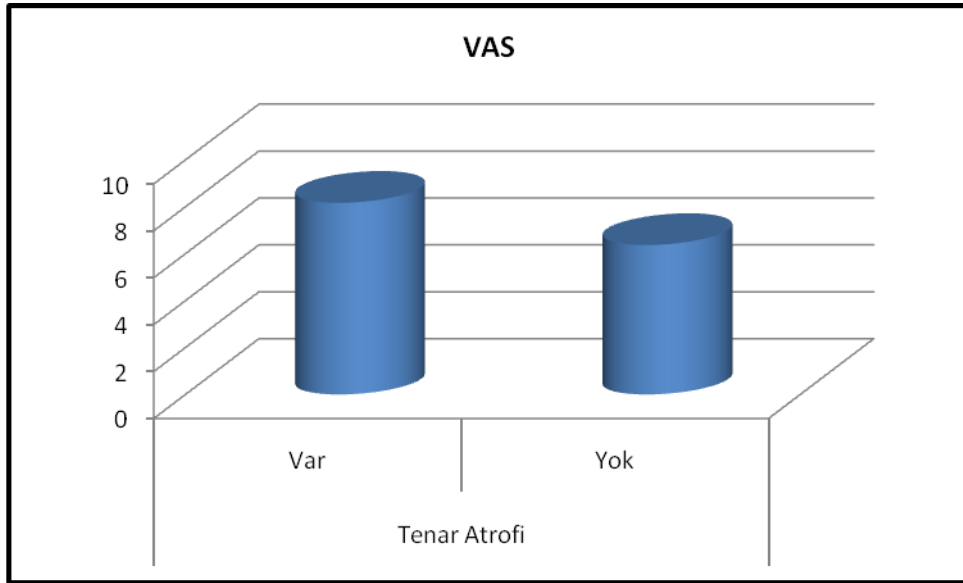
Şekil 27. Semptom sürelerine göre Boston fonksiyonel skalası dağılımı

Tenar atrofi görülen olguların VAS düzeyleri görülmeyen olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 12) (şekil 28).

Tablo 12. Tenar atrofi durumuna göre VAS değerlendirmesi

	VAS		P
	Ort±Ss	Medyan	
Tenar Atrofi			
Var	8.17±1.60	8	0,045*
Yok	6.37±2.00	7	

Mann Whitney U test **p<0.05*



Şekil 28. Tenar atrofilı olguların Vas skoruna göre dağılımları

Motor kayıplarına göre semptom süreleri sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemektedir ($p>0.05$). Motor kaybı olan 5 olgunun tümünün semptom süresinin 12 ay üzerinde olması dikkat çekicidir (Tablo 13).

Tablo 13. Motor kayıplarının semptom sürelerine göre değerlendirmesi

	Motor Kayıp		<i>p</i>
	Var	Yok	
	n (%)	n (%)	
Semptom Süre			
4-6 ay	0	3 (%15)	0.061
7-12 ay	0	7 (%35)	
> 12 ay	5 (%100)	10 (%50)	

Ki kare test

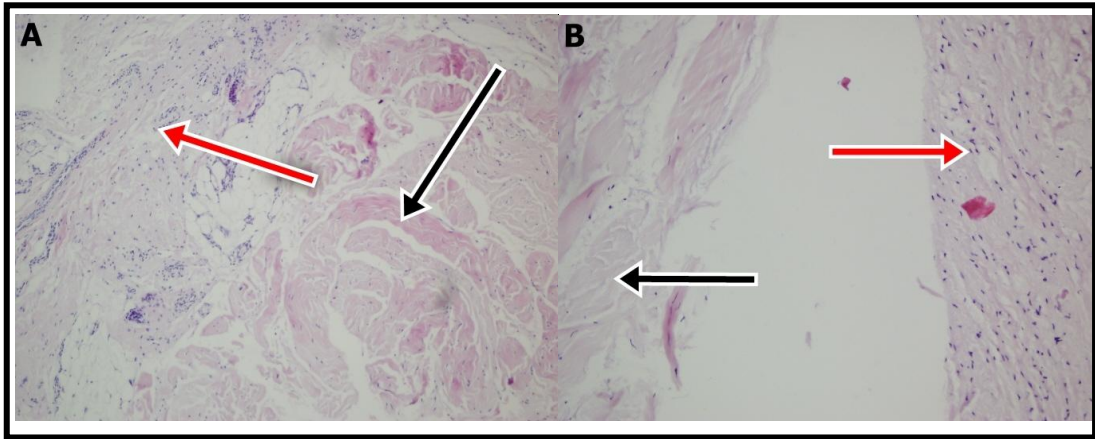
HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Transvers karpal ligaman bulguları

Transvers karpal ligamandan alınan örnekler değerlendirildiğinde iki grup arasında literatürle uyumlu olarak anlamlı hiçbir fark görülmedi. Transvers karpal ligaman incelemesinde; ödem tüm örneklerde mevcut iken, fibrozis, enflamasyon, vasküler proliferasyon, vasküler duvar kalınlığında artış ve miyofibroblast varlığı gibi patolojik değişiklikler hiçbir örnekte gözlenmedi (Tablo 14) (Şekil 29).

Tablo 14. Transvers karpal ligaman bulgularının dağılımı

		Kontrol(n=14)	Hasta(n=25)	Total	<i>p</i>
		n (%)	n (%)		
Ödem	Var	14 (%100)	25 (%100)	39 (%100)	-
Fibrozis	Var	-	-	-	-
Enflamasyon	Var	-	-	-	-
Vasküler proliferasyon	Var	-	-	-	-
Vasküler duvar kalınlığında artış	Var	-	-	-	-
Miyofibroblast	Var	-	-	-	-



Şekil 29. A) Hasta grubundan alınan transvers karpal ligaman (siyah ok) ve subsinovyal bağ dokusu örnekleri (kırmızı ok) B) Kontrol grubundan alınan transvers karpal ligaman (siyah ok) ve subsinovyal bağ dokusu örnekleri (kırmızı ok). (Transvers karpal ligamanda ödem dışında patolojik bulguya rastlanmadı

Subsinovyal bağ dokusu bulguları

Ödem tüm olgularda görüldüğünden gruplara göre istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır (Tablo 15) .

Fibrozis oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.01$); kontrol grubunda fibrozis görülme oranı (% 85.7) yüksek iken; hasta grubunda hafif (%40) ve orta (%28) düzeyde fibrozis görülme oranı yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 15) (şekil 30,31,32,33)

Enflamasyon oranları arasında da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Kontrol grubunda % 92.9 oranında enflamasyon görülmezken; %7.1 oranında hafif düzeyde enflamasyon görülmektedir; hasta grupta da % 84 oranında enflamasyon yoktur; %16 oranında ise hafif düzeyde enflamasyon vardır (Tablo 15) (şekil 34).

Subsinovyal Bağ dokusunda vasküler proliferasyon görülme oranları arasında da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Kontrol grubunda %%21.4 oranında; hasta grupta ise; %28 oranında Vasküler proliferasyon vardır. (Tablo 15) (şekil 36,37).

Subsinovyal Bağ dokusunda vasküler duvar kalınlaşması oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.01$); kontrol grubunda %7.1 oranında; hasta grupta ise %48 oranında duvar kalınlaşması saptanmıştır (Tablo 15) (şekil 38,39).

Subsinovyal Bağ dokusunda miyofibroblast oranları arasında gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Kontrol grubunda hiçbir olguda görülmezken ve hasta grupta da %12 oranında miyofibroblast görülmektedir (Tablo 15) (şekil 40).

Subsinovyal Bağ dokusunda CD 20 ve CD 3 reaksiyon oranları arasında da gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0.05$). Kontrol grubunda %14.3 oranında CD 20 görülürken hasta grupta hiçbir olguda görülmemiştir. Aynı şekilde CD3 reaksiyon oranı inflamasyon oranıyla uyumludur (Tablo 15) (şekil 35).

Subsinovyal Bağ dokusunda miyofibroblast oranları semptom sürelerine göre ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0.01$); Miyofibroblast görülen olguların semptom süreleri daha kısa iken; miyofibroblast görülmeyen olgularda semptom süresinin 12 ay üzeri görülme oranı anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 16).

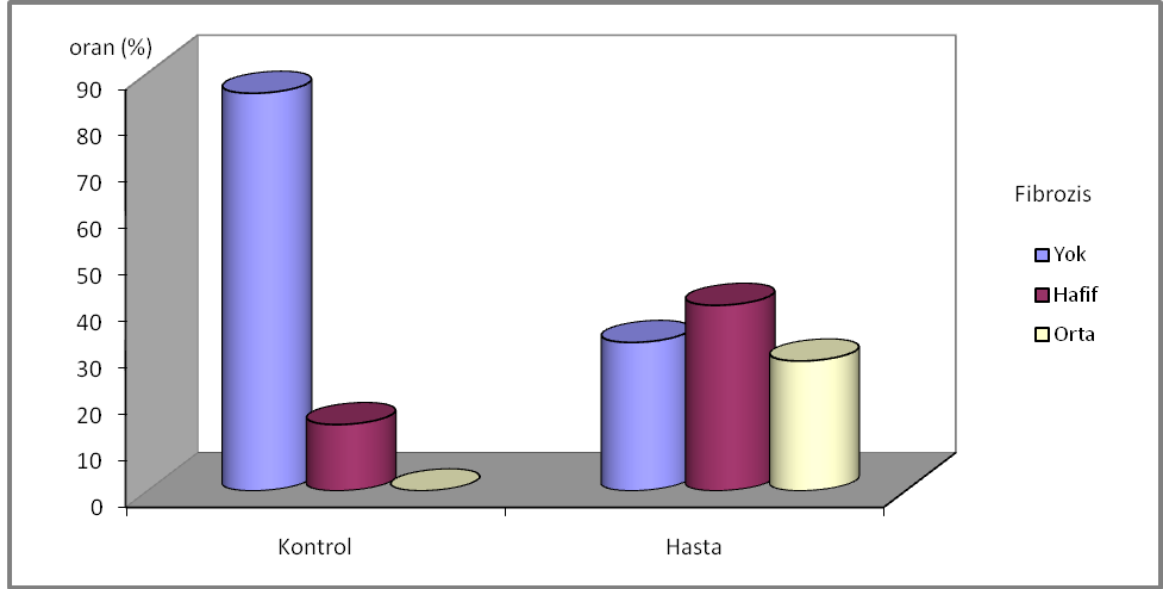
Tablo 15. Subsinovyal bağ dokusu bulgularının dağılımı

		Kontrol(n=14)	Hasta(n=25)	Total	p
		n (%)	n (%)		
Ödem	Var	14 (%100)	25 (%100)	39 (%100)	-
	Yok	12 (%85.7)	8 (%32)	20 (%51.3)	
Fibrozis	Hafif	2 (%14.3)	10(%40)	12 (%30.8)	0.004**
	Orta	0	7 (%28)	7 (%17.9)	
	Yok	13 (%92.9)	21 (%84.0)	34 (%87.2)	+0.636
	Hafif	1 (%7.1)	4 (%16.0)	5 (%12.8)	
Vasküler proliferasyon	Var	3 (%21.4)	7 (%28.0)	10 (%25.6)	0.652
	Yok	11 (%78.6)	18 (%72)	29 (%74.4)	
Vasküler duvar kalınlığında artış	Var	1 (%7.1)	12 (%48.0)	13 (%33.3)	0.009**
	Yok	13 (%92.9)	13 (%52.0)	26 (%66.7)	
Miyofibroblast	Var	0	3 (%12.0)	3 (%7.7)	+0.540
	Yok	14 (%100)	22 (%88.0)	36 (%92.3)	
CD 20	Var	2 (%14.3)	0	2 (%5.1)	+0.123
	Yok	12 (%85.7)	25 (%100)	37 (%94.9)	

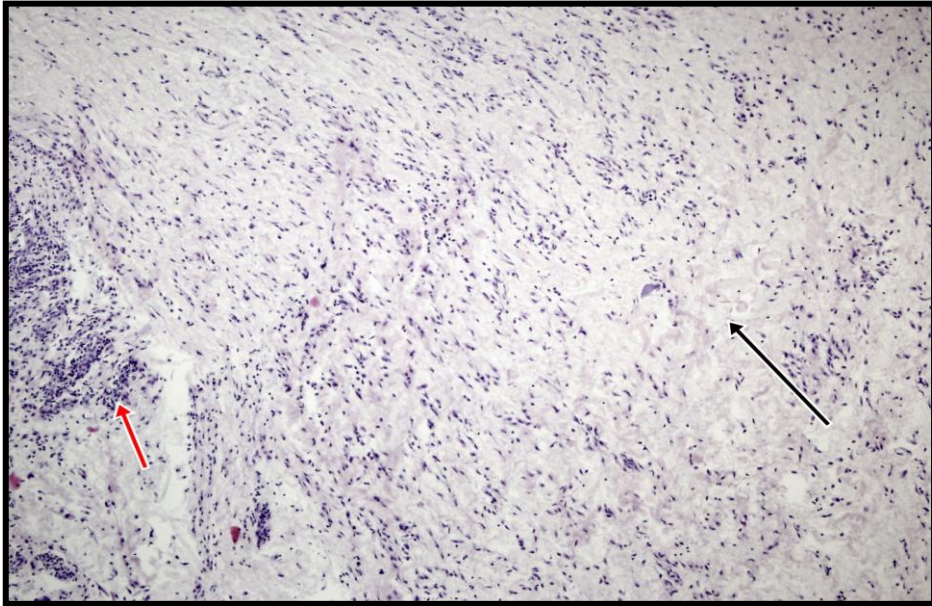
Ki kare test

⁺ Fisher's exact ki kare

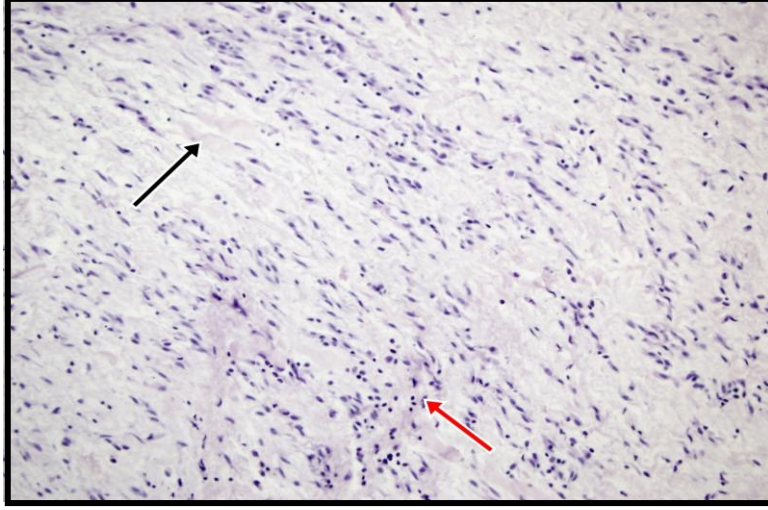
** $p<0.01$



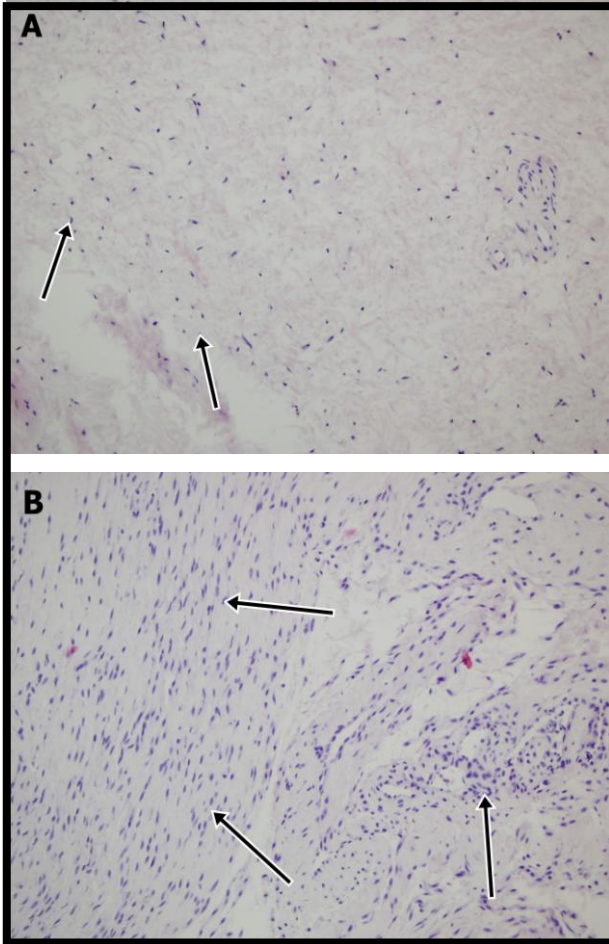
Şekil 30. Subsinovyal Bağ dokusunda gruplar arası Fibrozis dağılım oranları



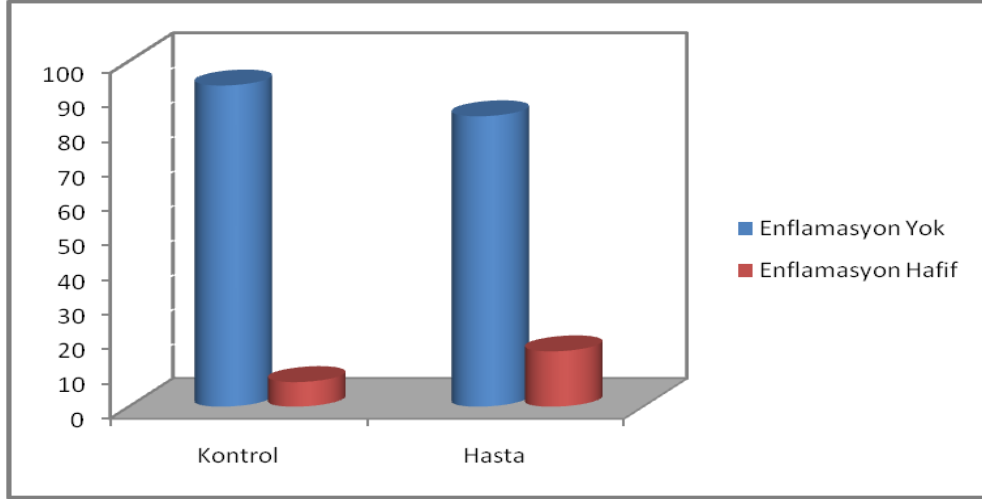
Şekil 31. Hafif Fibrozis. Fibroblastlarda sellülerite artışı(kırmızı ok) ile beraber kollajen lif çapında minimal artış ve düzensizlik (siyah ok)



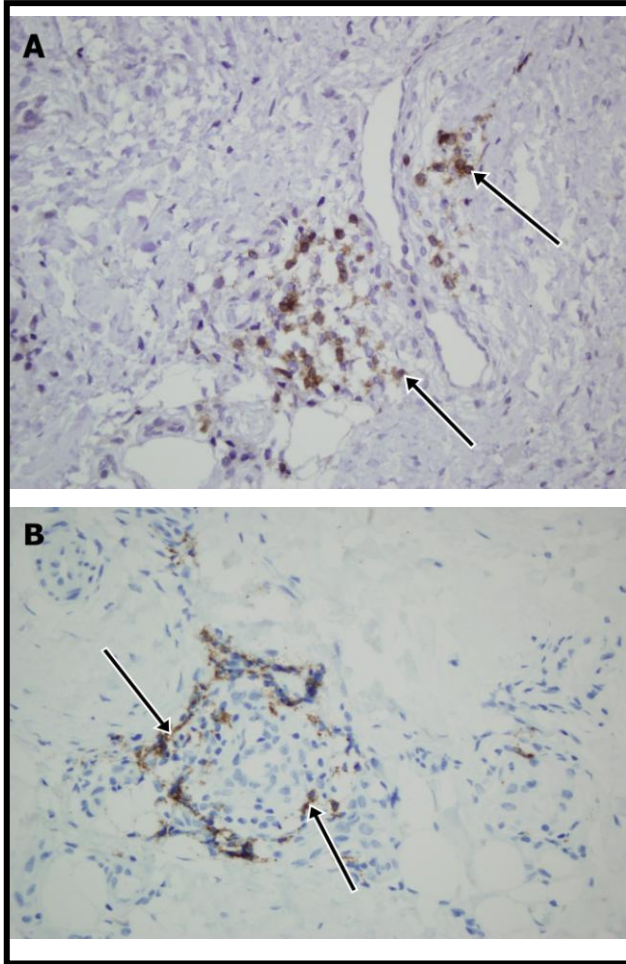
Şekil 32 . Orta dereceli fibrozis. Fibroblastlarda artmış sellüerite (kırmızı ok) ile beraber kollajen liflerin çapında ve düzensizliğinde artma



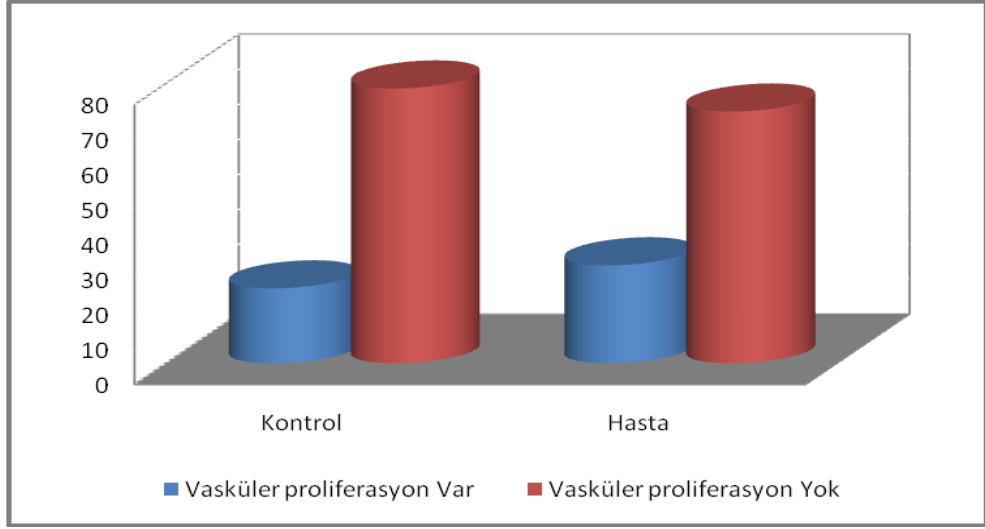
Şekil 33. A) Normal fibroblast popülasyonu (siyah ok) B) Artmış fibroblastik proliferasyon (siyah ok)



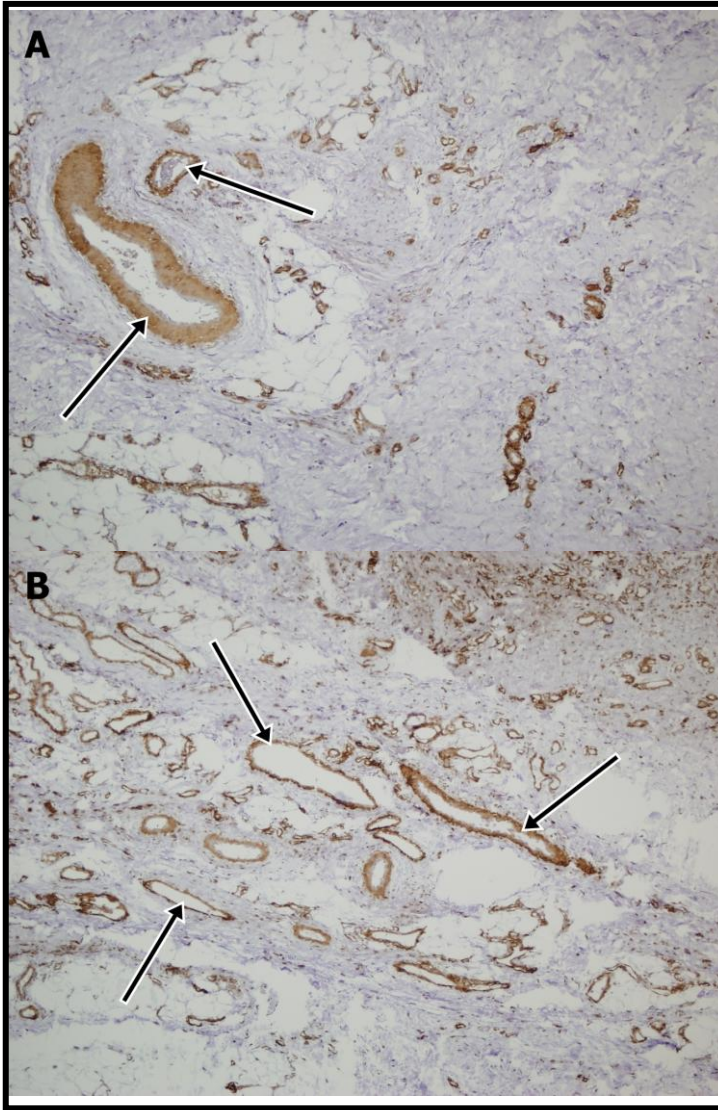
Şekil 34. Subsinovyal Bağ Dokusunda Enflamasyon oranları



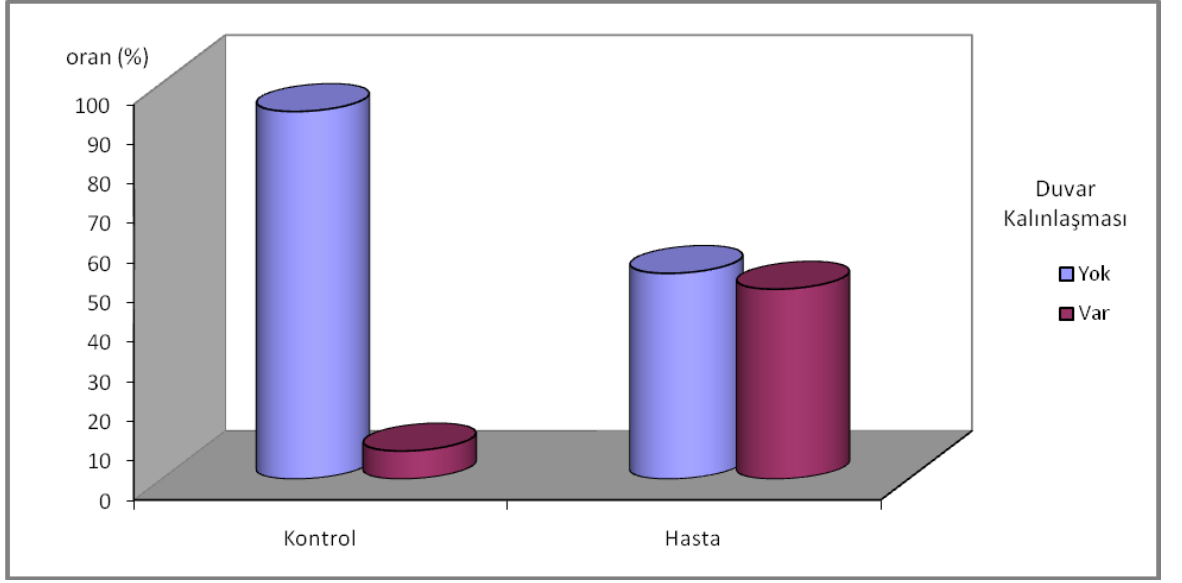
Şekil 35. A) CD 3 (+) hücreler (siyah ok) B) CD20 (+) hücreler (siyah ok)



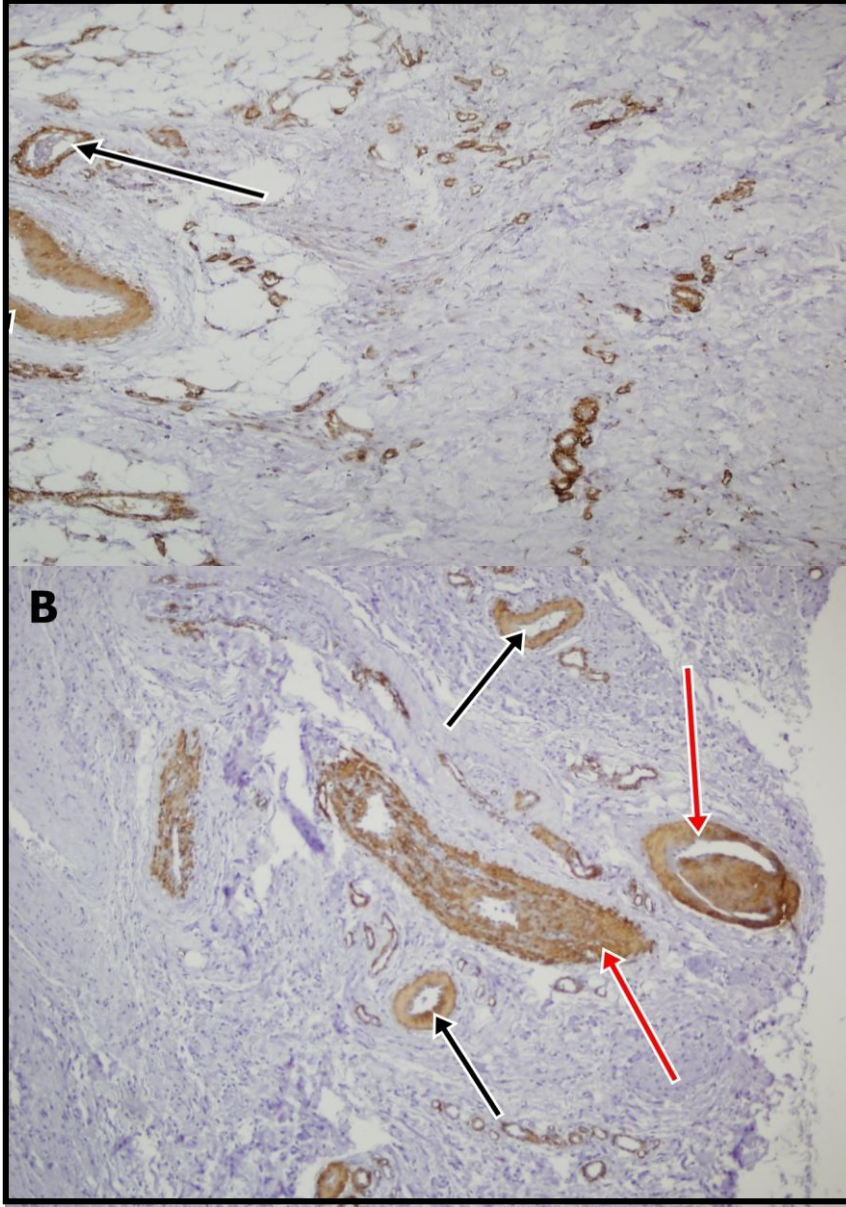
Şekil 36. Subsinoyal Bağ Dokusunda Vasküler proliferasyon



Şekil 37 . A) Normal vaskülerite (siyah ok) B) Artmış vaskülerite (siyah ok)



Şekil 38. Vasküler duvar kalınlaşması

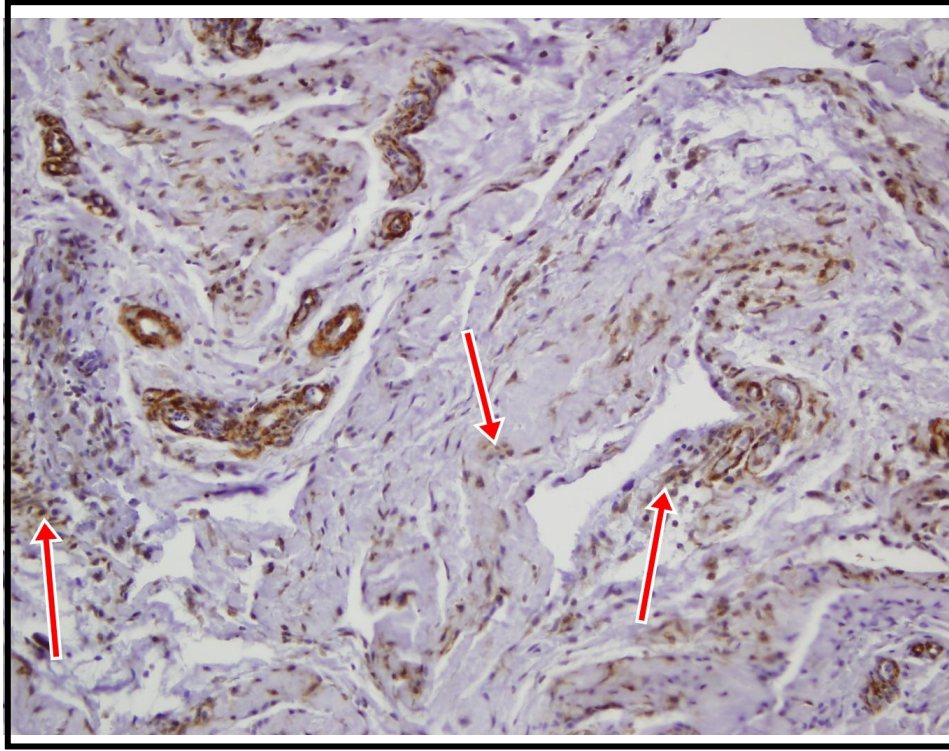


Şekil 39. Vasküler Duvar Kalınlığı: α -SMA vasküler düz kaslarla reaksiyon vermektedir. A) Normal vasküler (siyah ok) kalınlık B) Artmış vasküler kalınlık (siyah ok), Lümeni iyice daraltan aşırı artmış vasküler kalınlık (kırmızı ok)

Tablo 16. Hasta grubu olgularda Miyofibroblast ile semptom süresi ilişkisi

	Miyofibroblast			P
	Var	Yok	Total	
	n (%)	n (%)		
Semptom Süresi				
4-6 ay	2 (%66.7)	1 (%4.5)	3 (%12)	0.005**
7-12 ay	1 (%33.3)	6 (%27.3)	7 (%28)	
> 12 ay	0	15 (%68.2)	15 (%60)	

Ki kare test ** $p < 0.05$



Şekil 40. Miyofibroblastlar: α -SMA antikoruna (+) reaksiyon veren fibroblastlar (kırmızı ok)

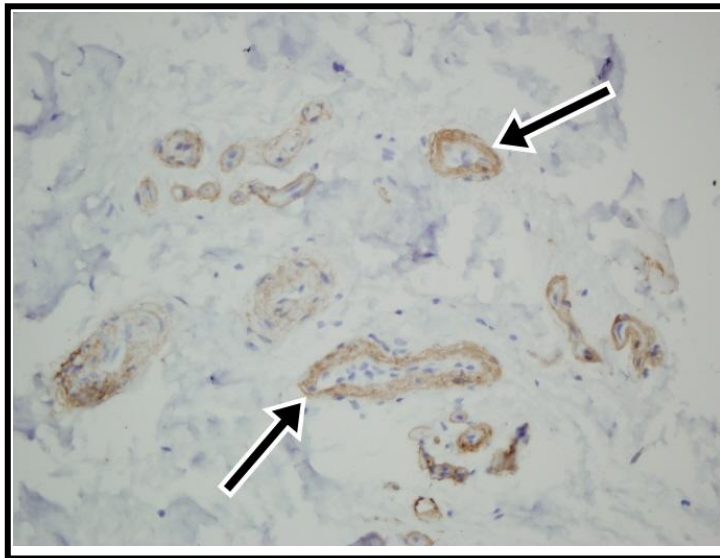
Kollajen tip IV boyanması subsinovyal bağ dokusunda vasküler yapılarda görülürken, doku içeriğinde gözlenmedi. Kollajen tip IV boyanma oranları gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi ($p<0.05$); buna göre kontrol grubunda hafif boyanma oranı fazla iken, hasta grubunda orta boyanma oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 17) (Şekil 41)

Tablo 17. Gruplara göre subsinovyal bağ dokusunda kollajen tip IV boyanmanın değerlendirilmesi

Kollajen tip IV	Kontrol (n=14)	Hasta (n=25)	Total	p
	n (%)	n (%)		
Boyanma Yok	2 (%14.3)	9 (%36)	11 (%28.2)	0.013*
Hafif boyanma	4 (%28.6)	0	4 (%10.3)	
Orta boyanma	8 (%57.1)	16 (%64.0)	24 (%61.5)	
Şiddetli boyanma	-	-	-	

Ki kare test

**p<0,05*



Şekil 41. Subsinovyal Bağ dokuda kollajen tip IV: Kollajen tip IV ile vasküler yapıların bazal laminaları (+) reaksiyon vermiştir. (siyah ok)

BÖLÜM 5. TARTIŞMA

Karpal tünel sendromu; tüm tuzak nöropatilerin %90'ı oluşturmaktadır ve en sık görülen tuzak nöropatidir (36). Genel populasyonda görülme oranı %0.1-0.5 arasındadır ve senelik prevalansı erkeklerde % 2, kadınlarda % 3'dür. Sadece A.B.D.'de yıllık yapılan karpal tünel cerrahi sayısı 460.000'dir ve yaklaşık 2 milyar dolar maliyeti olmaktadır (37). Bu kadar yaygın görülen ve büyük maliyetlere neden olan bu hastalıkla ilgili çok fazla çalışma yapılmış ve bir çok etyolojik neden gösterilmeye çalışılmışsa da halen %50'lik bir grup için kesin bir etyolojik faktör gösterilememiştir ve idiopatik olarak adlandırılmaktadır (128).

İdiopatik karpal tünel sendromunun etyolojisinin aydınlatılması şüphesiz bu hastalığın tedavisinde yeni bir bakış açısı yaratılmasında büyük önem taşımaktadır. Hastalık ilk tanımlandığı zamandan beri, (24) median sinirin basıya uğradığı ve semptomlara bu basının neden olduğu bilinmektedir. Peki bu basıya hangi yapı neden olmaktadır? Uzun süre, fleksör retinakulumun kalınlaştığı ve neden olduğu düşünülmüş fakat yapılan çalışmalarda KTS'li ve normal bireylerin transvers karpal ligamanları arasında morfometrik veya biyomekanik açıdan anlamlı herhangi bir farklılık saptanmamıştır (71, 115, 118). Bu bulgular ışığında karpal tünel sendromunun şu anki modern tanımı yapılmıştır. Buna göre; karpal tünel sendromu karpal tünel içindeki boşlukta bir azalma ya da içerik hacminin artmasıyla gelişen tünel içerisindeki basınç artışıdır (3, 4, 5). Diğer bir deyişle median sinirin karpal tünelde sıkışması içerik hacmi ile kanal genişliği arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanmaktadır (17). Bu değişim, başka bir hastalık sonucu gelişiyor ise sekonder KTS, bilinen bir etyolojik neden gösterilemiyor ise idiopatik KTS olarak adlandırılmaktadır.

Sonraki dönemde yapılan çalışmalarda ortaya iki hipotez atılmıştır. Freeland ve ark. (111) idiopatik KTS'nin lumbrikal kas hipertrofisi, küçük el bileği gibi kronik kompresyon yapan patolojiler zemininde çeşitli ekstresek ve intrinsek mekanizmalarla (aşırı, zorlamalı el bileği hareketleri, vibrasyon yapan aletler kullanımı) oluşan iskemi-reperfüzyon epizodları nedeniyle oluştuğunu savunmaktadırlar. Diğer bir görüş ise bu hastalığın ortak histopatolojik bulgusu olan subsinovyal bağ dokudaki fibrozisten yola çıkmaktadır. Çünkü bu noktada eğer ortak bir etyolojiden söz edilecekse varlığı her hastada kanıtlanamayan lumbrikal hipertrofi, küçük el bileği gibi bireyler arası farklılık gösteren patolojiler yerine tüm hastalarda ortak bir bulgu olan subsinovyal fibrozisten

(30, 118, 203, 237) yola çıkmak daha anlamlı görülmektedir. Bu noktada bazı yazarlar şu görüşü desteklemektedir; bu bölgeye özgü bir yapı olan subsinovyal bağ dokusu çok hareketli tendonların çevresinde bulunmakta ve sürekli olarak makaslama kuvvetlerine maruz kalmaktadır (311, 318). Dolayısıyla bu dokuda bir yara iyileşme reaksiyonu sonrası fibrozis gelişmekte, sonuçta bölgede artan kollajen ve ekstrasellüler matris proteinleri birikerek sınırlı bir boşluk olan karpal tünelde boşluğu azaltarak, kompresyona neden olmaktadır. Bu görüşü destekleyen pek çok bulgu arasında şüphesiz en önemlisi hasta grubundan alınan örneklerde kollajen lif değişikliklerinin tendona yakın bölgeden; yani makaslama kuvvetinin en yoğun olduğu bölgeden başladığının elektron mikroskopisiyle gösterilmiş olmasıdır (51). Böylece önce subsinovyal bağ dokudaki değişikliklerin başlayarak, kompresyona zemin hazırladığı ve daha sonra, zaten kompresyonun doğasının gereği olan iskemi-reperfüzyonun sürece eklenerek median sinir bulgularına yol açtığı görüşü desteklenmiştir.

Hipotezimiz esasen ikinci görüşten köken almaktadır. Görüşümüz; subsinovyal bağ dokusundaki makaslama kuvvetlerinin fibrozis veya artmış fibroblastik aktiviteye yol açtığı, (fibroblastların mekano-duyarlı hücreler olduğu bilgisi mevcut) sonrasında hastalığın başlangıç aşamasında aşırı kollajen sentezleyebilen, kontraktil aktiviteye sahip olan miyofibroblastların da dahil olmasıyla sürecin hızlanarak kompresyonun oluşmaya başladığıdır. Bu noktada aslında literatür incelendiğinde; ikinci görüşte geçen yara iyileşmesi reaksiyonunun şart olmadığı, mekanik kuvvetlere duyarlı, adapte olabilen ve hatta belli sertlikten sonra miyofibroblastlara dönüşebilen fibroblastların aktivitesinin bile bağ dokusunun özelliklerini bu şekilde değiştirebildiği görülmektedir. Modern biyomühendislik çalışmaları miyofibroblastlara dönüşüm için gereken eşik Young modülü değerlerini bile tanımlamış durumdadır (411). Hatta myokarda fibroblastların makaslama kuvvetlerine maruz kalarak kalp yetmezliğine kadar giden süreci başlattığı da gösterilmiştir (388, 477, 478). İlaveten fibroblastların duyarlılığının estradiol tarafından azaltıldığı, yine tendon üzerindeki çalışmalarda gösterilmiştir bu da hastalığın perimenopozal dönemde artmasının nedeni olarak estradiolun azalmasıyla fibroblast duyarlılığının artmasını düşündürebilir. Genç yaşta cerrahi olarak menopoza girenler ve aromataz inhibitörü kullananlarda KTS oranının arttığı bilinmektedir. Hastalığıdaki yaşa bağımlı olan bu pik yapma fenomenini açıklamada, artmış fibroblastik duyarlılık düşüncesi yara iyileşme reaksiyonu düşüncesine kıyasla daha başarılıdır. Bu

ise; biyomühendislikle ilgili yapılan son çalışmalardan çıkarım yaptığımız, üzerinde daha ileri çalışmalar yapılması gereken bir düşüncedir.

Burada bir iyileşme reaksiyonu mu yoksa bir fibroblastik aktifleşmenin mi esas süreci yüklendiği ayrı bir tartışma konusudur. Aslında her iki görüş açısından da miyofibroblastların varlığını göstermek anlamlıdır çünkü aslında her ikisinin de ortak son yolu miyofibroblastlardır.

Hipotezimizi desteklemek için fibrotik süreci ve miyofibroblast varlığını aldığımız örneklerde histopatolojik olarak inceleyerek hastaların semptom süreleri, semptom şiddetleri ve bulguları ile korele etmeye çalıştık. Hastalarımızın tümüne yakın bölümünde tipik semptomlar mevcuttu. Hastalara uygulamış olduğumuz Boston skorlaması bize hastalığın seyriyle ilgili şu bilgiyi verdi: Hastalığın ilk evresinde ağrı ve semptomlar üst seviyede iken orta dönemde bir azalma, sonrasında yeniden bir artış olmakta ama bu artış hiçbir zaman ilk evre kadar şiddetli olmamaktadır. Fonksiyon kaybı yine geç evrelerde artmaktadır bu da muhtemelen median sinirde zamanla oluşan yapısal değişikliklerin bir sonucudur. Yine median sinir değişikliklerinin sonucu olarak gözlenen motor kayıba sahip tüm hastalar geç evredeki hastalardır.

Gözlemlediğimiz diğer bir bulgu ise, tenar atrofinin semptom şiddeti ile korrele olmasıydı. Bunu da basının derecesinin yani hastalığın şiddetinin fazla olduğu olgularda median sinirin daha çok etkilendiği şeklinde yorumladık. İdiopatik KTS meslekle alakalı bir hastalık olarak görülse de hasta grubumuzun çoğunluğu ev hanımı ya da emekli idi. Tabii bu bir epidemiyolojik çalışma olmadığından hasta sayısı da bu bulguyu speküle edecek kadar yeterli değildir.

Histopatolojik bulgulara bakıldığında; öncelikle incelediğimiz örneklerde transvers karpal ligaman dokusunda fibrozis veya artmış fibroblastik aktiviteyle ilgili olabilecek fibrozis, vasküler duvar kalınlığında artma, vasküler proliferasyon gibi patolojik bulgulara rastlamadık. Miyofibroblast varlığı da bu dokuda mevcut değildi. Bu bulgu hastalığın modern tanımıyla da örtüşmekteydi. Sonuç olarak transvers karpal ligamanda yapılan histopatolojik incelemeler sonucunda anlamlı histopatolojik bulgu saptanmamış olup bu bulgu literatürde mevcut olan; KTS'li ve normal bireylerin transvers karpal ligamanları arasında morfometrik ve biyomekanik açıdan herhangi bir fark olmadığı bilgisiyle uyumludur (71, 115, 118).

Hasta grubunda fibrozisi subsinovyal bağ dokusunda anlamlı olarak artmış bulduk. Bu da zaten hipotezimizin çıkış noktasını destekler bir bulguydu.

Tüm örneklerde ödemin olması da şaşırtıcı değildi çünkü hasta grubunda kompresyondan dolayı, kontrol grubunda ise travmatik hastalar alındığından bu da beklenen bir sonuçtu.

Vasküler proliferasyonda anlamlı bir fark bulamadık fakat vasküler duvar kalınlığı hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulundu. Daha önce yapılan çalışmalara göre vasküler duvar kalınlık artışına elastindeki azalmanın yol açtığı, bunun nedeninin ise iskemiye (286) ya da fibrozise bağlı olabileceği gösterilmiştir. Çünkü iskemide tropoelastin gen ekspresyonu baskılanmakta fibroziste ise kollajen, elastin arasındaki denge kollajen lehine bozulmaktadır.

Yaptığımız diğer incelemede her iki grup arasında enflamasyon açısından anlamlı bir fark bulamadık. Fakat lenfosit çeşitlerine baktığımızda T lenfositlerin daha çok olduğunu B lenfositlerin ise oldukça az olduğunu gördük. Ama her ikisinin miktarı da bu hastalığı inflamatuvar bir süreçle ilişkilendirecek derecede anlamlı değildi (203).

Kollajen tiplendirmesinde varlığı tahmin edilen ama henüz gösterilmemiş olan kollajen tip IV'ü araştırdık (103). Sonuçta kollajen tip IV 'ün subsinovyal bağ dokusunun ana yapısında olmadığını ama içeriğinde bulunan vasküler yapıların bazal laminasında olduğunu gösterdik. Bu da yeni bir bulgu olması açısından önem taşımaktadır.

Miyofibroblastları sadece erken dönemdeki hastalarda gösterebildik. Hastalar semptom sürelerine göre ayrıldığında bu sayı istatistiksel olarak anlamlıydı. Burada incelenmeye çalışılan fenotipin, fibroblast-miyofibroblast dönüşümü gibi dinamik bir sürecin parçası olduğu düşünülürse, tüm erken evre hastalarda bu gözlemin yapılamaması mantıklıdır. Çünkü yapmaya çalıştığımız bir anlamda bu sürecin ancak bir kesitini incelemek, anlık bir resmini çekmekti. Miyofibroblastlar şimdiye kadar literatürde karpal tünel subsinovyal bağ dokusunda direkt olarak gösterilmemiştir. Sadece bir çalışmada fleksör retinakulumda lizil oksidaz enzim aktivitesinin ölçülmesi yolu ile dolaylı bir şekilde gösterilmeye çalışılmıştır (487).

Çalışmamızda hasta ile kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkı olması ve hasta grubunun daha çok kadınlardan oluşması kısıtlayıcı faktörler olmuştur. Ama literatüre bakıldığında bu şekilde histopatolojik inceleme yapılan çalışmalarda da hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı yaş farkları bulunduğu hatta kontrol grubu bulunmasındaki

sıkıntıdan dolayı çalışmalarda kontrol grubu olarak kadavraların (51, 52, 103) kullanıldığı görülmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu canlı bireyler olarak alınmış böylece hem doku incelemesi hem de dışlama faktörlerinin sorgulanması çok daha etkili yapılabilmektedir. Ancak çalışma daha uzun bir zamana yayılıp grupların sayısı arttırılabilseydi gruplar arası yaş ve cinsiyet eşleşmesi daha sağlıklı yapılabilirdi.

Sonuç olarak bulgularımız; subsinovyal bağ dokusundaki fibrozisi desteklemekte, hatta miyofibroblastların da erken dönemde bu sürece dahil olabildiğini göstermektedir. Bu kaskadın tümüyle gösterilmesi ve idiopatik karpal tünel sendromu etyolojisindeki rolünün tam olarak anlaşılması ile, kaskadın bir noktada kırılması sağlanarak (örn. Smad protein inhibisyonu, TGF- β aktivasyonunun inhibisyonu) yeni tedavi stratejileri yaratılabilir. Patofizyolojinin daha iyi anlaşılmasıyla sürece dışarıdan müdahale edilerek fibrozisi durdurucu ya da önleyici tedavi seçenekleri gündeme gelebilecektir. Örneğin literatürde in vivo ve in vitro uygulamalarda TGF- β ' nın hücre içi etkilerinden sorumlu olan Smad protein 2 ve 3 'ün fosforilasyonunu engelleyen rifampisin'in bu amaçla kullanılabilmesine dair bir yayın mevcuttur (488). Etkisini yine benzer mekanizmayla gösteren bir çok antifibrotik tedavi seçenekleri de başka hastalıklarda denenmektedir (411). Örneğin patofizyolojisinde miyofibroblastların varlığı ile artmış TGF- β etkisi ve fibroblastik aktivite gösterilmiş olan Dupuytren hastalığında da TGF- β etkisini azaltan bazı ilaçların etkinliğini gösteren yayınlar mevcuttur. Bunlardan biri tamoksifendir. Sentetik bir non-steroidal antiöstrojen olan tamoksifen TGF- β sentezini azaltmaktadır. Yapılan çalışmada tamoksifen kullanımının Dupuytren hastalığında fibroblast aktivitesi ve TGF- β sentezini durdurarak palmar fasyadaki kontraktürlerde belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (381). Yine fibrotik bir bağ dokusu hastalığı olan Sistemik sklerozda da artmış TGF- β / Smad protein aksı ve miyofibroblastlar sorumlu tutulmaktadır (489). Bu hastalıkla ilgili yapılan hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda TGF- β sinyal yolunun inhibe edilmesi özellikle Smad3 blokajıyla fibrotik yanıtın azaltılabileceği gösterilmiştir (490). Bir yarı sentetik olan Halofujinon ve ALK5/TGF β R1 gibi reseptör inhibitörlerinin fibroblastlardan kollajen salınımını azaltarak fibrotik yanıtı azalttığı bazı hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Ayrıca bir tirozin kinaz reseptör inhibitörü olan Imatinib de şu an denenmekte olan tedaviler arasındadır (460). Arjinaz enzim inhibitörü olan Pirfenidon' un TGF- β bağımlı gen

ekspresyonunu azaltarak fibrotik aktiviteyi engellediği idiopatik pulmoner fibrozisi olan hastalar üzerinde yapılan çift kör çalışmalarda gösterilmiştir (491).

Yapılacak çalışmalarda erken dönem idiopatik karpal tünel sendromu bulunan hastalara ağırlık verilmesi tahminimize göre hastalığın ilk dönemlerinde rol oynayan miyofibroblastların gösterilme olasılığını da arttıracaktır. Bu fibrotik sürecin hastalığın hangi evresinde durdurulabileceği de yeni tedavi stratejileri geliştirmek adına gelecekteki çalışmalarda incelenmesi gereken önemli bir noktadır.

Günümüzde bir çok yeni tedavi şeması fibrotik sürecin aydınlatıldığı hastalıklarda denenmeye başlanmıştır. Patofizyolojideki fibrotik süreç ve miyofibroblast varlığı ile ilişkisinin tam ve detaylı olarak gösterilmesi ile bu ve benzeri yeni tedavilerin gelecekte idiopatik karpal tünel sendromu için de kullanılması gündeme gelebilir. Bunun için daha kapsamlı bir çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Örneğin TGF- β /Smad protein aksının bu hastalıkta direkt gösterilmesi, hücre kültürü yapılarak bu hastalıktaki fibroblastların incelenmesi, genetik çalışmalarla fibroblastlar arasındaki kişiye özel duyarlılık farklarının nedenlerinin açıklanması mümkün olabilir. Sonuç olarak bu sık görülen hastalığın daha iyi anlaşılması açasından yeni yaklaşımlara, yeni perspektiflere ve yeni fikirlere ihtiyaç olduğu şüphesizdir.

KAYNAKLAR

- 1- Boz C, Ozmenoglu M, Altunayoglu V, Velioglu S, Alioglu Z. Individual risk factors for carpal tunnel syndrome: an evaluation of body mass index, wrist index and hand anthropometric measurements. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106:294-9
- 2- Kouyoumdjian JA, Zanetta DM, Morita MP. Evaluation of age, body mass index, and wrist index as risk factors for carpal tunnel syndrome severity. *Muscle Nerve* 2002;25:93-7
- 3- Cobb TK, Cooney WP, An KN. Aetiology of work-related carpal tunnel syndrome: the role of lumbrical muscles and tool size on carpal tunnel pressures. *Ergonomics*. 1996;39:103-7
- 4- Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, Lundborg GN, Akeson WH. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am*. 1981;63:380-3
- 5- Gelberman RH, Szabo RM, Williamson RV, Hargens AR, Yaru NC, Minter-Convery MA. Tissue pressure threshold for peripheral nerve viability. *Clin Orthop*. 1983;178:285-91
- 6- Szabo RM, Chidgey LK. Stress carpal tunnel pressures in patients with carpal tunnel syndrome and normal patients. *J Hand Surg [Am]*. 1989;14:624-7
- 7- Werner RA, Albers JW, Franzblau A, Armstrong TJ. The relationship between body mass index and the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve*. 1994;17:632-6
- 8- Lundborg G, Dahlin LB. Anatomy, function and pathophysiology of peripheral nerves and nerve compression. *Hand Clin* 1996;12:185-193
- 9- Butler D.S. *The Sensitive Nervous System*. Noigroup Publications, Adelaide, Australia 2000
- 10- Kostopoulos D Treatment of Carpal Tunnel Syndrome: A Review of the Non-Surgical Approaches with Emphasis in Neural Mobilization. *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 2004;8:2-8

- 11- Tüzün F, Ünalın H Tuzak Nöropatileri. In: Göksoy T Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul Yüce Yayın 2002;803-812
- 12- Antony MS. Sensory Evaluation In: Clark GL, Wilgis EFS, Aiello B: Hand Rehabilitation A Practical Guide. New York, Churchill Livingstone 1993 pp 55-72
- 13- Tuncalı D, Barutcu A.Y, Terzioğlu A, Aslan G Transverse Carpal Muscle in Association With Carpal Tunnel Syndrome: Report of Three Cases. Clinical Anatomy 2005;18:308-312
- 14- Atroshi I. Prevalence of Carpal Tunnel Syndrome in A General Population. Journal of the American Medical Association 1999;282:153-158
- 15- Özel S, Öken Ö. Periferik Sinir Lezyonları. Oğuz H (Ed). Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 665-94
- 16- Nadler SF, Schuler S, Nadler SJ. Kümülatif Travma Bozuklukları. Delisa J A. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar. (Çeviri Ed. Arasıl T.) Güneş Kitabevi, 2007: 615-630
- 17- Byl C, Puttlitz C, Byl N, Lotz J, Topp K Strain in the Median and Ulnar nerves During Upper-extremity Positioning. Journal of Hand Surgery (Am) 2002;27:1032-1040
- 18- Szabo RM, Gelberman RH. The pathophysiology of nerve entrapment syndromes. Hand Surg [Am] 1987;12:880-884
- 19- Tucci MA, Barbieri RA, Freeland AE. Biochemical and histological analysis of the flexor tenosynovium in patients with carpal tunnel syndrome. Biomed Sci Instrum 1997;33:246-251
- 20- Ress AM, Babovic S, Angel MF, Im MJ, Dellon AL, Manson PN. Free radical damage in acute nerve compression. Ann Plast Surg 1995;34:388_395
- 21- Buckley RC, Tucci MA, Freeland AE, Angel MF. The effects of interleukin-6 on fibroblasts in tissue culture. Abstracts of the American Association for Hand Surgery 29th Annual Meeting, Kona, HI, January 15, 1999, p 104
- 22- Sommer C, Galbraith JA, Heckman HM, Myers RR. Pathology of experimental compression neuropathy producing hyperesthesia. J Neuropathol Exp Neurol 1993; 52: 223-233

- 23- Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. Chronic nerve compression—an experimental model in the rat. *Ann Plast Surg* 1984;13:112-120
- 24- Paget J.(1854). *Lectures on Surgical Pathology*. Lindsay&Blakinston, Philedelphia
- 25- Hunt JR (1914) The neural atrophy of the muscle of the hand, without sensory disturbances.*Rev Neurol Psych* 12:137-148
- 26- Marie P, Foix C (1913) Atrophie isolée de l'eminence thenar d'origine névritique : role du ligament annulaire anterieur du carpe dans la pathogénie de la lésion. *Rev Neurol Psych* 26:647-649
- 27- Learmonth JR (1933) The principle of decompression in the treatment of certain diseases of the peripheral nerves.*Surg Clin North Am* 13:905-913
- 28- Cannon BW, Love JG (1946) Tardy median palsy;median neuritis; median thenar neuritis amenable to surgery.*Surgery* 20:210-216
- 29- Brain WR, Wright AD, Wilkinson M (1947) Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel.*Lancet* 1:277-282
- 30- Phalen GS (1966) The Carpal Tunnel Syndrome *J Bone Joint Surg Am* 48: 211-228
- 31- Eversmann WW Jr. Entrapment and compression neuropathies. In: Green DP, editor. *Operative hand surgery vol 2*. New York: Churchill Livingstone; 1993. pp 1341 – 85
- 32- Omer GE, Jr. Median nerve compression at the wrist. *Hand Clin* 1992;8(2):317-24
- 33- Blanc PD, Faucett J, Kennedy JJ, Cisternas M, Yelin E. Self-reported carpal tunnel syndrome: predictors of work disability from the National Health Interview Survey Occupational Health Supplement. *Am J Ind Med* 1996;30(3):362-8.
- 34- Patterson JD, Simmons BP. Outcomes assessment in carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 2002;18(2):359-63, viii.
- 35- Katz JN, Simmons BP. Clinical practice. Carpal tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346(23):1807-12

- 36- Tanaka S, Wild DK, Seligman PJ, Behrens V, Cameron L, Putz- Anderson V. The US prevalence of self-reported carpal tunnel syndrome: 1988 National Health Interview Survey data. *Am J Public Health* 1994;84(11):1846-8
- 37- Palmer DH, Hanrahan LP. Social and economic costs of carpal tunnel surgery. *Instr Course Lect* 1995;44:167-72
- 38- Burke FD. Carpal tunnel syndrome: reconciling “demand management” with clinical need. *J Hand Surg [Br]* 2000;25(2):121-7.
- 39- Dowson DM, Hallet M, Wilbourn AJ: *Entrapment Neuropathies*. 3th ed. Philadelphia, Lippincott- Raven Publishers. 1999
- 40- Wainner RS, Fritz JM, Irrgang JJ, Delitto A, Allison S, Boninger ML. Development of a Clinical Prediction Rule for the Diagnosis of Carpal Tunnel Syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*, 86:609 -18, 2005
- 41- Stevens JC, Sun S, Beard CM, O’Fallon WM, Kurland LT. Carpal tunnel syndrome in Rochester, Minnesota, 1961 to 1980. *Neurology* 1988;38:134–8. [PubMed: 3336444]
- 42- Nordstrom DL, DeStefano F, Vierkant RA, Layde PM. Incidence of diagnosed carpal tunnel syndrome in a general population. *Epidemiology* 1998;9:342–5. [PubMed: 9583428]
- 43- Einhorn N, Leddy JP. Pitfalls of endoscopic carpal tunnel release. *Orthop Clin North Am* 1996;27(2):373-80
- 44- Bureau of Labor Statistics. News: lost-work time injuries and illnesses: Characteristics and resulting time away from work. United States: Bureau of Labour Statistics; 2001. Available from: <http://www.bls.gov/>
- 45- Stolp-Smith KA, Pascoe MK, Ogburn PL Jr. Carpal tunnel syndrome in pregnancy: frequency, severity, and prognosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998;79(10):1285-7.)
- 46- Bahrami MH, Rayegani SM, Fereidouni M, Baghbani M. Prevalence and severity of carpal tunnel syndrome (CTS) during pregnancy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2005;45(2):123-5
- 47- Sax TW, Rosenbaum RB. Neuromuscular disorders in pregnancy. *Muscle Nerve* 2006; 34(5):559-71

- 48- Finsen V, Zeitlmann H. Carpal tunnel syndrome during pregnancy. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40(1):41-5
- 49- Sud V, Tucci MA, Freeland AE, Smith WT, Grinspun K. Absorptive properties of synovium harvested from the carpal tunnel. *Microsurgery* 2002;22:316-9
- 50- Hirata H, Tsujii M, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K, Morita A, Okuyama N, et al. MMP-2 expression is associated with rapidly proliferative arteriosclerosis in the flexor tenosynovium and pain severity in carpal tunnel syndrome. *J Pathol* 2005;205:443-50
- 51- Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, Wold LE, O'Byrne MM, Moran SL, et al. Changes in the functional structure of the tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome: a scanning electron microscope study. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:1413-22
- 52- Oh J, Zhao C, Zobitz ME, Wold LE, An KN, Amadio PC. Morphological changes of collagen fibrils in the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:824-31
- 53- Tsujii M, Hirata H, Yoshida T, Imanaka-Yoshida K, Morita A, Uchida A. Involvement of tenascin-C and PG-M/versican in flexor tenosynovial pathology of idiopathic carpal tunnel syndrome. *Histol Histopathol* 2006;21:511-8
- 54- Bland JD. Treatment of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2007;36:167-71
- 55- Gelfman R, Melton LJ 3rd, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2009;72:33-41
- 56- Shigeharu Uchiyama, Toshiro Itsubo, Koichi Nakamura, Hiroyuki Kato, Takashi Yasutomi, Toshimitsu Momose. Current concepts of carpal tunnel syndrome: pathophysiology, treatment, and evaluation. *J Orthop Sci* (2010) 15:1-13
- 57- Cobb T, Dalley B, Posteraro R, Lewis R. Anatomy of the flexor retinaculum. *J HandSurg* 1993;18:91-9
- 58- Robbins H. Anatomical study of the median nerve in the carpal tunnel and etiologies of the carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg* 1963;45:953-66
- 59- Papaioannou T, Rushworth G, Atar D, Dekel S. Carpal canal stenosis in men with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clin Ortho Rel Res* 1992;285: 210-3

- 60- Richman J, Gelberman R, Rydevik B, Gylys-Morin V, Hajek P, Sartoris D. Carpal tunnel volume determination by magnetic resonance imaging threedimensional reconstruction. *J Hand Surg* 1987;12:712–7
- 61- Cobb T, Bond J, Cooney W, Metcalf B. Assessment of the ratio of carpal contents to carpal tunnel volume in patients with carpal tunnel syndrome. A preliminary report. *J Hand Surg* 1997;22:635–9
- 62- Kaplan E, Milford L. The retinacular system of the hand. In: Spinner M, editor. 3rd edition. *Kaplan's functional and surgical anatomy of the hand*. Philadelphia: JB Lippincott; 1984. p. 245–282
- 63- Nigro R. Anatomy of the flexor retinaculum of the wrist and the flexor carpi radialis tunnel. *Hand Clin* 2001;17:61–4
- 64- Kay N, Marshall P. A safe reliable method of carpal tunnel injection. *J Hand Surg* 1992;17:1160–1
- 65- Szabo R. Carpal tunnel syndrome—general, operative nerve repair and reconstruction. Gelberman, RH, editor. Volume II. Philadelphia: JB Lippincott. p. 869–88
- 66- Rotman M, Manske P. Anatomic relationships of an endoscopic carpal tunnel device to surrounding structures. *J Hand Surg* 1993;18:442–5
- 67- Cobb T, Knudson G, Cooney W. The use of topographical landmarks to improve the outcome of Argee endoscopic carpal tunnel release arthroscopy. *J Arthroscopic Related Surg* 1995;11:165–72
- 68- Hoppenfeld S. *Surgical exposure in orthopaedics: the anatomic approach*, 2nd edition. Philadelphia: JB Lippincott; 1994. p. 174
- 69- Johnson R, Shrewsbury M. Anatomical course of the thenar branch of the median nerve—usually in a separate tunnel through the transverse carpal ligament. *J Bone Joint Surg* 1970;2:269–73
- 70- Schmidt H-M, Lanz. Anatomy of the median nerve in the carpal tunnel, operative nerve repair and reconstruction. Gelberman, RH, editor. Volume II. Philadelphia: JB Lippincott. p. 889–97
- 71- Tanzer R. The carpal tunnel syndrome. A clinical and anatomical study. *J Bone Joint Surg* 1959;41: 626–34

- 72- Tanabe T, Okutsu I. An anatomical study of the palmar ligmentous structures of the carpal canal. *J HandSurg (Br)* 1997;22:754–7
- 73- Siverhus S, Kremcheck T, Smith W, Basch T, Drake R. A cadaveric study of the anatomic variations of the recurrent motor branch of the median nerve. *Orthop Rev* 1989;18:315–20
- 74- Garcia-Elias M, An K, Cooney W. Stability of the transverse carpal arch: an experimental study. *J HandSurg* 1989;14:277–82
- 75- Mitchell B. Rotman, MDa, James P. Donovan, MS. Practical anatomy of the carpal tunnel. *HandClin* 18 (2002) 219–230
- 76- Davlin L, Aulicino P, BergfieldT. Anatomical variations of the median nerve at the wrist. *Orthop Rev* 1992;21:955–9
- 77- Tountas C, Bihrlle D, MacDonaldC, Berman R. Variations of the median nerve in the carpal canal. *J HandSurg (Am)* 1987;12:708–12
- 78- Mumford J, Morecraft R, Blair WM. Anatomy of the thenar branch of the median nerve. *J Hand Surg* 1987;12:361–5
- 79- Entin M. Carpal tunnel syndrome and its variants. *Surg Clin North Am* 1968;48: 1097
- 80- Ritter M. The anatomy andfunction of the palmar fascia. *Hand* 1973;5: 26 3–7
- 81- Caughell K, McFarlene R, McGrouther D, Martin A. Developmental anatomy of the palmar aponeurosis and its relationship to the palmaris longus tendon. *J Hand Surg* 1988;13:485–93
- 82- Manske P, Lesker P. Palmar aponeurosis pulley. *J HandSurg* 1983;8: 259–63
- 83- Denman E. The anatomy of the space of guyon. *Hand*1978;10: 69–7 5
- 84- Netscher D, Polsen C, Thornby J, Choi H, Udeh J. Anatomic delineation of the ulnar nerve and ulnar artery in relation to the carpal tunnel by axial magnetic resonance imaging scanning. *J Hand Surg* 1996; 21: 273–6
- 85- Cobb T, Carmichael S, Cooney W. The ulnar neurovascular bundle at the wrist. *J Hand Surg* 1994;19: 24–6
- 86- Lindsey J, Watumull D. Anatomic study of the ulnar nerve andrelated vascular anatomy at guyon’s canal: a practical classification system. *J Hand Surg* 1996;21:626–33

- 87- Meals R, Shaner M. Variations in digital sensory patterns. *J HandSurg* 1983;8:411–4
- 88- Bas H, Kleinert J. Anatomic variations in sensory innervation of the hand and digits. *J HandSurg* 1999;24:1171–84
- 89- Shrewsbury M, Johnson RK, Ousterhout DK. The palmaris brevis—a reconsideration of its anatomy and possible function. *J Bone Joint Surg* 1972; 54:344–8
- 90- Engber W, Gmeiner G. Palmar cutaneous branch of the ulnar nerve. *J HandSurg* 1980;5:26–9
- 91- Taleisnik J. The palmar cutaneous branch of the median nerve and the approach to carpal tunnel. *J Bone Joint Surg* 1973;55:1212–7
- 92- Martin C, Seiler J, Lesesne J. Cutaneous innervation of the palm: an anatomic study of the ulnar and median nerves. *J Hand Surg* 1996;21:634–8
- 93- DaSilva M, Moore D, Weiss AP, Akelman E, Sikirica M. Anatomy of the palmar cutaneous branch of the median nerve: clinical significance. *J HandSurg* 1996;21:639–43
- 94- Watchmaker G, Weber D, Mackinnon S. Avoidance of transection of the palmar cutaneous branch of the median nerve in carpal tunnel release. *J Hand Surg* 1996;21:644–50
- 95- McCabe S, Shaner M. Variations in digital sensory patterns. *J HandSurg* 1983;8:411–4
- 96- Reiman AF, Daseler EH, Anson BJ, Beaton LE. The palmaris longus muscle and tend on. *Anat Rev* 1994;89:495–505
- 97- Bauer J, Trusell J. Palmaris profundus causing carpal tunnel syndrome. *Orthopedics* 1992;15: 1348–50
- 98- Lahey M, Aulicino P. Anomalous muscles associated with compression neuropathies. *Orthop Rev* 1986;15:19–28
- 99- Herrick R, Herrick S. Median nerve compression at the wrist caused by a reversed palmaris longus muscle in an adolescent. *Contemp Orthop* 1990; 21:583–5
- 100- Siegel D, Kuzma G, Eakins D. Anatomic investigation of the role of the lumbrical muscles in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1995;20: 860–3

- 101- Linburg R, Comstock B. Anomalous tendon slips from the flexor pollicis longus to the flexor digitorum profundus. *J Hand Surg* 1979;4:79–83
- 102- Lombardi R, Wood M, Linscheid R. Symptomatic restrictive thumb-index flexor tenosynovitis: Incidence of musculotendinous anomalies and results of treatment. *J HandSurg* 1988;13:325–8
- 103- Ettema AM, Amadio PC, Zhao C, Wold LE, An KN. A histological and immunohistochemical study of the subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004;86:1458-66
- 104- Guimberteau JC. New ideas in hand flexor tendon surgery. The sliding system. Vascularized flexor tendon transfers. Aquitaine Domaine, Forestier, Bordeaux, France, 2001
- 105- Gelmers HJ. Primary carpal tunnel stenosis as a cause of entrapment of the median nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 1981;55:317-320
- 106- Dekel S, Papaioannou T, Rushworth G, Coaks R. Idiopathic carpal tunnel syndrome caused by carpal stenosis. *Br Med J [Clin Res]* 1980;280:1297-1299
- 107- Kerwin G, Williams CS, Seiler JG. The pathophysiology of carpal tunnel syndrome. *Hand Clin* 1996;12:243-251
- 108- Lundborg G, Myers R, Powell H. Nerve compression injury and increased endoneural fluid pressure: a miniature compartment syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:1119-1124
- 109- Lundborg G, Dahlin LB. The pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin* 1992;8:201-214
- 110- Seiler JG, 3rd, Milek MA, Carpenter GK, Swiontkowski MF. Intraoperative assessment of median nerve blood flow during carpal tunnel release with laser Doppler flowmetry. *J Hand Surg [Am]* 1989;14(6):986-91
- 111- Freeland AE, Tucci MA, Barbieri RA, Angel MF, Nick TG. Biochemical evaluation of serum and flexor tenosynovium in carpal tunnel syndrome. *Microsurgery*.2002;22:378-85
- 112- Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin* 2002; 18: 231–241

- 113- Padua L, Padua R, Aprile I, D'Amico P, Tonali P. Carpal tunnel syndrome: relationship between clinical and patient-oriented assessment. *Clin Orthop* 2002; 395: 128–134
- 114- Wright SA, Liggett N. Nerve conduction studies as a routine diagnostic aid in carpal tunnel syndrome. *Rheumatology* 2003; 42: 602–603
- 115- Lin R, Lin E, Engel J, Bubis JJ. Histo-mechanical aspect of carpal tunnel syndrome. *Hand* 1983; 15: 305–30
- 116- Allmann KH, Horch R, Uhl M, et al. MR imaging of the carpal tunnel. *Eur J Radiol* 1997; 25: 141–145
- 117- Britz GW, Haynor DR, Kuntz C, Goodkin R, Gitter A, Kliot M. Carpal tunnel syndrome: correlation of magnetic resonance imaging, clinical, electrodiagnostic, and intraoperative findings. *Neurosurgery* 1995; 37: 1097–1103
- 118- Nakamichi K, Tachibana S. Histopathology of the transverse carpal ligament and flexor tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1998; 23A: 1015–1024
- 119- Faithful DK, Moir DH, Ireland J. The micropathology of the typical carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1986; 11B: 131–132
- 120- Hitoshi Hirata, Masaya Tsujii, Toshimichi Yoshida, Kyoko Imanaka Yoshida, Akimasa Morita, Noritaka Okuyama, Takeshi Nagakura, Toshiko Sugimoto, Kohzo Fujisawa, and Atsumasa Uchida. 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
- 121- Hitoshi Hirata, Takeshi Nagakura, Masaya Tsujii, Akimasa Morita, Kohzo Fujisawa, Atsumasa Uchida. 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
- 122- Dahlin LB, Danielsen N, Ehira T, Lundborg G, Rydevik B. Mechanical effects of compression of peripheral nerves. *J Biomech Eng* 1986; 108: 120–122
- 123- Finsen V, Russwurm H. Neurophysiology not required before surgery for typical carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 2001; 26B: 61–64

- 124- Bessette L, Keller RB, Liang MH, Simmons BP, Fossel AH, Katz JN. Patients' preferences and their relationship with satisfaction following carpal tunnel release. *J Hand Surg* 1997; 22A: 613–620
- 125- Southgate KM, Fisher M, Banning AP, et al. Upregulation of basement membrane-degrading metalloproteinase secretion after balloon injury of pig carotid arteries. *Circ Res* 1996; 79: 1177–1187
- 126- Kerr CD, Sybert DR, Albarracin NS. An analysis of the flexor synovium idiopathic carpal tunnel syndrome: report of 625 cases. *J Hand Surg [Am]* 1992;17:1028-1030
- 127- Melhorn JM. CTD: carpal tunnel syndrome, the facts and myths. *Kans Med* 1994;95(9):189-92
- 128- Szabo RM, Madison M. Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 1992;23:103-109
- 129- Aroori S, Spence R A. Carpal Tunnel Syndrome. *Ulster Med J* 2008;77 (1) 6-17
- 130- Bagatur AE, Zorer G. The carpal tunnel syndrome is a bilateral disorder. *J Bone Joint Surg Br* 2001;83:655–8
- 131- Szabo RM, Slater RR, Jr., Farver TB, Stanton DB, Sharman WK. The value of diagnostic testing in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1999;24(4):704-14
- 132- Buch-Jaeger N, Foucher G. Correlation of clinical signs with nerve conduction tests in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 1994;19(6):720-4
- 133- Kendall WW. Results of treatment of severe carpal tunnel syndrome without internal neurolysis of the median nerve. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70(1):151
- 134- Yamaguchi DM, Lipscomb PR, Soule EH. Carpal Tunnel Syndrome. *Minn Med* 1965; 48:22-33
- 135- Kuhlman KA. Sensitivity and specificity of carpal tunnel syndrome sign. *Am J Phys Med Rehabil* 1997;76:451–7
- 136- Amirfeyz R, Gozzard C, Leslie IJ. Hand elevation test for assessment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 2005;30: 361–4
- 137- D'Arcy CA, McGee S. The rational clinical examination: does this patient have carpal tunnel syndrome? *JAMA* 2000;283: 3110–7

- 138- Katz JN, Stirrat CR, Larson MG, Fossel AH, Eaton HM, Liang MH. A selfadministered hand symptom diagram for the diagnosis and epidemiologic study of carpal tunnel syndrome. *J Rheumatol* 1990;17(11):1495-8
- 139- Radecki P. A gender specific wrist ratio and the likelihood of a median nerve abnormality at the carpal tunnel. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73(3):157-62
- 140- Akalın E. El ve el bileğini değerlendirme Yöntemleri Kurs Kitabı 1. İzmir Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon–Ortopedi ve Travmatoloji Günleri 2004
- 141- Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol* 2002;113: 1373–81
- 142- Ahn DS. Hand elevation: a new test for carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2001;46:120–4
- 143- Merhar GL, Clark RA, Schneider HJ, Stern PJ. High-resolution computed tomography of the wrist in patients with carpal tunnel syndrome. *Skeletal Radiol.* 1986;15(7):549-52
- 144- Jessurun W, Hillen B, Zonneveld F, Huffstadt AJ, Beks JW, Overbeek W. Anatomical relations in the carpal tunnel: a computed tomographic study. *J Hand Surg Br.* 1987 Feb;12(1):64-7
- 145- Yilmaz E, Manisali M, Tatari H, Ozaksoy D. Assessment of the idiopathic carpal tunnel syndrome using CT and clinical correlation. *İzmir Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi* 2001, 39 (1):9-13
- 146- Klauser AS, Halpern EJ, De Zordo T, Feuchtner GM, Arora R, Gruber J, et al. Carpal tunnel syndrome assessment with US: value of additional cross-sectional area measurements of the median nerve in patients versus healthy volunteers. *Radiology* 2009;250:171–7
- 147- Moran L, Perez M, Esteban A, Bellon J, Arranz B, del Cerro M. Sonographic measurement of cross-sectional area of the median nerve in the diagnosis of carpal tunnel syndrome: correlation with nerve conduction studies. *J Clin Ultrasound* 2009; 37:125–31
- 148- Pinilla I, Martín-Hervás C, Sordo G, Santiago S. The usefulness of ultrasonography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Eur Vol* 2008;33:435–9

- 149- Nakamichi K, Tachibana S. Ultrasonographic measurement of median nerve cross-sectional area in idiopathic carpal tunnel syndrome: diagnostic accuracy. *Muscle Nerve* 2002;26:798–803
- 150- Alemán L, Berná JD, Reus M, Martínez F, Doménech-Ratto G, Campos M. Reproducibility of sonographic measurements of the median nerve. *J Ultrasound Med* 2008;27:193–7
- 151- Buchberger W, Schön G, Strasser K, Jungwirth W. High-resolution ultrasonography of the carpal tunnel. *J Ultrasound Med*. 1991 Oct;10(10):531-7
- 152- Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A. Carpal tunnel: MR imaging. Part I. Normal anatomy. *Radiology*. 1989 Jun;171(3):743-8
- 153- Mesgarzadeh M, Schneck CD, Bonakdarpour A, Mitra A, Conaway D. Carpal tunnel: MR imaging. Part II. Carpal tunnel syndrome. *Radiology*. 1989 Jun;171(3):749-54
- 154- Mesgarzadeh M, Triolo J, Schneck CD. Carpal tunnel syndrome: MR imaging diagnosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1995;3:249–64
- 155- Uchiyama S, Itsubo T, Yasutomi T, Nakagawa H, Kamimura M, Kato H. Quantitative MRI of the wrist and nerve conduction studies in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1103–8
- 156- Monagle K, Dai G, Chu A, Burnham RS, Snyder RE. Quantitative MR imaging of carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Jun;172(6):1581-6
- 157- Middleton WD, Kneeland JB, Kellman GM, Cates JD, Sanger JR, Jesmanowicz A, Froncisz W, Hyde JS. MR imaging of the carpal tunnel: normal anatomy and preliminary findings in the carpal tunnel syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Feb;148(2):307-16
- 158- Does MD, Snyder RE. Multiexponential T2 relaxation in degenerating peripheral nerve. *Magn Reson Med* 1996;35:207–13
- 159- Cudlip SA, Howe FA, Clifton A, Schwartz MS, Bell BA. Magnetic resonance neurography studies of the median nerve before and after carpal tunnel decompression. *J Neurosurg* 2002;96:1046–51

- 160- Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002;58:1597–602
- 161- Jarvik JG, Comstock BA, Heagerty PJ, Haynor DR, Fulton- Kehoe D, Kliot M, et al. Magnetic resonance imaging compared with electrodiagnostic studies in patients with suspected carpal tunnel syndrome: predicting symptoms, function, and surgical benefit at 1 year. *J Neurosurg* 2008;108:541–50
- 162- Khalil C, Hancart C, Le Thuc V, Chantelot C, Chechin D, Cotten A. Diffusion tensor imaging and tractography of the median nerve in carpal tunnel syndrome: preliminary results *Eur Radiol* 2008;18:2283–91
- 163- Witt JC, Hentz JG, Stevens JC. Carpal tunnel syndrome with normal nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 2004;29:515-22
- 164- Hamner K. Nerve conduction studies. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1982. p. 31
- 165- Preston DC, Shapiro BE. Median neuropathy at the wrist. *Electromyography and Neuromuscular Disorders. Clinical and Electrophysiological Correlations* 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2005; p. 255-79
- 166- Jablecki JK, Andary MT, So YT, Wilkis DE, Williams PH. Literature review of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. AAEM Quality Assurance Committee. *Muscle Nerve* 1993;16:1392-414
- 167- Oh SJ. Uncommon nerve conduction studies. *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies. Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, p. 214-5*
- 168- Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonalli P. Neurophysiological classification and sensitivity in carpal tunnel syndrome hands. *Acta Neurol Scand* 1997;96:211-7
- 169- Levine D, Simmons B, Koris M, et al. A self administered questionnaire for the assesment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg* 1993; 75-A 11:1585-1592

- 170- Heybeli N, Ozerdemoglu RA, Aksoy OG et al. Functional and symptomatic scoring used for the assessment of outcome in carpal tunnel release. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001; 35:147-51
- 171- Sezgin M, Incel NA, Serhan S et al. Assessment of symptom severity and functional status in patients with carpal tunnel syndrome: reliability and functionality of the Turkish version of the Boston Questionnaire. *Disabil Rehabil* 2006; 28:1281-6
- 172- Uchiyama S, Imaeda T, Toh S, Kusunose K, Sawaizumi T, Wada T, et al. Comparison of responsiveness of the Japanese Society for Surgery of the Hand version of the carpal tunnel syndrome instrument to surgical treatment with DASH, SF-36, and physical findings. *J Orthop Sci* 2007;12:249–53
- 173- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Sprinchorn A. Symptoms, disability, and quality of life in patients with carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1999;24:398–404
- 174- Leite JC, Jerosch-Herold C, Song F. A systematic review of the psychometric properties of the Boston Carpal Tunnel Questionnaire. *BMC Musculoskelet Disord* 2006;7:78
- 175- Chan L, Turner JA, Comstock BA, Levenson LM, Hollingworth W, Heagerty PJ, et al. The relationship between electrodiagnostic findings and patient symptoms and function in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:19–24
- 176- Scholten RJ, de Vet HC, et al. Correlating nerve conduction studies and clinical outcome measures on carpal tunnel syndrome: lessons from a randomized controlled trial. *J Clin Neurophysiol* 2005;22:216–21
- 177- Mondelli M, Reale F, Sicurelli F, Padua L. Relationship between the self-administered Boston questionnaire and electrophysiological findings in follow-up of surgically-treated carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]* 2000;25: 128–34
- 178- Dhong ES, Han SK, Lee BI, Kim WK. Correlation of electrodiagnostic findings with subjective symptoms in carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2000;45:127–31

- 179- Stevens JC. AAEE minimonograph #26: The electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1987;10(2):99-113
- 180- Oh S.J., Nerve Conduction in Focal Neuropathies, Oh S.J., Clinical Electromyography nerve conduction studies 3rd edition, Lippincott Williams Wilkan, Philedelphia, 2003,601-694
- 181- Ulrich Lanz, The Carpal Tunnel Syndrome, R Tubiana, The Hand, Volume IV, W.B. Saunders Company,1993,463-486
- 182- Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Amelioration by mecobalamin of subclinical carpal tunnel syndrome involving unaffected limbs in stroke patients. *J Neurol Sci* 2005;231:13–8
- 183- Ortiz-Corredor F, Enríquez F, Díaz-Ruíz J, Calambas N. Natural evolution of carpal tunnel syndrome in untreated patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1373–8
- 184- Resende LA, Tahara A, Fonseca RG, Sardenberg T. The natural history of carpal tunnel syndrome: a study of 20 hands evaluated 4 to 9 years after initial diagnosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2003;43:301–4
- 185- Piazzini DB, Aprile I, Ferrara PE, Bertolini C, Tonali P, Maggi L, et al. A systematic review of conservative treatment of carpal tunnel syndrome. *Clin Rehabil* 2007;21:299–314
- 186- Marshall S, Tardif G, Ashworth NL. Local corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18
- 187- Scutt N, Rolf CG, Scutt A. Glucocorticoids inhibit tenocyte proliferation and tendon progenitor cell recruitment. *J Orthop Res* 2006;24:173–82
- 188- Wong MW, Tang YN, Fu SC, Lee KM, Chan KM. Triamcinolone suppresses human tenocyte cellular activity and collagen synthesis. *Clin Orthop* 2004;421:277-81
- 189- Cassuto J, Sinclair R, Bonderovic M. Anti-inflammatory properties of local anesthetics and their present and potential clinical implications. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:265–82
- 190- Davies T. Injection with methylprednisolone for carpal tunnel syndrome: study is needed to determine best treatment for this syndrome. *BMJ* 2000;320:646

- 191- Gerritsen AA, de Vet HC, Scholten RJ, Bertelsmann FW, de Krom MC, Bouter LM. Splinting vs surgery in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:1245–51
- 192- Verdugo RJ, Salinas RA, Castillo JL, Cea JG. Surgical versus non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;8
- 193- Badger SA, O'Donnell ME, Sherigar JM, Connolly P, Spence AJ. Open carpal tunnel release-still a safe and effective operation. *Ulster Med J* 2008;77:22–4
- 194- Boya H, Ozcan O, Oztekin HH. Long-term complications of open carpal tunnel release. *Muscle Nerve* 2008;38:1443–6
- 195- Okutsu I, Ninomiya S, Takatori Y, Ugawa Y. Endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy* 1989;5:11–8
- 196- Chow JC. Endoscopic release of the carpal ligament: a new Technique for carpal tunnel syndrome. *Arthroscopy* 1989;5:19–24
- 197- Okutsu I, Ninomiya S, Hamanaka I, Kuroshima N, Inanami H. Measurement of pressure in the carpal canal before and after endoscopic management of carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:679–83
- 198- Pajardi G, Pegoli L, Pivato G, Zerbinati P. Endoscopic carpal tunnel release: our experience with 12702 cases. *Hand Surg* 2008; 13:21–6
- 199- Quaglietta P, Corriero G. Endoscopic carpal tunnel release surgery: retrospective study of 390 consecutive cases. *Acta Neurochir Suppl* 2005;92:41–5
- 200- Chow JC, Hantes ME. Endoscopic carpal tunnel release: thirteen years' experience with the Chow technique. *J Hand Surg [Am]* 2002;27:1011–8
- 201- Jugovac I, Burgić N, Mićović V, Radolović-Prenc L, Uravić M, Golubović V, et al. Carpal tunnel release by limited palmar incision vs traditional open technique: randomized controlled trial. *Croat Med J* 2002;43:33–6
- 202- Acharya AD, Auchincloss JM. Return to functional hand use and work following open carpal tunnel surgery. *J Hand Surg [Br]* 2005;30:607–10
- 203- Lluch AL. Thickening of the synovium of the digital flexor tendons: cause or consequence of the carpal tunnel syndrome?. *J Hand Surg Br.* 1992 Apr;17(2):209-12

- 204- Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathies. *Diabetes Care* 2002;25: 565–9
- 205- Makepeace A, Davis WA, Bruce DG, Davis TME. Incidence and determinants of carpal tunnel decompression surgery in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:498–500
- 206- Ozkul Y, Sabuncu T, Kocabey Y, Nazligul Y. Outcomes of carpal tunnel release in diabetic and non-diabetic patients. *Acta Neurol Scand* 2002;106:168–72
- 207- Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10: 144–57
- 208- Nishimura T, Hirata H, Tsujii M, Iida R, Hoki Y, Iino T, et al. Pathomechanism of entrapment neuropathy in diabetic and nondiabetic rats reared in wire cages. *Histol Histopathol* 2008;23: 157–66
- 209- Saito A, Gejyo F. Current clinical aspects of dialysis-related amyloidosis in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006; 10:316–20
- 210- Stein K, Störkel S, Linke RP, Goebel HH. Chemical heterogeneity of amyloid in the carpal tunnel syndrome. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987;412:37–45
- 211- Nakamichi K, Tachibana S. Amyloid deposition in the synovium and ligament in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1996;19:1349–51
- 212- Kyle RA, Eilers SG, Linscheid RL, Gaffey TA. Amyloid localized to tenosynovium at carpal tunnel release: natural history of 124 cases. *Am J Clin Pathol* 1989;91:393–7
- 213- Takei Y, Hattori T, Gono T, Tokuda T, Saitoh S, Hoshii Y, et al. Senile systemic amyloidosis presenting as bilateral carpal tunnel syndrome. *Amyloid* 2002;9:252–5
- 214- Murakami T, Tachiban S, Endo Y, Kawai R, Hara M, Tanase S, et al. Familial carpal tunnel syndrome due to amyloidogenic transthyretin His114 variant. *Neurology* 1994;44: 315–8
- 215- Uchiyama S, Itsubo T, Nakamura K, Kato H, Yasutomi T, Momose T. Current concepts of carpal tunnel syndrome: pathophysiology, treatment, and evaluation. *J Orthop Sci* (2010) 15:1–13

- 216- Mondelli M, Rossi S, Monti E, Aprile I, Caliandro P, Pazzaglia C, et al. Long term follow-up of carpal tunnel syndrome during pregnancy: a cohort study and review of the literature. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2007;47:259–71
- 217- Matsubara M, Tanikawa H, Shibata S, Uchiyama S, Kato H. Carpal tunnel syndrome due to fibrolipomatous hamartoma of the median nerve in Klippel-Trenaunay syndrome: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1223–7
- 218- Kumar P, Chakrabarti I. Idiopathic carpal tunnel syndrome and trigger finger: is there an association? *J Hand Surg Eur Vol* 2009;34:58–9
- 219- Hombal JWR, Owen R. Carpal tunnel decompression and trigger digits. *Hand* 1970;2:192–6
- 220- Hayashi M, Uchiyama S, Toriumi H, Nakagawa H, Kamimura M, Miyasaka T. Carpal tunnel syndrome and development of trigger digit. *J Clin Neurosci* 2005;12:39–41
- 221- Upton AR, McComas AJ. The double crush in nerve entrapment syndromes. *Lancet* 1973;2:359–62
- 222- Nemoto K, Matsumoto N, Tazaki K, Horiuchi Y, Uchinishi K, Mori Y. An experimental study on the “double crush” hypothesis. *J Hand Surg [Am]* 1987;12:552–9
- 223- Pierre-Jerome C, Bekkelund SI. Magnetic resonance assessment of the double-crush phenomenon in patients with carpal tunnel syndrome: a bilateral quantitative study. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2003;37:46–53
- 224- Kwon HK, Hwang M, Yoon DW. Frequency and severity of carpal tunnel syndrome according to level of cervical radiculopathy: double crush syndrome? *Clin Neurophysiol* 2006;117: 1256–9
- 225- Shibuya R, Kawai H, Yamamoto K. Neurophysiological study to assess the severity of each site through the motor neuron fiber in entrapment neuropathy. *J Brachial Plex Peripher Nerve Inj* 2009;4:7
- 226- Sunderland S. The nerve lesion in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:615-626
- 227- Dahlin LB, Lundborg G. The neurone and its response to peripheral nerve compression. *J Hand Surg [Br]* 1990;15:5-10

- 228- Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987;45:337-351
- 229- Parola RG, Dianzani MU. 4-hydroxy-2,3-alkenals as molecular mediators of oxidative stress in the pathogenesis of liver fibrosis. *Int J Mol Med* 1999;4:425-432
- 230- Pettipher ER. Cytokines in inflammation: an overview. In: Henderson BH, editor. *Therapeutic modulation of cytokines*. New York: CRC Press; 1996. p 67-80
- 231- Berg A, Ekwall AK, Rubin K, Stjernschantz J, Reed RK. Effect of PGE1, PGI2, and PGF2 alpha analogs on collagen gel compaction in vitro and interstitial pressure in vivo. *Am J Physiol* 1998;274: 663-671
- 232- Meyer FA. Macromolecular basis of globular protein exclusion and of swelling pressure in loose connective tissue (umbilical cord). *Biochim Biophys Acta* 1983;22:388-399
- 233- Cobb TK, Dalley BK, Posteraro RH, Lewis RL. The carpal tunnel as a compartment: an anatomic perspective. *Orthop Rev* 1992;21: 451-453
- 234- Dekel S, Papaioannou T, Rushworth G. Idiopathic carpal tunnel syndrome caused by carpal stenosis. *Br Med J [Clin Res]* 1980;280: 1297-1301
- 235- Cobb TK, An K-N, Cooney WP. Externally applied forces to the palm increase carpal tunnel pressure. *J Hand Surg [Am]* 1995;20: 181-185
- 236- Nissen, 1952; Phalen ve ark. , 1957; Doyle ve ark., 1968; Bureau ve ark., 1982
- 237- Neal NC, McManners J, Stirling GA. Pathology of the flexor tendon sheath in the spontaneous carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Br]*. 1987;12:229-32
- 238- Ettema AM, Zhao C, Amadio PC, O'Byrne MM, An KN. Gliding characteristics of flexor tendon and tenosynovium in carpal tunnel syndrome: A pilot study. *Clin Anat* 2007;20:292–299
- 239- Nakamichi K, Tachibana S. Restricted motion of the median nerve in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Br* 1995;20:460–464
- 240- Lundborg G. Nerve entrapment. In: Lundborg G, editor. *Nerve injury and repair*. New York: Churchill Livingstone; 1988. p. 102–48

- 241- Gelberman RH, Szabo RM, Williamson RV, Hargens AR, Yaru NC, Minter-Convery MA. Tissue pressure threshold for peripheral nerve viability. *Clin Orthop*. 1983;178:285-91
- 242- Szabo RM, Chidgey LK. Stress carpal tunnel pressures in patients with carpal tunnel syndrome and normal patients. *J Hand Surg [Am]*. 1989;14:624-7
- 243- Thomas PK, Fullerton PM. Nerve fibre size in the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1963;26: 520-7
- 244- Tucci M, Freeland A, Mohamed A, Benghuzzi H. The role of proteoglycans in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Biomed Sci Instrum* 2005;41:141-6
- 245- Crevier-Denoix N, Collobert C, Sanaa M, Bernard N, Joly C, Pourcelot P, et al. Mechanical correlations derived from segmental histologic study of the equine superficial digital flexor tendon, from foal to adult. *Am J Vet Res* 1998;59:969-77
- 246- Yagi K. Lipid peroxides and human diseases. *Chem Phys Lipids* 1987;45:337-351
- 247- Schuind F, Ventura M, Pasteels JL. Idiopathic carpal tunnel syndrome: histologic study of flexor tendon synovium. *J Hand Surg [Am]* 1990;15:497-503
- 248- Fuchs PC, Nathan PA, Myers LD. Synovial histology in carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 1991;16:753-758
- 249- Kiefer R, Lindholm D, Kreutzberg GW. Interleukin-6 and transforming growth factor-beta 1 mRNAs are induced in rat facial nucleus following motoneuron axotomy. *Eur J Neurosci* 1993;5: 775-781
- 250- Nijsten NWN, DeGroot ER, Ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA. Serum levels of interleukin 6 and acute phase responses. *Lancet* 1987;17:921-923
- 251- Murphy PG, Ramer MS, Borthwick L, Gauldie J, Richardson PM, Bisby MA. Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci* 1999;11: 2243-2253
- 252- Jinrok O, Zhao C, Amadio PC, An KN, Zobitz ME, Wold LE. Vascular pathologic changes in the flexor tenosynovium (subsynovial connective tissue) in idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* 2004;22:1310-5

- 253- Cordeiro MF, Mead A, Ali RR, Alexander RA, Murray S, Chen C, York-Defalco C, Dean NM, Schultz GS, Khaw PT. Novel antisense oligonucleotides argeting TGF-beta inhibit in vivo scarring and improve surgical outcome. *Gene Ther.* 2003;10:59-71
- 254- Chen G, Khalil N. In vitro wounding of airway smooth muscle cell monolayers increases expression of TGF-beta receptors. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;132:341-6
- 255- Gelberman R. H., Seiler, J. G., III, Rosenberg, A. E., et al. Intercalary flexor tendon grafts: A morphological study of intrasynovial and extrasynovial donor tendons. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg.* 26: 257, 1992
- 256- Cohen M. J., and Kaplan, L. Histology and ultrastructure of the human flexor tendon sheath. *J. Hand Surg. (Am.)* 12: 25, 1987
- 257- Doyle J. R. Anatomy of the finger flexor tendon sheath and pulley system. *J. Hand Surg. (Am.)* 13: 473, 1988
- 258- Manske P. R., and Lesker, P. A. Flexor tendon nutrition. *Hand Clin.* 1: 13, 1985
- 259- Guimberteau J. C., Panconi, B., and Boileau, R. Mesovascularized island flexor tendon: New concepts and techniques for flexor tendon salvage surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* 92: 888, 1993
- 260- Rath T., and Millesi, H. The gliding tissue of the median nerve in the carpal tunnel (in German). *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 22: 203, 1990
- 261- Stransky G., Weis, S., Neumuller, J., et al. Morphometric analysis of collagen fibrils in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Exp. Cell Biol.* 55: 57, 1987
- 262- Lopez B, Gonzalez A, Varo N, Laviades C, Querejeta R, Diez J. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Hypertension.* 2001;38:1222-6
- 263- Yang C, Zeisberg M, Mosterman B, Sudhakar A, Yerramalla U, Holthaus K, Xu L, Eng F, Afdhal N, Kalluri R. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors. *Gastroenterology.* 2003;124:147-59
- 264- Raouf A, Ganss B, McMahon C, Vary C, Roughley PJ, Seth A. Lumican is a major proteoglycan component of the bone matrix. *Matrix Biol.* 2002;21:361-7

- 265- Masuda H, Kawamura K, Nanjo H, Sho E, Komatsu M, Sugiyama T, Sugita A, Asari Y, Kobayashi M, Ebina T, Hoshi N, Singh TM, Xu C, Zarins CK. Ultrastructure of endothelial cells under flow alteration. *Microsc Res Tech*. 2003;60:2-12
- 266- Chanut-Delalande H, Fichard A, Bernocco S, Garrone R, Hulmes DJ, Ruggiero F. Control of heterotypic fibril formation by collagen V is determined by chain stoichiometry. *J Biol Chem*. 2001;276:24352-9
- 267- Ghadially FN. Ultrastructural pathology of the cell and matrix. Volume 2. 4th ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1997. p 1248-51
- 268- Ishikawa Y, Asuwa N, Ishii T, Ito K, Akasaka Y, Masuda T, Zhang L, Kiguchi H. Collagen alteration in vascular remodeling by hemodynamic factors. *Virchows Arch*. 2000;437:138-48
- 269- Sato S, Adachi A, Wakamatsu K, Sasaki Y, Satomura K, Asano G. Abnormal elastic system fibers in fibrotic human liver. *Med Electron Microsc*. 2000;33:135-42
- 270- Hicks RC, Moss J, Higman DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. The influence of diabetes on the vasomotor responses of saphenous vein and the development of infra-inguinal vein graft stenosis. *Diabetes*. 1997;46:113-8.I
- 271- Lim JY, Cho SH, Han TR, Paik NJ. Dose-responsiveness of electrophysiologic change in a new model of acute carpal tunnel syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(427):120–6
- 272- Mackinnon SE, Dellon AL, Hudson AR, Hunter DA. A primate model for chronic nerve compression. *J Reconstr Microsurg* 1985;1:185–95
- 273- Lundborg G, Nordborg C, Rydevik B, OLsson Y. The effect of ischemia on the permeability of the perineurium to protein tracers in rabbit tibial nerve. *Acta Neurologica Scandinavica* 1973; 49:287-294
- 274- Lundborg G. Structure and function of intraneural microvessels as related to trauma, edema formation, and nerve function. *Journal of Bone and Joint Surgery*. 1975; 57A :7:938-948
- 275- Yoshii Y, Zhao C, Schmelzer JD, Low PA, An KN, Amadio PC. The effects of hypertonic dextrose injection on connective tissue and nerve conduction through the rabbit carpal tunnel. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Feb;90(2):333-9

- 276- Topol GA, Reeves KD, Hassanein KM. Efficacy of dextrose prolotherapy in elite male kicking-sport athletes with chronic groin pain. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:697–702
- 277- Reeves KD. Pain procedures in clinical practice. Vol. 2. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2000. Prolotherapy: basic science, clinical studies and technique; p. 172-90
- 278- Park YS, Lim SW, Lee IH, Lee TJ, Kim JS, Han JS. Intra-articular injection of a nutritive mixture solution protects articular cartilage from osteoarthritic progression induced by anterior cruciate ligament transection in mature rabbits: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R8
- 279- Lam S, van der Geest RN, Verhagen NA, et al. Connective tissue growth factor and igf-I are produced by human renal fibroblasts and cooperate in the induction of collagen production by high glucose. *Diabetes* 2003;52:2975–83
- 280- Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E. Diagnostic properties of nerve conduction tests in population-based carpal tunnel syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:9
- 281- Osamura N, Zhao C, Zobitz ME, An KN, Amadio PC. Evaluation of the material properties of the subsynovial connective tissue in carpal tunnel syndrome. *Clin Biomech* 2007;22:999–1003
- 282- Gross AS, Louis DS, Carr KA, Weiss SA. Carpal tunnel syndrome: a clinicopathologic study. *J Occup Environ Med* 1995;37:437-41
- 283- Davidson JM, Giro MG. Control of elastin synthesis: molecular and cellular aspects. In: Mecham RP, editor. *Biology of extracellular matrix: a series, regulation of matrix accumulation*. Academic Press, Inc; 1986
- 284- Lefevre M, Rucker RB. Aorta elastin turnover in normal and hypercholesterolemic Japanese quail. *Biochim Biophys Acta* 1980; 630:5 19-29
- 285- Patel MI, Melrose J, Ghosh P, Appleberg M. Increased synthesis of matrix metalloproteinases by aortic smooth muscle cells is implicated in the etiopathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996;24:82-92
- 286- Berk JL, Massoomi N, Hatch C, Goldstein RH. Hypoxia downregulates tropoelastin gene expression in rat lung fibroblasts by pretranslational mechanisms. *Am J Physiol* 1999;277:L566-72

- 287- Karnik SK, Brooke BS, Bayes-Genis A, Sorensen L, Wythe JD, Schwartz RS, et al. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. *Development* 2003;130:411-23
- 288- Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998;393:276-80
- 289- Bokarewa M, Baranov A, Nassonov E, Robert L. Elastin degradation in systemic vasculitis. *Pathol Biol (Paris)* 1996;44:254-8
- 290- Scelsi R, Zanlungo M, Tenti P. Carpal tunnel syndrome: anatomical and clinical correlations and morphological and ultrastructural aspects of the tenosynovial sheath. *Ital J Orthop Traumatol* 1989;15(1): 75–80
- 291- Sabo RM. Carpal tunnel syndrome: general. In *Operative Nerve Repair and Reconstruction*, Gelberman RH (ed). Lippincott: Philadelphia, 1991; 939–948
- 292- Nakamichi K, Tachibana S. Small hand as a risk factor for idiopathic carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1995; 18: 664-666
- 293- Faithfull DK, Moir DH, Ireland J. The micropathology of the typical carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg* 1986; 11 B: 131-132
- 294- Bagatur AE, Dervişoğlu S, Albayrak M, Doğan A, Mumcuoğlu İ.E., Zorer G.A histopathologic study of the transvers carpal ligament and flexor tenosynovium in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Joint Dis Rel Surg* 2006; 17 (2):72-78
- 295- Bilbao JM, Schmidt R, Hawkins C. Diseases of peripheral nerve. In: Love S, Louis DN, Ellison DW (eds.) *Green field's Neuropathology*. London: Arnold; 2008. pp. 1813-1814
- 296- Weis J, Alexianu ME, Heide G, Schroder JM. Renault bodies contain elastic fiber components. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993; 5: 444-451
- 297- Richardson EP, De Girolami U. Pathology of the peripheral nerve. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 5
- 298- Johnson PC. Peripheral nerve. In: Davis RL, Robertson DM (eds.) *Text book of Neuropathology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1991. p. 1236
- 299- Ribero Caetano M. Axonal degeneration in association with carpal tunnel syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 48-50

- 300- Volpentesta G, Lavano A, Donato G, Chirchiglia D, Aloisi M, Veltri C, Piragine G, Signorelli CD. Correlazioni cliniche, neurofisiologiche, istopatologiche e chirurgiche su 200 casi di sindrome del tunnel del carpale trattati chirurgicamente sia con tecnica open sia con tecnica miniminvasiva. 54° Congresso Società italiana di Neurochirurgia. Milano; 2004. Abstracts; p. 256
- 301- G. Donato¹, O. Galasso, P. Valentino, F. Conforti, V. Zuccalà¹, E. Russo, L. Maltese¹, I. Perrotta, S. Tripepi and A. Amorosi. Pathological findings in subsynovial connective tissue in idiopathic carpal tunnel syndrome. *Clinical Neuropathology*, Vol. 27 – No. n/2008
- 302- Kalka C, Takahashi T, Masuda, Asahara T, Isner JM. Vascular endothelial factor (VEGF): therapeutic angiogenesis and vasculogenesis in the treatment of cardiovascular disease. *Med Klin*. 1999; 94: 193-201
- 303- Hirata H, Nagakura T, Tsujii M. Expression to extracellular matrix remodeling of the tenosynovium in the carpal tunnel syndrome. *J Pathol*. 2006; 204: 605-612
- 304- Akerman M. Benign fibrous mesenchymal sarcomas. *Clinical and morphological pitfalls*. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997; 273: 37-40
- 305- Liptak P, Kemeny E, Morvay Z, Szederkenyi E, Szenohradzky P, Marofka F, Toldi J, Exner M, Ivanyi B. Peritubular capillary damage in acute humoral rejection: an ultrastructural study on human renal allografts. *Am J Transplant*. 2005; 5: 2870-2876
- 306- Hagberg M, Morgenstern H, Kelsh M. Impact of occupations and job tasks on the prevalence of carpal tunnel syndrome. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:337-345
- 307- Silverstein B, Fine L, Stetson D. Hand-wrist disorders among investment casting plant workers. *J Hand Surg Am* 1987;12:838-844
- 308- Bay BK, Sharkey NA, Szabo RM. Displacement and strain of the median nerve at the wrist. *J Hand Surg Am* 1997;22:621-627
- 309- Coppieters MW, Alshami AM. Longitudinal excursion and strain in the median nerve during novel nerve gliding exercises for carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* 2007;25:972-980.

- 310- Szabo RM, Bay BK, Sharkey NA, Gaut C. Median nerve displacement through the carpal canal. *J Hand Surg Am* 1994;19:901–906
- 311- Yoshii Y., Zhao, C., Henderson, J., Zhao, K.D., An, K.N., Amadio, P.C., Shear strain and motion of the subsynovial connective tissue and median nerve during single-digit motion. *Journal of Hand Surgery [Am]* 2009 ;34 (1), 65–73
- 312- Uchiyama S, Amadio PC, Ishikawa J, An KN. Boundary lubrication between tendon and pulley in the finger. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:213–8
- 313- Uchiyama S, Coert JH, Berglund L, Amadio PC, An KN. Method for the measurement of friction between tendon and pulley. *J Orthop Res* 1995;13:83–9
- 314- Wehbé MA, Hunter JM. Flexor tendon gliding in the hand. Part I. In vivo excursions. *J Hand Surg [Am]* 1985;10:570–4
- 315- Hough AD. Reduced longitudinal excursion of the median nerve in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88:569–76
- 316- Tuzuner S, Ozkaynak S, Acikbas C, Yildirim A. Median nerve excursion during endoscopic carpal tunnel release. *Neurosurgery* 2004;54:1155–60
- 317- Ugbohue UC, Hsu WH, Goitz RJ, Li ZM. Tendon and nerve displacement at the wrist during finger movements. *Clin Biomech* 2005;20:50–6
- 318- Yoshii Y, Zhao C, Zhao KD, Zobitz ME, An KN, Amadio PC. The effect of wrist position on the relative motion of tendon, nerve, and subsynovial connective tissue within the carpal tunnel in a human cadaver model. *J Orthop Res* 2008;26:1153–8
- 319- Schuind F, Garcia-Elias M, Cooney WP 3rd, An KN. Flexor tendon forces: in vivo measurements. *J Hand Surg [Am]* 1992;17:291–8
- 320- Kursk K, Diao E, Lattanza L, Rempel D. In vivo forces generated by finger flexor muscles do not depend on the rate of fingertip loading during an isometric task. *J Biomech* 2005;38: 2288–93
- 321- Powell ES, Trail IA. Forces transmitted along human flexor tendons during passive and active movement of the fingers. *J Hand Surg [Br]* 2004;29:386–9
- 322- Zhao C, Ettema AM, Osamura N, Berglund LJ, An KN, Amadio PC. Gliding characteristics between flexor tendons and surrounding tissues in the carpal tunnel: a biomechanical cadaver study. *J Orthop Res* 2007;25:185–90

- 323- Kiritsis PG, Kline SC. Biomechanical changes after carpal tunnel release: a cadaveric model for comparing open, endoscopic, and step-cut lengthening techniques. *J Hand Surg [Am]* 1995;20: 173–80
- 324- Netscher D, Mosharafa A, Lee M, Polsen C, Choi H, Steadman AK, et al. Transverse carpal ligament: its effect on fl exor tendon excursion, morphologic changes of the carpal canal, and on pinch and grip strengths after open carpal tunnel release. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:636–42
- 325- Uchiyama S, Amadio PC, Berglund L, An KN. Analysis of the gliding pattern of the canine fl exor digitorum profundus tendon through the A2 pulley. *J Biomech* 2008;41:1281–8
- 326- MacKenna D., Summerour, S.R., Villarreal, F.J., 2000. Role of mechanical factors in modulating cardiac fibroblast function and extracellular matrix synthesis. *Cardiovasc. Res.* 46, 257–263
- 327- Riley G.P., 2005. Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 15, 241–251
- 328- Camelliti P., Borg, T.K., Kohl, P., 2005. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovasc. Res.* 65, 40–51
- 329- James H.-C. Wang , Bhavani P. Thampatty , Jeen-Shang Lin , Hee-Jeong Im. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. *Gene* 391 (2007) 1–15
- 330- Bao G., Suresh, S., 2003. Cell and molecular mechanics of biological materials. *Nat. Matters* 2, 715–725
- 331- Tao N.J., Lindsay, S.M., Lees, S., 1992. Measuring the microelastic properties of biological material. *Biophys J.* 63, 1165–1169
- 332- Wang N., Ingber, D.E., 1995. Probing transmembrane mechanical coupling and cytomechanics using magnetic twisting cytometry. *Biochem. Cell. Biol.* 73, 327–335
- 333- Almekinders L.C., Banes, A.J., Ballenger, C.A., 1993. Effects of repetitive motion on human fibroblasts. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25, 603–607
- 334- Banes A.J., et al., 1999. Mechanical load stimulates expression of novel genes *in vivo* and *in vitro* in avian flexor tendon cells. *Osteoarthr. Cartil.* 7, 141–153
- 335- Eastwood M., McGrouther, D.A., Brown, R.A., 1998a. Fibroblast responses to mechanical forces. *Proc. Inst. Mech. Eng., H J. Eng. Med.* 212, 85–92

- 336- Eastwood, M., Mudera, V.C., McGrouther, D.A., Brown, R.A., 1998b. Effect of precise mechanical loading on fibroblast populated collagen lattices: morphological changes. *Cell Motil. Cytoskelet.* 40, 13–21
- 337- Grinnell F., 2000. Fibroblast–collagen–matrix contraction: growth-factor signalling and mechanical loading. *Trends Cell Biol.* 10, 362–365
- 338- Grinnell, F., 2003. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol.* 13, 264–269
- 339- Garvin J., Qi, J., Maloney, M., Banes, A.J., 2003. Novel system for engineering bioartificial tendons and application of mechanical load. *Tissue Eng.* 9, 967–979
- 340- Matthew W. C. Chan, Boris Hinz, and Christopher A. McCulloch. Mechanical Induction of Gene Expression in Connective Tissue Cells. *Methods In Cell Biology*, Vol. 98 978-0-12-381009-0 Copyright _ 2010 Elsevier Inc.
- 341- Tzima E., Irani-Tehrani, M., Kiosses, W. B., Dejana, E., Schultz, D. A., Engelhardt, B., Cao, G., DeLisser, H., and Schwartz, M. A. (2005). A mechanosensory complex that mediates the endothelial cell response to fluid shear stress. *Nature* 437, 426–431
- 342- Perez-Tamayo, R. (1978). Pathology of collagen degradation. A review. *Am. J. Pathol.* 92, 508–566
- 343- Provenzano P. P., and Vanderby, R., Jr. (2006). Collagen fibril morphology and organization: Implications for force transmission in ligament and tendon. *Matrix Biol.* 25,71–84
- 344- Warden S. J., Hurst, J. A., Sanders, M. S., Turner, C. H., Burr, D. B., and Li, J. (2005). Bone adaptation to a mechanical loading program significantly increases skeletal fatigue resistance. *J. Bone Miner. Res.* 20, 809–816
- 345- Ozaki S., Kaneko, S., Podyma-Inoue, K. A., Yanagishita, M., and Soma, K. (2005). Modulation of extracellular matrix synthesis and alkaline phosphatase activity of periodontal ligament cells by mechanical stress. *J. Periodontal Res.* 40,110–117
- 346- Hinz B., and Gabbiani, G. (2003). Mechanisms of force generation and transmission by myofibroblasts. *Curr. Opin. Biotechnol.* 14, 538–546

- 347- Kessler D., Dethlefsen, S., Haase, I., Plomann, M., Hirche, F., Krieg, T., and Eckes, B. (2001). Fibroblasts in mechanically stressed collagen lattices assume a “synthetic” phenotype. *J. Biol. Chem.* 276, 36575–36585
- 348- Chen C. S. (2008). Mechanotransduction—a field pulling together? *J. Cell Sci.* 121, 3285–3292
- 349- Discher D. E., Janmey, P., and Wang, Y. L. (2005). Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science* 310, 1139–1143
- 350- Hoffman B. D., and Crocker, J. C. (2009). Cell mechanics: Dissecting the physical responses of cells to force. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 11, 259–288
- 351- Kjaer M., 2004. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol. Rev.* 84, 649–698
- 352- Lieber R.L., Leonard, M.E., Brown, C.G., Trestik, C.L., 1991. Frog semitendinosus tendon load–strain and stress–strain properties during passive loading. *Am. J. Physiol.* 261, C86–C92
- 353- Loren G.J., Lieber, R.L., 1995. Tendon biomechanical properties enhance human wrist muscle specialization. *J. Biomech.* 28, 791–799
- 354- Devkota A.C., Weinhold, P.S., 2003. Mechanical response of tendon subsequent to ramp loading to varying strain limits. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)* 18, 969–974
- 355- Wang J.H., Yang, G., Li, Z., Shen, W., 2004. Fibroblast responses to cyclic mechanical stretching depend on cell orientation to the stretching direction. *J. Biomech.* 37, 573–576
- 356- Yang G., Crawford, R.C., Wang, J.H., 2004. Proliferation and collagen production of human patellar tendon fibroblasts in response to cyclic uniaxial stretching in serum-free conditions. *J. Biomech.* 37, 1543–1550
- 357- Beynnon B.D., Fleming, B.C., Johnson, R.J., Nichols, C.E., Renstrom, P.A., Pope, M.H., 1995. Anterior cruciate ligament strain behavior during rehabilitation exercises in vivo. *Am. J. Sports Med.* 23, 24–34
- 358- Hsieh A.H., et al., 2000. Time-dependent increases in type-III collagen gene expression in medical collateral ligament fibroblasts under cyclic strains. *J. Orthop. Res.* 18, 220–227

- 359- Frank C., Schachar, N., Dittrich, D., 1983a. Natural history of healing in the repaired medial collateral ligament. *J. Orthop. Res.* 1, 179–188
- 360- Frank, C., Woo, S.L., Amiel, D., Harwood, F., Gomez, M., Akeson, W., 1983b. Medial collateral ligament healing. A multidisciplinary assessment in rabbits. *Am. J. Sports Med.* 11, 379–389
- 361- Hildebrand K.A., Frank, C.B., 1998. Scar formation and ligament healing. *Can. J. Surg.* 41, 425–429
- 362- Liu S.H., Yang, R.S., Al-Shaikh, R., Lane, J.M., 1995. Collagen in tendon, ligament, and bone healing. A current review. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 265–278
- 363- Nakatani T., Marui, T., Hitora, T., Doita, M., Nishida, K., Kurosaka, M., 2002. Mechanical stretching force promotes collagen synthesis by cultured cells from human ligamentum flavum via transforming growth factor-beta1. *J. Orthop. Res.* 20, 1380–1386
- 364- DesRosiers E.A., Yahia, L., Rivard, C.H., 1996. Proliferative and matrix synthesis response of canine anterior cruciate ligament fibroblasts submitted to combined growth factors. *J. Orthop. Res.* 14, 200–208
- 365- Marui T., et al., 1997. Effect of growth factors on matrix synthesis by ligament fibroblasts. *J. Orthop. Res.* 15, 18–23
- 366- Ghosh A.K., Yuan, W., Mori, Y., Chen, S., Varga, J., 2001. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon-gamma and transforming growth factor-beta. Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators. *J. Biol. Chem.* 276, 11041–11048
- 367- Runyan C.E., Poncelet, A.C., Schnaper, H.W., 2006. TGF-beta receptorbinding proteins: complex interactions. *Cell. Signal.* 18, 2077–2088
- 368- Chen S.J., Yuan, W., Mori, Y., Levenson, A., Trojanowska, M., Varga, J., 1999. Stimulation of type I collagen transcription in human skin fibroblasts by TGF-beta: involvement of Smad 3. *J. Invest. Dermatol.* 112, 49–57
- 369- Jones B.H., Bovee M.W., Harris III J.M., Cowan D.N. (1993) Intrinsic risk factors for exercise-related injuries among male and female army trainees. *Am. J. Sports Med.* 21, 705–710

- 370- Bijur P.E., Horodyski M., Egerton W., Kurzon M., Lifrak S., Friedman S. (1997) Comparison of injury during cadet basic training by gender. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 151, 456– 461
- 371- Bjordal J.M., Arnøy F., Hannestad B., Strand T. (1997) Epidemiology of anterior cruciate ligament injuries in soccer. *Am. J. Sports Med.* 25, 341–345
- 372- Hewett T.E., Myer T. E., Ford K.R. (2001) Prevention of anterior cruciate ligament injuries. *Curr. Womens Health Rep.* 1, 218–224
- 373- Ciana P., Raviscioni M., Mussi P. et al. (2003) In vivo imaging of transcriptionally active estrogen receptors. *Nat. Med.* 9, 82–86
- 374- Liu S.H., Al-shaikh R.A., Panossian V., Finerman G.A.M., Lane J.M. (1997) Estrogen affects the cellular metabolism of the anterior cruciate ligament: a potential explanation for female athletic injury. *Am. J. Sports Med.* 25, 704–709
- 375- Magnusson SP., Hansen M , Langberg H , Miller B , Haraldsson B , Westh E K , Koskinen S , Aagaard P, Kjær M. The adaptability of tendon to loading differs in men and women. *Int. J. Exp. Path.* (2007), 88, 237–240
- 376- Magnusson S.P., Beyer N., Abrahamsen H., Aagaard P., Neergaard K., Kjær M. (2003) Increased cross-sectional area and reduced tensile stress of the Achilles tendon in elderly compared with young women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 58, 123–127
- 377- Pascual E, Giner V, Arostegui A, et al. Higher incidence of carpal tunnel syndrome in oophorectomized women. *Br J Rheumatol* 1991; 30:60-2
- 378- Crew KD, Apollo A, Greenlee H, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women on aromatase inhibitors for early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1):s235
- 379- Salgado B, Zivian MT. Aromatase inhibitors: side effects reported by 612 women. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1):S168
- 380- Morales L, Pans S, Paridaens R, et al. Debilitating musculoskeletal pain and stiffness with letrozole and exemestane: associated tenosynovial changes on magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100(suppl 1):S190
- 381- M. Ann Kuhn, M.D., X. Wang, Ph.D., Wyatt G. Payne, M.D., Francis Ko, B.S., and Martin C. Robson. Tamoxifen Decreases Fibroblast Function and

- Downregulates TGF β 2 in Dupuytren's Affected Palmar Fascia. *Journal of Surgical Research* 103, 146–152 (2002)
- 382- Timmons M. J. Fibromatosis, desmoids, fibroblasts, and tamoxifen. *Br. J. Plast. Surg.* 47: 378, 1994
- 383- Chau D., Mancoll, J. S., Lee, S., Zhao, J., Phillips, L. G., Gittes, G. K., and Longaker, M. T. Tamoxifen downregulates TGF- β production in keloid fibroblasts. *Ann. Plast. Surg.* 40: 490, 1998
- 384- Mancoll J. S., Zhao, J., McCauley, R. L., and Phillips, L. G. The inhibitory effect of tamoxifen on keloid fibroblasts. *Surg. Forum* 47: 718, 1996
- 385- Toesca A, Pagnotta A, Zumbo A, Sadun R. Estrogen and progesterone receptors in carpal tunnel syndrome. *Cell Biology International* 32 (2008) 75-79
- 386- Ruwfhof C., van der Laarse, A., 2000. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovasc. Res.* 47, 23–37
- 387- Khachigian L.M., Resnick, N., Gimbrone Jr., M.A., Collins, T., 1995. Nuclear factor-kappa B interacts functionally with the platelet-derived growth factor B-chain shear-stress response element in vascular endothelial cells exposed to fluid shear stress. *J. Clin. Invest.* 96, 1169–1175
- 388- Sadoshima J., Izumo, S., 1997. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress. *Annu. Rev. Physiol.* 59, 551–571
- 389- Chen N.X., Geist, D.J., Genetos, D.C., Pavalko, F.M., Duncan, R.L., 2003. Fluid shear-induced NFkappaB translocation in osteoblasts is mediated by intracellular calcium release. *Bone* 33, 399–410
- 390- Schwachtgen J.L., Houston, P., Campbell, C., Sukhatme, V., Braddock, M., 1998. Fluid shear stress activation of egr-1 transcription in cultured human endothelial and epithelial cells is mediated via the extracellular signalrelated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase pathway. *J. Clin. Invest.* 101, 2540–2549
- 391- Liu M., Post, M., 2000. Invited review: mechanochemical signal transduction in the fetal lung. *J. Appl. Physiol.* 89, 2078–2084

- 392- Davies P.F., et al., 1997. Spatial relationships in early signaling events of flow-mediated endothelial mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.* 59, 527–549
- 393- Lindahl, G.E., et al., 2002. Activation of fibroblast procollagen alpha 1(I) transcription by mechanical strain is transforming growth factor-beta-dependent and involves increased binding of CCAAT-binding factor (CBF/ NF-Y) at the proximal promoter. *J. Biol. Chem.* 277, 6153–6161
- 394- Chiquet M., 1999. Regulation of extracellular matrix gene expression by mechanical stress. *Matrix Biol.* 18, 417–426
- 395- Ingber D., 1991. Integrins as mechanochemical transducers. *Curr. Opin. Cell Biol.* 3, 841–848
- 396- Schwartz M.A., Schaller, M.D., Ginsberg, M.H., 1995. Integrins: emerging paradigms of signal transduction. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 11, 549–599
- 397- Hynes R.O., 1992. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 69, 11–25
- 398- Sastry S.K., Horwitz, A.F., 1993. Integrin cytoplasmic domains: mediators of cytoskeletal linkages and extra- and intracellular initiated transmembrane signaling. *Curr. Opin. Cell Biol.* 5, 819–831
- 399- Ingber D.E., 1997. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annu. Rev. Physiol.* 59, 575–599
- 400- Burridge K., Chrzanowska-Wodnicka, M., 1996. Focal adhesions, contractility, and signaling. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 12, 463–518
- 401- Bershadsky A.D., Balaban, N.Q., Geiger, B., 2003. Adhesion-dependent cell mechanosensitivity. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 19, 677–695
- 402- Wynn TA: Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007, 117:524–529
- 403- Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, et al.: The myofibroblast: one function, multiple origins. *Am J Pathol* 2007, 170:1807–1816
- 404- Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007, 117:557–567
- 405- Leask A: TGF-beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response. *Cardiovasc Res* 2007, 74:207–212

- 406- Hao H, Gabbiani G, Camenzind E, et al.: Phenotypic modulation of intima and media smooth muscle cells in fatal cases of coronary artery lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:326–332
- 407- Guyot C, Lepreux S, Combe C, et al.: Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol* 2006, 38:135–151
- 408- Thannickal VJ, Toews GB, White ES, et al.: Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med* 2004, 55:395–417
- 409- Liu Y: Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006, 69:213–217
- 410- De Wever O, Demetter P, Mareel M, Bracke M: Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth. *Int J Cancer* 2008, 123:2229–2238
- 411- Boris Hinz, PhD. Tissue Stiffness, Latent TGF- β 1 Activation, and Mechanical Signal Transduction: Implications for the Pathogenesis and Treatment of Fibrosis. *Current Rheumatology Reports* 2009, 11:120–126
- 412- Desmoulière A, Chaponnier C, Gabbiani G. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast. *Wound Repair Regen.* 2005 Jan-Feb;13(1):7-12
- 413- Tomasek J.J., Gabbiani, G., Hinz, B., Chaponnier, C., Brown, R.A., 2002. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3, 349–363
- 414- Clement S., Stouffs, M., Bettiol, E., Kampf, S., Krause, K.H., Chaponnier, C., Jaconi, M., 2007. Expression and function of alpha-smooth muscle actin during embryonic-stem-cell-derived cardiomyocyte differentiation. *J. Cell Sci.* 120, 229–238
- 415- French-Constant, C., Van de Water, L., Dvorak, H.F., Hynes, R.O., 1989. Reappearance of an embryonic pattern of fibronectin splicing during wound healing in the adult rat. *J. Cell Biol.* 109, 903–914
- 416- Serini G., Bochaton-Piallat, M.L., Ropraz, P., Geinoz, A., Borsi, L., Zardi, L., Gabbiani, G., 1998. The fibronectin domain ED-A is crucial for myofibroblastic phenotype induction by transforming growth factor-beta1. *J. Cell Biol.* 142, 873–881

- 417- Hinz B. The myofibroblast: Paradigm for a mechanically active cell. *Journal of Biomechanics* 43 (2010) 146–155
- 418- Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990;63:21–9
- 419- Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G. Transforming growth factor- β 1 induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993;122:103–11
- 420- Bogatkevich GS, Tourkina E, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Thrombin differentiates normal lung fibroblasts to a myofibroblast phenotype via the proteolytically activated receptor-1 and a protein kinase C-dependent pathway. *J Biol Chem* 2001; 276:45184–92
- 421- Kadow CE, Georges PC, Janmey PA, Beningo KA: Polyacrylamide hydrogels for cell mechanics: steps toward optimization and alternative uses. *Methods Cell Biol* 2007, 83:29–46
- 422- Wells RG, Discher DE: Matrix elasticity, cytoskeletal tension, and TGF- β : the insoluble and soluble meet. *Sci Signal* 2008, 1:pe13
- 423- Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE: Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell* 2006, 126:677–689
- 424- Janmey P.A., McCulloch, C.A., 2007. Cell mechanics: integrating cell responses to mechanical stimuli. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 9, 1–34
- 425- Hinz B., 2007. Formation and function of the myofibroblast during tissue repair. *J. Invest. Dermatol.* 127, 526–537
- 426- Arora PD, Narani N, McCulloch CA: The compliance of collagen gels regulates transforming growth factor- β induction of alpha-smooth muscle actin in fibroblasts. *Am J Pathol* 1999, 154:871–882
- 427- Goffin JM, Pittet P, Csucs G, et al.: Focal adhesion size controls tension-dependent recruitment of alpha-smooth muscle actin to stress fibers. *J Cell Biol* 2006, 172:259–268

- 428- Georges PC, Hui JJ, Gombos Z, et al.: Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition: implications for fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007, 293:G1147–G1154
- 429- Rhee S, Grinnell F: Fibroblast mechanics in 3D collagen matrices. *Adv Drug Deliv Rev* 2007, 59:1299–1305
- 430- Hinz B, Mastrangelo D, Iselin CE, et al.: Mechanical tension controls granulation tissue contractile activity and myofibroblast differentiation. *Am J Pathol* 2001, 159:1009–1020
- 431- Junker JP, Kratz C, Tollback A, Kratz G: Mechanical tension stimulates the transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts in human burn scars. *Burns* 2008 (in press)
- 432- Aarabi S, Bhatt KA, Shi Y, et al.: Mechanical load initiates hypertrophic scar formation through decreased cellular apoptosis. *Faseb J* 2007, 21:3250–3261
- 433- Hinz B: Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission. *Eur J Cell Biol* 2006, 85:175–181
- 434- Zhao XH, Laschinger C, Arora P, et al.: Force activates smooth muscle alpha-actin promoter activity through the Rho signaling pathway. *J Cell Sci* 2007, 120:1801–1809
- 435- Hinz B, Celetta G, Tomasek JJ, Gabbiani G, Chaponnier C. a-Smooth muscle actin expression upregulates fibroblast contractile activity. *Mol Biol Cell* 2001;12:2730–41
- 436- Gabbiani G., Ryan, G.B., Majno, G., 1971. Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 27, 549–550
- 437- Tamariz, E., Grinnell, F., 2002. Modulation of fibroblast morphology and adhesion during collagen matrix remodeling. *Mol. Biol. Cell* 13, 3915–3929
- 438- Yeung T., Georges, P.C., Flanagan, L.A., Marg, B., Ortiz, M., Funaki, M., Zahir, N., Ming, W., Weaver, V., Janmey, P.A., 2005. Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion. *Cell Motil. Cytoskeleton* 60, 24–34

- 439- Hinz B., 2009. Tissue stiffness, latent TGF-beta1 activation, and mechanical signal transduction: implications for the pathogenesis and treatment of fibrosis. *Curr. Rheumatol. Rep.* 11, 120–126
- 440- Katoh K, Kano Y, Amano M, Onishi H, Kaibuchi K, Fujiwara K. Rho-kinase-mediated contraction of isolated stress fibers. *J Cell Biol* 2001;153:569–84
- 441- Bogatkevich GS, Tourkina E, Abrams CS, Harley RA, Silver RM, Ludwicka-Bradley A. Contractile activity and smooth muscle alpha actin organization in thrombin-induced human lung myofibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 52: 82–90
- 442- Moulin V, Larochelle S, Langlois C, Thibault I, Lopez-Valle CA, Roy M. Normal skin wound and hypertrophic scar myofibroblasts have differential responses to apoptotic inductors. *J Cell Physiol* 2004;198:350–8
- 443- Doljanski F. The sculpturing role of fibroblast-like cells in morphogenesis. *Perspect Biol Med* 2004;47:339–56
- 444- Issa R, Zhou X, Constandinou CM, Fallowfield J, Millward-Sadler H, Gaca MD, Sands E, Suliman I, Trim N, Knorr A, Arthur MJ, Benyon RC, Iredale JP. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking. *Gastroenterology* 2004;126:1795–808
- 445- Koumas L, Smith TJ, Feldon S, Blumberg N, Phipps RP. Thy-1 expression in human fibroblast subsets defines myofibroblastic or lipofibroblastic phenotypes. *Am J Pathol* 2003;163: 1291–300
- 446- Ragoowansi R, Khan U, Brown RA, McGrouther DA. Differences in morphology, cytoskeletal architecture and protease production between zone II tendon and synovial fibroblasts in vitro. *J Hand Surg [Br]* 2003;28:465–70
- 447- Wipff PJ, Rifkin DB, Meister JJ, Hinz B: Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol* 2007, 179:1311–1323
- 448- Wakefield LM, Stuelten C: Keeping order in the neighborhood: new roles for TGFbeta in maintaining epithelial homeostasis. *Cancer Cell* 2007, 12:293–295
- 449- Jenkins G: The role of proteases in transforming growth factor-beta activation. *Int J Biochem Cell Biol* 2008, 40:1068–1078

- 450- Varga J, Pasche B: Antitransforming growth factor-beta therapy in fibrosis: recent progress and implications for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008, 20:720–728
- 451- Wipff PJ, Hinz B: Integrins and the activation of latent transforming growth factor beta1—an intimate relationship. *Eur J Cell Biol* 2008, 87:601–615
- 452- Verrecchia F, Mauviel A. Transforming growth factor- β and fibrosis. *World J Gastroenterol* 2007 June 14; 13(22): 3056-3062
- 453- Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-693
- 454- Tsukazaki T, Chiang TA, Davison AF, Attisano L, Wrana JL. SARA, a FYVE domain protein that recruits Smad2 to the TGFbeta receptor. *Cell* 1998; 95: 779-791
- 455- Shi Y. and Massague', J. (2003) Mechanisms of TGF-b signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 113, 685–700
- 456- Moustakas A. et al. (2001) Smad regulation in TGF-b signal transduction. *J. Cell Sci.* 114, 4359–4369
- 457- Millet C, Zhang YE: Roles of smad3 in TGF-Beta signaling during carcinogenesis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 17:281- 293, 2007
- 458- Tu AW, Luo K: Acetylation of Smad2 by the co-activator p300 regulates activin and transforming growth factor beta response. *J Biol Chem* 282:21187-21196, 2007
- 459- Pines M, Nagler A. Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *Gen Pharmacol* 1998; 30: 445-450
- 460- Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol* 2005; 26: 596-602
- 461- Verrecchia F, Pessah M, Atfi A, Mauviel A. Tumor necrosis factor-alpha inhibits transforming growth factor-beta /Smad signaling in human dermal fibroblasts via AP-1 activation. *J Biol Chem* 2000; 275: 30226-30231
- 462- Verrecchia F, Tacheau C, Schorpp-Kistner M, Angel P, Mauviel A. Induction of the AP-1 members c-Jun and JunB by TGF-beta/Smad suppresses early Smad-driven gene activation. *Oncogene* 2001; 20: 2205-2211

- 463- Wendling J, Marchand A, Mauviel A, Verrecchia F. 5-fluorouracil blocks transforming growth factor-beta-induced alpha 2 type I collagen gene (COL1A2) expression in human fibroblasts via c-Jun NH2-terminal kinase/activator protein-1 activation. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 707-713
- 464- Schiller M, Verrecchia F, Mauviel A. Cyclic adenosine 3',5'- monophosphate-elevating agents inhibit transforming growth factor-beta-induced SMAD3/4-dependent transcription via a protein kinase A-dependent mechanism. *Oncogene* 2003; 22: 8881-8890
- 465- Chen PN, Hsieh YS, Chiou HL, Chu SC: Silibinin inhibits cell invasion through 13-inactivation of both PI3K-Akt and MAPK signaling pathways. *Chem Biol Interact* 156:141-150, 2005
- 466- McCarty MF, Block KI: Multifocal angiostatic therapy: an update. *Integr Cancer Ther* 4:301-314, 2005
- 467- Cui Q, Lim SK, Zhao B, Hoffmann FM. Selective inhibition of TGFbeta responsive genes by Smad-interacting peptide aptamers from FoxH1, Lef1 and CBP. *Oncogene* 2005;24(24):3864-74
- 468- Covell J. W. (1990). "Cardiac Myocyte Connective Tissue Interactions in Health and Disease," Vol. 13, pp. 99-112. Karger, Basel
- 469- Butt R. P., Laurent, G. J., and Bishop, J. E. (1995). Mechanical load and polypeptide growth factors stimulate cardiac fibroblast activity. *Ann. N Y Acad. Sci.* 752, 387-393
- 470- Sun Y., and Weber, K. T. (1996). Cells expressing angiotensin II receptors in fibrous tissue of rat heart. *Cardiovasc. Res.* 31, 518-525
- 471- Gonzalez A., Lopez, B., Ravassa, S., Beaumont, J., Arias, T., Hermida, N., Zudaire, A., and Diez, J. (2009). Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovasc. Res.* 81,509-518
- 472- Wilke A., Funck, R., Rupp, H., and Brilla, C. G. (1996). Effect of the renin-angiotensin-aldosterone system on the cardiac interstitium in heart failure. *Basic Res. Cardiol.* 91(Suppl. 2), 79-84
- 473- Keating, M. T., and Sanguinetti, M. C. (1996). Molecular genetic insights into cardiovascular disease. *Science* 272, 681-685

- 474- Eghbali M. (1992). Cardiac fibroblasts: Function, regulation of gene expression, and phenotypic modulation. *Basic Res. Cardiol.* 87(Suppl 2), 183–189
- 475- Khan R., and Sheppard, R. (2006). Fibrosis in heart disease: Understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia. *Immunology* 118,10–24
- 476- Kuwahara, F., Kai, H., Tokuda, K., Kai, M., Takeshita, A., Egashira, K., and Imaizumi, T. (2002). Transforming growth factor-beta function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. *Circulation* 106, 130–135
- 477- Chien K. R. (1999). Stress pathways and heart failure. *Cell* 98, 555–558
- 478- Komuro I., Kudo, S., Yamazaki, T., Zou, Y., Shiojima, I., and Yazaki, Y. (1996). Mechanical stretch activates the stress-activated protein kinases in cardiac myocytes. *Faseb J.* 10, 631–636
- 479- Husse B., Briest, W., Homagk, L., Isenberg, G., and Gekle, M. (2007). Cyclical mechanical stretch modulates expression of collagen I and collagen III by PKC and tyrosine kinase in cardiac fibroblasts. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293, R1898–R1907
- 480- Kaye D., Pimental, D., Prasad, S., Maki, T., Berger, H. J., McNeil, P. L., Smith, T. W., and Kelly, R. A. (1996). Role of transiently altered sarcolemmal membrane permeability and basic fibroblast growth factor release in the hypertrophic response of adult rat ventricular myocytes to increased mechanical activity in vitro. *J. Clin. Invest.* 97, 281–291
- 481- Van Wamel J. E., Ruwhof, C., van der Valk-Kokshoorn, E. J., Schrier, P. I., and van der Laarse, A. (2000). Rapid gene transcription induced by stretch in cardiac myocytes and fibroblasts and their paracrine influence on stationary myocytes and fibroblasts. *Pflugers Arch.* 439, 781–788
- 482- Nicoletti A., and Michel, J. B. (1999). Cardiac fibrosis and inflammation: Interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc. Res.* 41, 532–543
- 483- Ingber, D. E. (2003a). Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann. Med.* 35, 564–577

- 484- Campbell S. E., and Katwa, L. C. (1997). Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J. Mol. Cell Cardiol.* 29, 1947–1958
- 485- Leslie K. O., Taatjes, D. J., Schwarz, J., vonTurkovich, M., and Low, R. B. (1991). Cardiac myofibroblasts express alpha smooth muscle actin during right ventricular pressure overload in the rabbit. *Am. J. Pathol.* 139, 207–216
- 486- Black F. M., Packer, S. E., Parker, T. G., Michael, L. H., Roberts, R., Schwartz, R. J., and Schneider, M. D. (1991). The vascular smooth muscle alpha-actin gene is reactivated during cardiac hypertrophy provoked by load. *J. Clin. Invest.* 88, 1581–1588
- 487- Bose K ; Chakraborty J ; Khuder S ; William H. ; Robinson J. Lysyl Oxidase Activity in the Cells of Flexor Retinaculum of Individuals With Carpal Tunnel Syndrome. *J Occup Environ Med.* 2000 Jun;42(6):582-7
- 488- Namazi H. Practice Pearl: A Novel Use of Rifampicin for Treatment of Carpal Tunnel Syndrome. *The Journal of Pain*, Vol 9, No 4 (April), 2008: pp 380-381
- 489- Ihn H. Autocrine TGF- β signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Journal of Dermatological Science* (2008) 49, 103—113
- 490- Verrecchia F, Mauviel A, Farge D. Transforming growth factor- β signaling through the Smad proteins: Role in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews* 5 (2006) 563–569
- 491- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–7

