

# Karpal Tünel Sendromuyla İlişkili Amino Asitler ve Etkileri

## Amino Acids and Effects Related to Carpal Tunnel Syndrome

<sup>1</sup> Serap SATIŞ<sup>a</sup>, <sup>2</sup> Selcen ÇİÇEK<sup>a</sup>, <sup>3</sup> İsmail KOYUNCU<sup>b</sup>, <sup>4</sup> Veysel DELEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabiliyaon AD, Şanlıurfa, Türkiye

<sup>b</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Şanlıurfa, Türkiye

**ÖZET Amaç:** Medyan sinirin el bileğinde karpal tünel içinde sıkışması sonucu meydana gelen karpal tünel sendromu (KTS), en sık görülen tuzak nöropatidir. Genellikle sebebi idiyopatik olup; inflamatuvar ve endokrin bozukluklarında sıklığı artar. Etiyolojisi tam olarak açıklanmamıştır. Amino asitler (AA), çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olup yaşam aktivitelerinde önemli bir madde sınıfıdır; enerji metabolizmasında rol oynayan proteinlerin bileşimi ve nörotransmitterler, nükleik asitler ve koenzimler gibi azot içeren bileşiklerin öncüleridir. Literatür taramamızda KTS’de AA incelemesi yapan çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda ilk olan bu çalışmada patofizyolojiyi aydınlatmak ve tedaviye yardımcı olabilmek için AA seviyelerini incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya; elektromyografi sonucuna göre KTS tanısı konulan hastalar dâhil edildi. Hastalar kendi içinde idiyopatik KTS ve sekonder KTS olarak ayrılıp ayrıca aynı yaş ve cinsiyete uygun kontrol grubu da alındı. Hastaların plazmalarından uygun kit ile plazma serbest AA seviyeleri incelendi. **Bulgular:** 44 AA’dan 26 tanesi anlamlı olarak analiz edildi. İdiyopatik KTS’de sistatin, glisin, beta alanin, 1-Methyl-L-histidin, asparajin, prolin değerleri daha düşük gözlenirken; 2-aminoadipik asit, anserin, lösin, arginin, glisin, histidin, fenilalanin değerleri daha yüksekti. Sekonder KTS’li hastalar hem idiyopatik hem de kontrol grubuyla anlamlı farklılıklar gösterdi. **Sonuç:** KTS’li hastalarda farklılık gösteren AA’lar patogeneze sorumlu olabilir. Ayrıca düşük olanların takviye edilmesi veya yüksek olanların alta yatan sebeplerinin ortadan kaldırılmasının hastalık gelişimini engelleyeceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Karpal tünel sendromu; amino asit; patogeneze

**ABSTRACT Objective:** Carpal tunnel syndrome, which occurs as a result of compression of the median nerve in the carpal tunnel in the wrist, is the most common entrapment neuropathy. The most common cause is idiopathic; its frequency is increased in inflammatory and endocrine disorders. Its etiology has not been fully explained. Amino acids have various biological functions and are an important class of substances in life activities; it is a composition of proteins involved in energy metabolism and precursors of nitrogen-containing compounds such as neurotransmitters, nucleic acids and coenzymes. In our literature review, we did not find any studies examining amino acids in carpal tunnel syndrome. In this first study, we aimed to examine amino acid levels to elucidate the pathophysiology and assist in treatment. **Material and Methods:** Patients diagnosed with carpal tunnel syndrome based on electromyography results were included. The patients were divided into idiopathic CTS and secondary CTS, and a control group of the same age and gender was also included. Levels of 44 amino acids from the patients’ plasma were examined with the appropriate kit. **Results:** 26 amino acids were significant. While cystatin, glycine, beta alanine, 1-Methyl-L-histidin, asparagine and proline values are lower in idiopathic carpal tunnel syndrome; aminoadipic acid 2, anserine, leucine, arginine, glycine, histidine, phenyl alanine values were higher. Patients with secondary carpal tunnel syndrome showed significant differences with both the idiopathic and control groups. **Conclusion:** These amino acids may be responsible for the pathogenesis in carpal tunnel syndrome.

**Keywords:** Carpal tunnel syndrome; amino acids; pathogenesis

Medyan sinirin el bileğinde karpal tünel içinde sıkışması sonucu meydana gelen karpal tünel sendromu (KTS), en sık görülen tuzak nöropatidir.<sup>1</sup> Genel popülasyonun yaklaşık %0,1-0,5’ini etkiler;

kadınlarda erkeklere oranla daha sıktır. En sık sebebi idiyopatik olup; inflamatuvar ve endokrin bozukluklarda sıklığı artmıştır.<sup>2,3</sup> Erken dönemde noktürnal parastezi ve ağrı gözlenirken ileri evrelerde tenar

**Correspondence:** Serap SATIŞ

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabiliyaon AD, Şanlıurfa, Türkiye

**E-mail:** mdseraps@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

**Received:** 07 Aug 2024

**Received in revised form:** 08 Nov 2024

**Accepted:** 17 Dec 2024

**Available online:** 29 Jan 2025

1307-7384 / Copyright © 2025 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

güçsüzlük ve atrofiler kliniğe eklenip, günlük yaşam aktivitelerini zorlaştırmaktadır. Sık gözlenmesine rağmen tam kür sağlayan bir tedavi halen yoktur. KTS'nin meydana gelmesinde karpal tünel içindeki artan basıncın kan akımını bozduğu ve medyan sinir iskemisinin bu klinik tabloya sebep olduğu söylenmektedir.<sup>4,5</sup> İnflamasyonun KTS gelişimindeki rolü açık değildir. Fakat sistemik inflamatuvar hastalıklarda KTS'nin artış göstermesi inflamasyonun patogeneze rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>6,7</sup> Amino asitler (AA), çeşitli biyolojik fonksiyonlara sahip olup yaşam aktivitelerinde önemli bir madde sınıfıdır; enerji metabolizmasında rol oynayan proteinlerin bileşimi ve nörotransmitterler, nükleik asitler ve koenzimler gibi azot içeren bileşiklerin öncüleridir. Çeşitli patolojik durumlar AA metabolizmasında değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle, vücuttaki AA'ların metabolizmasını fizyolojik ve patolojik koşullar altında incelemek, çeşitli hastalıkların patolojik mekanizmalarının yanı sıra tanı ve tedavinin anlaşılmasına katkıda bulunur. Ağrı biyo-belirteçleri veya yeni terapötikler olarak potansiyel uygulamalar olabileceği söylenmiştir.<sup>8</sup> Literatür taramamızda KTS'li hastalarda AA incelemesi yapan herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu anlamda ilk olan bu çalışmada KTS'deki patofizyolojiyi aydınlatmak ve tedaviye yardımcı olabilmek için AA seviyelerini incelemeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma ile ilgili etik kurul onayı Harran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmış ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür. (tarih: 19 Eylül 2022, no: 2022/18/21)

Elde ağrı ve uyuşma şikâyeti ile başvuran ve yapılan elektromiyografi sonucuna göre KTS tanısı konulan hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dâhil edildi. Katılımcılardan yazılı onam alındı. El bileğinde kırık öyküsü olanlar veya cerrahi girişim yapılmış olanlar ile daha önce KTS nedeniyle karpal tünel içine steroid enjeksiyonu yapılmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar kendi içinde grup 1; idiopatik KTS, grup 2; sekonder KTS, grup 3; aynı yaş ve cinsiyete uygun kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Olguların yaş, cinsiyet, beden kitle in-

deksleri, dominant elleri; KTS'li olguların Phalen testi, ters Phalen testi ve tinel işareti sonuçları, Boston KTS anketi ile semptom şiddeti ve fonksiyonel durum skala skorları kaydedildi. Hasta gruplardan ve sağlıklı gönüllülerden plazma örnekleri için EDTA'lı tüplere 5 mL kan alındı. Alınan kan örnekleri buz aküsü ile biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Bu kan örnekleri 5.000 RPM'de 10 dk santrifüj edilip ardından tüplerdeki süpernatant kısım sarsılmadan yavaş şekilde pipet yardımı ile ependorf tüplere aktarılıp her bir plazma örneği kişinin kendi ismi ve numarası yazılarak numaralandırılan tüplere alındı. Plazma örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı. Plazma serbest AA profilinin çalışılması için; -80 °C'den çıkarılan örneklerin oda ısısına gelmesi bekletildi. Daha sonra uygun kit ile bütün örnekler çalışıldı.

## İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistik analizler SPSS (IBM, Armonk, NY, ABD) programıyla değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, sayılar ve yüzdelerle ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test ve normal dağılım göstermeyen grupta Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi %5 ( $p<0,05$ ) olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Hastaların yaş, cinsiyet ve BKİ açısından anlamlı fark yoktu. Veriler Tablo 1'de sunulmaktadır. Dominant

TABLO 1: Sosyodemografik veriler.

	Grup 1 (n=34)	Grup 2 (n=21)	Grup 3 (n=31)	p değeri
Yaş	51,23±6,88	54,19±7,05	51,67±3,91	0,191
Cinsiyet (kadın/erkek)	32/2	15/6	27/4	0,07
Dominant el (sağ/sol)	34/0	21/0	31/0	0,86
BKİ	28,57±4,40	29,30±4,02	27,24±2,30	0,125
Tinel işareti	23	15		0,506
Phalen testi	26	15		0,456
Ters Phalen testi	26	16		0,614
Semptom şiddet skoru	3,08±0,64	2,81±0,50		0,987
Fonksiyonel skala skoru	3,38±0,59	3,32±0,56		0,301
Hasta el (Sağ/Sol/Bilateral)	1/6/27	3/0/18		

Grup 1: İdiopatik karpal tünel sendrom; Grup 2: Sekonder karpal tünel sendrom; Grup 3: kontrol.

el tüm hastalarda sağ taraf idi. Sekonder KTS'li hastaların %66,6'si diabetes mellitus tanılı olup %23,80'de romatoid artrit; %9,5'da hipotiroidi mevcut idi. Phalen testi, ters Phalen testi ve Tinel işareti sonuçları ile Boston KTS anketi ile semptom şiddeti ve fonksiyonel durum skala skorlarında her iki hasta grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Çalışmamıza aldığımız KTS'li olgularda 44 çeşit AA analizi yapılmış olup sadece 26 tanesi istatistiksel olarak anlamlıydı. İdiopatik KTS'de sistatin, glisin, beta alanin, 1-Methyl-L-histidin (1-MHIS), asparajin ve prolin değerleri daha düşük iken sekonder KTS'de en yüksekti; aminoadipik asid 2, anserin, lösin, arginin, glisin, histidin, fenilalanin değerlerinin daha yüksek iken sekonder KTS'de en düşük değerdedir. Gruplar arasındaki karşılaştırmada se-

konder KTS'de diğer iki gruba göre anlamlı çıkan AA'larda istatistiksel fark olduğu gözlemlendi. Veriler Tablo 2'de verilmiştir.

## TARTIŞMA

KTS'li hastalarda farklılık gösteren AA'lar patogene-  
nezden sorumlu olabilir. Ayrıca düşük olanların ye-  
rine konması veya yüksek olanların altta yatan  
sebeplerinin ortadan kaldırılması KTS'nin semptom  
ve bulgularını engelleyebilir. Bir çalışmada; L-lösi-  
nin *in vitro* ve *in vivo* aksonal rejenerasyonu destek-  
lediğini ve aksonal yeniden büyüme ve sinirsel  
fonksiyonel iyileşme için aday ilaç olabileceğini bil-  
dirilmiş.<sup>9</sup> Bizim çalışmamızda lösin seviyesinin yük-  
sek gözlenmesinin metabolizmanın hasarı onarmaya  
çalışması ile açıklanabilir.

**TABLO 2:** Anlamlı olan amino asitler.

	Grup 1 (n=34)		Grup 2 (n=21)		Grup 3 (n=31)		p değeri
	±	St Deviasyon	±	St Deviasyon	±	St Deviasyon	
Aminoadipik asit 2	0,84	1	0,28	0,19	0,37	0,21	0,002
4-OH prolin	1,42	0,86	1,91	1,38	1,13	0,93	0,002
5-OH lizin	1,34	1,04	1,49	1,02	0,65	0,45	0,001
Sistationin	0,54	0,67	1,23	0,76	1,1	0,74	0,00
Glisin	325,61	102,91	376,16	70,55	358,54	88,61	0,018
Ornitin	46,96	30,37	58,71	28,26	47,65	25,3	0,042
Anserin	0,25	0,37	0,05	0,04	0,14	0,25	0,006
Beta alanin	1,57	0,87	2,42	1,39	1,93	0,76	0,011
Norvalin	33,15	21,02	44,15	13,49	31,49	7,28	0,011
Losin	182,92	158,7	118,46	60,3	113,89	52,38	0,024
1-MHIS	1,06	0,83	1,52	0,74	1,14	0,36	0,001
Aminobutirik asit	15,17	10,48	16,78	8,17	11,12	4,88	0,021
Alanin	87,66	22,08	99,91	24,35	65,46	27,3	0,000
Arginin	44,06	15,77	32,48	12,64	26,48	8,7	0,000
Asparajin	20,88	12,66	39,63	16,65	27,77	9,54	0,000
Glisin	155,08	25,38	136,62	9,77	123,15	27,04	0,000
Histidin	53,49	11,64	49,28	10,35	37,91	6,17	0,000
Lizin	8,52	4,25	9,03	2,68	8,14	1,93	0,048
Metionin	14,96	4,4	13,87	5,34	9,89	2,32	0,000
Fenilalanin	38,96	18,45	34,76	10,67	24,35	7,7	0,000
Prolin	88,78	62,47	142,23	49,05	95,42	29,19	0,000
Trans 4-OH prolin	6,77	4,41	7,43	2,63	5,24	1,53	0,001
Tirozin	34,98	23,14	35,03	11,29	18,89	7,19	0,000
Valin	407,09	211,99	522,13	162,01	361,73	88,43	0,000
Sarkosin	49,6	30,94	62,42	20,75	43,76	16,84	0,004
Izolosin	28,42	18,69	38,49	15,97	22,85	7,04	0,000

Grup 1: İdiopatik karpal tünel sendrom; Grup 2: sekonder karpal tünel sendrom; Grup 3, kontrol; 1-MHIS: 1-Methyl-L-histidine.

Sekiz olgudan oluşan bir çalışmada Ailesel Amiloidotik Polinöropati (AAP) ve KTS'nin yeni bir transtiretin mutasyonu olan lizinden asparajine dönüşümü tanımlanmıştır.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda asparajin seviyesi idiopatik KTS'de düşük iken sekonder KTS'de yüksek gözlemlendi; bu demek oluyor ki sekonder nedenlerin varlığı serum asparajin seviyesini arttırmakta olup; bu yükseklik KTS'ye bağlanmayabilir.

Son zamanlarda, metabolik değişiklikler giderek fibrogenezin altında yatan temel faktörler olarak kabul edilmekte ve özellikle AA'ların metabolik regülasyonu üzerine araştırmalar gelişmektedir.<sup>11,12</sup>

Dallı zincirli amino asitin [branch chain amino acid (BCAA)] kas büyümesini arttırmak (lösin kas protein sentezini teşvik eder), kas israfını ve kas ağrısını önlemek ve egzersizden kaynaklanan yorgunluğu azaltmak gibi avantajları vardır.<sup>13</sup> Bir çalışmada BCAA metabolik yolunun eklem hasarı yoluyla değiştirildiğini ve bu durumun bu maddelerin düzeylerinin yükselmesine yol açtığı ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> AA'lar sadece protein sentezi için substratlar değil aynı zamanda metabolizmada düzenleyici moleküllerdir. Bunlar arasında, lösin, izölösün ve valin dâhil olmak üzere BCAA'lar, çeşitli sinyal yolları yoluyla beslenme metabolizması, enerji homeostazisi ve bağışıklık tepkisinin aracılık edilmesinde önemli roller oynar.

Biz de çalışmamızda özellikle idiopatik KTS'de olmak üzere sekonder KTS de dâhil lösin ve valin seviyelerini yüksek bulduk; özellikle lösin, idiopatik KTS de çok yüksekti. Bu da karpal tünel içinde artan fibrozis olgusu ve medyan sinir basısı ile açıklanabilir. İzölösünde ise anlamlı farklılık gösterecek değişiklikler görülmemiştir.

Yapılan başka bir çalışmada farelerde arka bacaklara yük bindirilmesi sonrası asparajin ve glutamin düzeylerinin azaldığı gösterildi; bu muhtemelen katabolizmanın arttığını göstermektedir. Hidroksiprolin ve prolin seviyeleri de yükselmiş olup bu da moleküler bozulmaya ve tendon onarımının azaldığına işaret etmekteydi.<sup>15</sup>

Bizim çalışmamızda da prolin seviyesi idiopatik grupta azalmışken; sekonder KTS'de arttığı gözlemlendi; elleri sık kullanmanın da KTS etiolojisinde yeri olduğu bilinmekle beraber idiopatik grupta tendon ona-

rımında prolinin katkısı olabileceği düşünüldü. Asparajin idiopatik grupta azalmışken sekonder KTS'de ise artmış bulundu. Aslında sekonder grupta katabolizmanın daha da artması beklenirken azalmış olmasının kullanılan ilaçların etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Glisin, matriks metalloproteinazların miktarını ve aktivitesini kontrol ederek TNF-a'nın etkisine bağlı inflamasyonu geri döndürebilen bir AA'dır. Glisinin yüksek olması KTS'de inflamasyon varlığını destekler. Çalışmamızda her iki KTS grubunda da glisin seviyeleri yüksek gözlenmiş olup bu da KTS patogenezindeki inflamasyonun rolünü desteklemektedir.

Başka bir çalışmada; anterior çapraz bağ yırtığında alınan sinoviyal sıvıda incelenen AA'lardan valin, asetil kolin, lösin ve izölösün seviyeleri normal eklem sıvısına göre yüksek gözlenmiştir.<sup>16</sup> Bizim çalışmamızda da bu AA'ları her iki KTS grubunda kontrole göre daha yüksek bulduk. Bu da sık kullanıma bağlı inflamasyon artışını desteklemektedir.

Kas iskelet sistemi hastalıklarından AA seviye ve ilişkilerinin incelediği çalışmaları literatürde bulmak mümkündür. Örneğin; osteoartrit gelişimi ve ilerlemesi, glutamat, arginin, glutamin, glisin, prolin ve triptofan dâhil olmak üzere AA metabolizmasındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.<sup>17</sup> Ayrıca osteoartritli sinoviyal sıvıdaki AA seviyelerindeki artışların kıkırdak ve proteoglikan bozulmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Bu hipotez ayrıca kolajen AA'ları prolin, hidroksiprolin, lösin ve izölösünün kobayda arttığını, buna karşın lizin, glutamat, prolin, hidroksiprolin ve glisinin sığır kolajenzla tedavi edilen kıkırdakta arttığını gösteren diğer bir çalışmayla da desteklenmektedir.<sup>18</sup>

Ön çapraz bağ rekonstrüksiyon hasarının küçükbaş hayvan modellerinde denendiği bir çalışmada ise sinoviyal sıvıda NMRS metabolik profili ayrıca glisin, serin, kreatin, kolin, hidroksiprolin, prolin, asparajin, süksinat, alanin ve histidin konsantrasyonlarının eklemeleri yaralanan deneklerde değiştiği gösterildi.<sup>19</sup>

Tüm bu çalışmalara baktığımızda inflamasyon durumunda AA seviyelerinin değiştiği gözlenmekte; biz de çalışmamızda bu AA ile ilgili değişiklikler göz-

lemlememiz, KTS etiolojisindeki inflamasyonu desteklemektedir. Şu anda kas-tendinöz yaralanmalarda vitamin ve AA'ların kullanımını destekleyen kanıtlar sınırlı düzeydedir.<sup>20</sup> Verilerimizin bu konuda yapılacak çalışmalara yol göstereceğini umuyoruz. Gestasyonel diyabet ile BCAA ilişkili bulunduğu bir çalışmaya ek olarak, yüksek dallı zincirli AA'ların ve azaltılmış glisin, şu anda prediyabet, insülin direnci ve gelecekteki tip 2 diabetes mellitus için en sağlam ve tutarlı AA belirteçleri olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>21,22</sup>

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında ve diyabetik olmayanlarda toplam 19 serum AA ölçülüp, anlamlı farklılık gösteren 9 AA gözlenmiş. Diyabetik olanlarda arginin, asparajin, glisin, serin, treonin düzeylerinde anlamlı azalma; alanin, izolösin, lösin ve valin düzeylerinde ise anlamlı artış bulunmuştur.<sup>23</sup> Bizim çalışmamızda özellikle sekonder KTS'deki hastaların çoğunu diyabetli hastalar oluşturmakta olup sonuçlarımız literatür ile uyumlu idi. Elbette daha geniş

katılımcılı çalışmalara ihtiyaç olmasının en önemli kısıtlılığımız olduğunu belirtmek zorundayız. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrası yapılacak çalışmalarda literatüre daha fazla katkı sağlayacaktır.

## SONUÇ

KTS'li hastalarda farklılık gösteren AAlar patogene-  
nezen sorumlu olabilir. Ayrıca düşük olanların tak-  
viye edilmesi veya yüksek olanların altta yatan  
sebeplerinin ortadan kaldırılması KTS gelişimini en-  
gelleleyebilir.

### Finansal Kaynak

Çalışmamız Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (2022\22205).

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Lo SL, Raskin K, Lester H, Lester B. Carpal tunnel syndrome: a historical perspective. *Hand Clin.* 2002;18(2):211-7. v. PMID: 12371024.
2. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2002;25(3):565-9. PMID: 11874948.
3. Chell J, Stevens A, Davis TR. Work practices and histopathological changes in the tenosynovium and flexor retinaculum in carpal tunnel syndrome in women. *J Bone Joint Surg Br.* 1999;81(5):868-70. PMID: 10530852.
4. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1373-81. PMID: 12169318.
5. Becker J, Nora DB, Gomes I, Stringari FF, Seitens R, Panosso JS, et al. An evaluation of gender, obesity, age and diabetes mellitus as risk factors for carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(9):1429-34. PMID: 12169324.
6. Diao E, Shao F, Liebenberg E, Rempel D, Lotz JC. Carpal tunnel pressure alters median nerve function in a dose-dependent manner: a rabbit model for carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res.* 2005;23(1):218-23. PMID: 15607896.
7. Mail Gürkan Z, Tantik Pak A, Şengül Y, Öztürk İ. Karpal tünel sendromunun şiddeti ile nötrofil/lenfosit ve platelet/lenfosit oranının arasındaki ilişki [The relationship between the severity of carpal tunnel syndrome and the ratio of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte]. *Dicle Medical Journal.* 2022;49(1):213-9. <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2304053>
8. Cata JP, Uhelski ML, Gorur A, Dougherty PM. Nociception and pain: new roles for exosomes. *Neuroscientist.* 2022;28(4):349-63. PMID: 34166130.
9. Ma C, Teng L, Lin G, Guo B, Zhuo R, Qian X, et al. L-leucine promotes axonal outgrowth and regeneration via mTOR activation. *FASEB J.* 2021;35(5):e21526. PMID: 33813773.
10. Izumoto S, Younger D, Hays AP, Martone RL, Smith RT, Herbert J. Familial amyloidotic polyneuropathy presenting with carpal tunnel syndrome and a new transthyretin mutation, asparagine 70. *Neurology.* 1992;42(11):2094-102. PMID: 1436517.
11. Alexander JJ, Zwingmann C, Jacob A, Quigg R. Alteration in kidney glucose and amino acids are implicated in renal pathology in MRL/lpr mice. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1772(10):1143-9. PMID: 17942282.
12. Constantinou MA, Theocharis SE, Mikros E. Application of metabonomics on an experimental model of fibrosis and cirrhosis induced by thioacetamide in rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;218(1):11-9. PMID: 17113614.
13. Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, West DW, Philp A, Marcotte GR, et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *J Physiol.* 2012;590(11):2751-65. PMID: 22451437; PMCID: PMC3424729.
14. Blomstrand E, Andersson S, Hassmén P, Ekblom B, Newsholme EA. Effect of branched-chain amino acid and carbohydrate supplementation on the exercise-induced change in plasma and muscle concentration of amino acids in human subjects. *Acta Physiol Scand.* 1995;153(2):87-96. PMID: 7778464.
15. Azeem M, Qaisar R, Karim A, Ranade A, Elmoselhi A. Signature molecular changes in the skeletal muscle of hindlimb unloaded mice. *Biochem Biophys Rep.* 2021;25:100930. PMID: 33553690; PMCID: PMC7851774.
16. Damyanovich AZ, Avery L, Staples JR, Marshall KW. 1H NMR metabolic profiling of synovial fluid from patients with anterior cruciate ligament tears and hemarthrosis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;31(8):1066-77. PMID: 37146959.



- 
17. Panfili E, Gerli R, Grohmann U, Pallotta MT. Amino Acid Metabolism in Rheumatoid Arthritis: Friend or Foe? *Biomolecules*. 2020;10(9):1280. PMID: 32899743; PMCID: PMC7563518.
  18. Jaggard MKJ, Boulangé CL, Akhbari P, Vaghela U, Bhattacharya R, Williams HRT, et al. A systematic review of the small molecule studies of osteoarthritis using nuclear magnetic resonance and mass spectroscopy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(4):560-70. PMID: 30287397.
  19. Mickiewicz B, Heard BJ, Chau JK, Chung M, Hart DA, Shrive NG, et al. Metabolic profiling of synovial fluid in a unilateral ovine model of anterior cruciate ligament reconstruction of the knee suggests biomarkers for early osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2015;33(1):71-7. PMID: 25283885.
  20. Tack C, Shorthouse F, Kass L. The physiological mechanisms of effect of vitamins and amino acids on tendon and muscle healing: a systematic review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(3):294-311. PMID: 29140140.
  21. Ademolu AB. Branched chain amino acids and gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(11):e4322-e4323. PMID: 35994362.
  22. Gar C, Rottenkolber M, Prehn C, Adamski J, Seissler J, Lechner A. Serum and plasma amino acids as markers of prediabetes, insulin resistance, and incident diabetes. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(1):21-32. PMID: 29239245.
  23. Drábková P, Šanderová J, Kovařík J, kandár R. An assay of selected serum amino acids in patients with type 2 diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(3):447-51. PMID: 26467133.

ARTICLE IN PRESS