

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

**Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı Değerlendirmesi:
Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi**

Dr. Savaş ÖZDEMİR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

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

**Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı Değerlendirmesi:
Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi**

Dr. Savaş ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşen AKINCI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık eğitimim süresince klinik çalışmalarımın yanı sıra tez çalışmam sırasında yardım ve desteğini esirgemeyen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ayşen AKINCI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sırasında tüm konularda desteğini gördüğüm değerli hocalarım Prof. Dr. Fitnat DİNÇER'e, Prof. Dr. Fatma Yeşim GÖKÇE KUTSAL'a, Prof. Dr. Alp ÇETİN'e, Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR'a, Prof. Dr. Bayram KAYMAK'a, Prof. Dr. Oya ÖZDEMİR'e ve Doç. Dr. Murat KARA'ya teşekkürü borç bilirim.

Her zaman ve her konuda bana sonsuz desteği bulunan sevgili eşim Rabia MADAN ÖZDEMİR'e, annem Ayfer ÖZDEMİR'e, babam Hikmet ÖZDEMİR'e ve kardeşim Selin ÖZDEMİR'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Savaş Özdemir

2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER ve KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diz Anatomisi	2
2.1.1. Diz Eklemi	2
2.1.2. Eklem Kapsülü	2
2.1.3. Kemik Yapılar	3
2.1.4. Diz Eklemine Ligamentleri	3
2.1.5. Menisküsler	4
2.1.6. Bursalar	5
2.1.7. Kaslar	5
2.1.8. Sinoviyal Sıvı	6
2.1.9. Vaskülarizasyon ve İnnervasyon	6
2.2. Diz Osteoartriti	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Epidemiyoloji	7
2.2.3. Risk Faktörleri	7
2.2.4. Etiyopatogenez	9
2.2.5. Sınıflama	12
2.2.6. Klinik Semptom ve Bulgular	13
2.2.7. Tanı Kriterleri	15
2.2.8. Tedavi	16
2.3. Nöropatik Ağrı	22
2.3.1. Tanım	22
2.3.2. Nöropatik Ağrı Mekanizması	23

2.3.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri	26
2.3.4. Nöropatik Ağrı Belirti ve Bulguları	27
2.3.5. Nöropatik Ağrı Tanı ve Değerlendirme	28
2.3.6. Nöropatik Ağrı Tedavisi	31
2.4. Osteoartritte Nöropatik Ağrı	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Seçimi	39
3.2. Çalışma Protokolü	40
3.3. İstatiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
8. EKLER	
EK.1. ETİK KURUL ONAYI	
EK.2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	
EK.3. HASTA VERİ FORMU	
EK.4. VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)	
EK.5. WESTERN ONTARİO ve McMASTER ÜNİVERSİTELERİ OSTEOARTRİT İNDEKSİ (WOMAC)	
EK.6. SF - 12	
EK.7. DN4	
EK.8. PAİNDETECT	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ATF-3	: Activating transcription factor 3
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Antinükleer antikor
DN4	: Douleur Neuropathique en 4
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CGRP	: Calcitonin gene related peptid
COMP	: Cartilage oligomeric matrix protein
CRP	: C reaktif protein
DDR2	: Diskoidal domain protein 2
DRG	: Dorsal root ganglion
EHA	: Eklem hareket açıklığı
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EMG	: Elektromiyografi
ESWT	: Extracorporeal Shock Wave Therapy
EULAR	: European League Against Rheumatism
FWR	: Fleksör withdrawal response
GA	: Glukozamin sulfat
KL	: Kellgren Lawrence
HA	: Hiyaluronik asit
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışmalarına Birliği
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: Interlökin 6
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
LANSS	: Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MIA	: Monoiodoasetat
MMP	: Matriks metallaproteinaz
NA	: Nöropatik ağrı
NHANES 3	: Third National Health and Nutrition Examination Survey
NGF	: Nörotrofik büyüme faktörü

NO	: Nitrik oksit
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NSAII	: Nonsteroidal antinflamatuvar ilaç
OA	: Osteoartrit
OARSI	: Osteoarthritis Research Society International
PGE2	: Prostaglandin E2
RF	: Romatoid faktör
QST	: Quantitative Sensory Testing
SF-12	: Short Form 12
SNRI	: Selektif noradrenalin gerialım inhibitörü
SSRI	: Selektif seretonin gerialım inhibitörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
TSA	: Trisiklik Antidepresan
TRPV	: Transient receptor potential vanilloid
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analog Skala
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflaması	14
Tablo 2. ACR diz osteoartrit klinik tanı kriterleri	15
Tablo 3. ACR diz osteoartrit klinik, radyolojik ve laboratuvar tanı kriterleri	15
Tablo 4. Diz osteoartriti tedavisinde 2012 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri	16
Tablo 5. Diz osteoartriti tedavisinde 2012 ACR farmakolojik tedavi önerileri	17
Tablo 6. Nöropatik ağrı nedenleri	27
Tablo 7. Hastaların yaş ve VKİ değerlerdirilmesi	43
Tablo 8. Hastaların eğitim durumlarının karşılaştırılması	43
Tablo 9. Hastaların Kellgren Lawrance evrelemesine göre dağılımı	44
Tablo 10. Hastaların VAS, WOMAC ve SF-12 skorları	44
Tablo 11: Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi	45
Tablo 12: DN4 nöropatik ağrı varlığına göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerin dağılımı	46
Tablo 13: PainDETECT nöropatik ağrı varlığına göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerin dağılımı	47
Tablo 14: DN4 ile yaş, VKİ, radyolojik evre, ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinin korelasyonu	48
Tablo 15: PainDETECT ile yaş, VKİ, radyolojik evre, ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinin korelasyonu	49

ÖZET

Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı Değerlendirmesi: Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisi

Giriş: Diz osteoartritinde (OA'sında) ağrı en önemli yakınmadır. Bu ağrı genellikle nosiseptif bir ağrı olarak sınıflandırılır. Ancak, radyolojik bulgular ile hasta yakınması arasındaki zayıf ilişki, ağrı kaynağının multifaktöriyel olduğunu göstermektedir. OA'da intraartiküler somatosensoriyel yapılarda plastisite geliştiği ve nöropatik ağrı bulgularının meydana gelebileceği gösterilmiştir. Çalışmanın amacı; semptomatik primer diz OA'sı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentinin varlığını araştırmak ve nöropatik ağrı ile fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine diz ağrısı ile başvuran 40 yaş üstü, ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre primer diz OA tanısı olan 87 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boy ve kilo değerleri sorgulanarak kaydedildi. Nöropatik ağrı tarama anketi olarak DN4 ve PainDETECT skalaları kullanıldı. Ağrı ve fonksiyonel durum VAS (Visual Analog Scala) ve WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) ile, yaşam kalitesi de SF-12 (Short Form 12) ile değerlendirildi.

Bulgular: Seksen yedi hastanın 72'si (%82.75) kadın 15'i (%17.25) erkekti. Ortalama yaş ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) değerleri 64.04±9.37 ve 30.64±5.18 olarak bulundu. DN4'e göre hastaların % 39,08'inde nöropatik ağrı komponenti mevcuttu. Nöropatik ağrısı olan grup (n=34) ile nöropatik ağrısı olmayan grup (n=53) arasında cinsiyet, yaş, VKİ, VAS, radyolojik evre açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Nöropatik ağrısı olan grubun WOMAC-ağrı, WOMAC-fonksiyon, WOMAC-tutukluk ve WOMAC-toplam skor ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve SF-12 mental skor ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı (p<0.05). PainDETECT'e göre nöropatik ağrı komponenti %21.90 hastada pozitif, % 19.50 hastada belirsiz ve % 59.60 hastada negatifti. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, VKİ, VAS, radyolojik evre ve SF-12 skorları açısından anlamlı fark saptanmazken (p>0.05); WOMAC-ağrı, WOMAC-fonksiyon ve WOMAC-toplam skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05).

Sonuç: Semptomatik primer diz OA'da nöropatik ağrı komponentinin görülme sıklığı DN4 ve PainDETECT'e göre sırasıyla %39,08 ve %40.40 olarak bulundu. Nöropatik ağrı bileşeni olan hastaların, dejeneratif değişikliklerden bağımsız diz ağrısı

şiddeti daha yüksek, fonksiyonel durumları daha düşüktür. Primer diz OA tedavisinde nöropatik ağrının mevcut olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diz, osteoartrit, nöropatik ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi



ABSTRACT

Neuropathic Pain Evaluation in Knee Osteoarthritis: Its Relationship with Quality of Life and Functional Status

Introduction: Pain is a predominant complaint in knee OA. It is usually classified as nociceptive pain. However, the weak relationship between radiographic findings and the patient complaints indicates a multifactorial nature of this pain. In OA, it has been shown that plasticity could take place within the intraarticular somatosensorial structures and symptoms of neuropathic pain (NP) may occur. The purpose of this study was to investigate the frequency of NP in patients with primary knee OA and to evaluate the relationship of such pain with functional status and quality of life.

Materials and Methods: Eighty-seven patients over 40 years of age who were admitted to Hacettepe University Department of Physical Medicine and Rehabilitation Department with knee pain and who were diagnosed with primary knee OA according to the ACR criteria. DN4 and PainDETECT scales were used as NP screening questionnaires. Pain and functional status were assessed by VAS and WOMAC, and quality of life was assessed by SF-12.

Results: Of 87 patients, 72 (82.75%) were female and 15 (17.25%) were male. Average age and BMI values were 64.04 ± 9.37 and 30.64 ± 5.18 , respectively. According to DN4, %39.08 of patients had NP component. There was no significant difference between the groups with ($n = 34$) and without ($n = 53$) NP in terms of gender, age, BMI, VAS, radiological stage (all $p > 0.05$). Average WOMAC-pain, WOMAC-function, WOMAC-stiffness and WOMAC-total scores of the group with NP were significantly higher and average SF-12 mental score was significantly lower ($p < 0.05$) than the the group without. According to PainDETECT, the NP component was not positive in %21.90 patients, uncertain in %19.50 and absent in %59.60 patients. Among the groups, while there was no significant difference in terms of gender, age, BMI, VAS, radiological stage and SF-12 scores (all $p > 0.05$); average WOMAC-pain, WOMAC-function and WOMAC-total scores were significantly different ($p < 0.05$).

Conclusion: The frequency of NP component in symptomatic primary knee OA was %39.08 and %40.4 according to DN4 and PainDETECT, respectively. Patients with NP have higher knee pain severity and lower functional status - independent of the degenerative changes. NP should also be considered in the treatment of primary knee OA.

Key words: Knee, osteoarthritis, neuropathic pain, functional status, quality of life

1.GİRİŞ

Osteoartrit (OA); sinovyal eklem kıkırdağının fokal kaybı ile birlikte subkondral kemik ve eklem kenarlarında meydana gelen osteofit, subkondral skleroz gibi kemik değişiklikleri, kapsüller kalınlaşma ve farklı düzeylerde gelişebilen sinovit ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1, 2). OA insidansı tüm dünyada nüfusunun yaşlanması ile birlikte artmakta ve özellikle yaşamın ikinci yarısında önemli ölçüde disabiliteye yol açmaktadır (2).

Osteoartritli hastalarda en sık semptom ve doktora başvurma sebebi ağrıdır. Ağrı, OA'da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ve olası yeni tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde en önemli kriterlerden biri olarak görülmektedir. OA'da ağrı patofizyolojisi komplekstir. Önceleri OA ağrısı pür nosiseptif bir ağrı olarak değerlendirilirken, günümüzde nosiseptif ve nöropatik komponentlerin bir arada bulunduğu, periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının rol aldığı bir ağrı olarak düşünülmektedir (3,4). Diz OA tanısıyla artroplasti yapılan hastaların %10-20'sinde ağrının devam etmesi (5,6,7) ve çoğu olguda radyolojik bulgular ile ağrı şiddeti arasında ilişki bulunmaması, ağrı kaynağının multifaktöriyel olduğunu göstermektedir (8,9,10).

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP) nöropatik ağrıyı, somatosensoriyel sistemde bir lezyon ya da hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlamıştır. Nöropatik ağrının toplumda görülme sıklığı ile ilgili farklı oranlar verilmekle birlikte ABD'de prevalansın % 0.6-1.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (11,12). Diz OA'sı olan hastaların %19-37'sinde diz veya çevresinde nöropatik ağrı bulgularının olduğu gösterilmiştir (13-17). Nöropatik ağrıda klasik analjeziklere yanıt yok denecek kadar azdır. Bu nedenle nöropatik ağrı bileşeninin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli yakınma olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır.

Bu çalışmanın amacı; semptomatik primer diz OA tanılı hastalarda DN4, painDETECT skalaları kullanılarak nöropatik ağrı komponentinin varlığının araştırılması ve fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diz Anatomisi

2.1.1. Diz Eklemi

Diz eklemi vücudun en geniş sinovyal membranını, en büyük eklem boşluğunu ve en çok eklem sıvısını barındıran bikondiler bir eklemdir. Eklem kapsülü, bağlar ve çevre kaslar diz stabilitesini oluşturan ana yapılardır. Femurun distal ucu, tibiaanın proksimal ucu ve patella diz eklemine oluşturan kemiklerdir (18).

Patellofemoral eklem ve tibiofemoral eklem diz eklemine oluşturan iki ana eklemdir. Patellafemoral eklem, diz eklemine tamamlayıcı bir bölümdür. Kıkırdak harabiyeti sık gözlenen bir durumdur ve ön diz ağrısının en önemli nedenlerindedir (19). Tibiofemoral eklem diz eklemine asıl kısmını oluşturan sinoviyal bir eklemdir. Eklemi oluşturan ana yapılar; tibia proksimal yüzeyi (tibial plato), femur kondilleri ve bunların arasında uzanan interkondiler çentik ve menisküslerdir. Tibial platoda femur kondilleri ile uyumlu olan medial ve lateral eklem yüzeyleri bulunur. Lateral eklem yüzü daha küçük ve yuvarlak şekillidir. Medial ve lateral eklem yüzeyleri arasındaki bölgeye interkondiler bölge denir. Bu bölge interkondiler çıkıntı ile de ön ve arka interkondiler bölgelere ayrılır. Bu kısımlara menisküslerin ön ve arka boynuzları ile ön ve arka çapraz bağlar tutunur (19).

2.1.2. Eklem Kapsülü

Eklem kapsülü fibröz yapıda olup çevreden gelen lifler eklem kapsülüne yapısal destek sağlamaktadır. Ancak bu lifler kapsülün etrafına farklı yoğunlukta dağıldıklarından kapsülün her tarafı aynı kalınlık ve sağlamlıkta değildir. Eklem kapsülü özellikle de arka yüzde oblik popliteal ligament ile kuvvetlendirilir, ön yüzde ise kuadriseps tendonu, infrapatellar tendon ve vastus kaslarının fibröz aponevrozu tarafından desteklenir. Lateral kısımda, esas olarak popliteus kasının tendonunu tarafından kuvvetlendirilir. Yan ve çapraz bağlar da yapıya ek destek sağlarlar (18).

2.1.3. Kemik Yapılar

Patella vücudun en büyük sesamoid kemiğidir. Kuadriseps tendonunun içinde yerleşmiş olup, görevi aslında makara gibi davranarak kuadriseps tendonunun değişen diz fleksiyon/ekstansiyon hareketiyle birlikte etkili yönde ve güçte çalışmasını sağlamaktır. Patellofemoral temas alanı elipsoid şekildedir. Bu temas alanı fleksiyon arttıkça yukarı doğru yer değiştirir ve artar. Artan fleksiyonla birlikte patellanın femur troklear oluşu ile olan uyumu bozulur ve patellanın laterale kayması ciddi sorunlara neden olur (20). Kuadriseps femoris kası aynı zamanda içerisinde bulunan patellanın dinamik stabilizasyonunda oldukça önemli bir göreve sahiptir. Kuadriceps femoris kasının ana tendonu patellanın alt ucundan tuberositas tibiaya doğru uzanarak 6-8 cm uzunluğundaki patellar ligamenti meydana getirir (19). Femur kondiler bölgesi eklem en temel kısmıdır. Birçok ligaman ve tendonun origo ve insersiyon yeri burada bulunmaktadır. Medial ve lateral kollateral ligamentler, popliteus, medial gastroknemius, lateral gastroknemius, adduktor magnus kasları başlıca örneklerdir (20). Tibianın proksimal ucunda femurun kondilleri ile uyumlu olan medial ve lateral eklem yüzeyleri, interkondiler çıkıntı bulunur. Tibianın eklem yüzeyleri menisküsler ile derinleştirilir. Bu menisküslerin sağladığı ekstra derinlik özellikle femur ve tibianın eklem yüzeylerinin uyumu açısından oldukça önemlidir (19).

2.1.4. Ligamentler

Patellar ligament, kuadriseps femoris tendonunun patella üzerinden geçerek tuberositas tibiaya kadar uzanan kısmıdır. Her iki yan tarafta kalan vastus lateralis ve medialisin lifleri ise patellanın yan taraflarından aşağıya doğru uzanır. Lateral ve medial patellar retinakulum olarak adlandırılan bu bağlar, eklem kapsülüne kaynaşarak tibianın üst ucunun yan kısımlarına tutunur. Oblik popliteal ligament tibianın medial kondilinin arka bölgesinden yukarı ve dışa doğru uzanarak linea interkondilaris ve femurun lateral kondiline yapışır. Eklem kapsülünü arkadan kuvvetlendiren bu ligament dizin aşırı ekstansiyonunu da önler.

Arkuat popliteal ligament, Y harfi şeklinde olup fibula başı, tibiada kondiller arası bölgenin arka kısmı ve femurun lateral epikondilleri arasında uzanır. Eklem kapsülüne arkadan destek veren bu ligament dizin aşırı iç rotasyonunu önler. Medial kollateral ligament proksimalde femurun medial epikondili ile distalde tibianın medial

kondili arasında uzanır, aynı zamanda medial menisküsle fibröz kapsül aracılığı ile bağlantılı olması klinik açıdan önemlidir. Dizin aşırı ekstansiyonunu önler ve ayrıca aşırı fleksiyonu ve dış rotasyonunu kontrol eder. Eklem medial stabilitesinden sorumlu en önemli ligamanttir. Lateral kollateral ligament proksimalde femurun lateral kondili ile distalde fibula başı arasında uzanır. Diz hiperekstansiyonunu korumaya yardımcı olur. Anterior krusiat ligament, femurun lateral kondilinin medial kısmının posterior bölümünden tibia interkondilaris alanın önüne uzanır. Tibianın anteriora translasyonunu önler ve dizin aşırı ekstansiyonunu engeller. Diz ekstansiyonda iken gergin, fleksiyonda iken gevşektir. Posterior krusiat ligament, femurun medial kondilinin lateral yüzeyinin arkası ile tibianın interkondilaris alanın arka kısmının üst yüzeyi arasında uzanır. Diz fleksiyonu sırasında, tibianın posteriora yer değiştirmesini primer olarak sınırlayan yapıdır, diz aşırı fleksiyonunu da önler. Özellikle fleksiyondaki dize ağırlık bindiğinde, femuru stabilize eden esas yapıdır. Diz fleksiyonda iken gergin, ekstansiyonda iken gevşektir (18).

2.1.5. Menisküsler

Menisküslerin iç 2/3 kısmı ışınsal, dış 1/3 kısmı dairesel biçimde uzanım gösteren kollajen liflerden meydana gelmektedir. Femur ve tibianın eklem yüzlerinin birbirlerine uyumunu artıran intrakapsüler, fibrokartilaj yapılarıdır. Medial menisküs yarım daire şeklinde iken, lateral menisküs bir dairenin 4/5'i kadardır (19).

Lateral menisküs ön ucu ile interkondiler alan ön, arka ucu ile arka kısmına tutunur. Medial menisküs, ön boynuzu ile interkondiler alan ön kısmı anterior krusiat ligamente, arka boynuzu ile interkondiler alan arka kısmı ve posterior krusiat ligamente tutunur iken, periferik bölümü ile fibröz kapsüle ve medial kollateral ligamente tutunmuş olduğundan lateral menisküse kıyasla daha az mobilizedir. Lateral menisküsün arka ucundan femurun iç kondilinin dış yüzüne uzanan iki ligaman bulunur. Posterior krusiat ligamentin arkasında seyreden posterior meniskofemoral ligament, önünde seyreden ise anterior meniskofemoral ligament olarak adlandırılır. Menisküslerin en önemli görevleri; eklem stabilitesi, eklemdeki temas alanının genişletilmesi, eklem yüzlerinin birbirine uyumunun ve kayganlığının sağlanmasıdır (18).

2.1.6. Bursalar

Derin İnfrapatellar Bursa

Tibial tüberkülün hemen proksimalinde patellar tendonun arkasında yer alır. İki ana tabakadan oluşmaktadır; arka kompartman ve yağın apron-benzeri çıkıntısı (18).

Pes Anserin Bursa

Bursa, tibiyanın medial yüzü, superfisyel medial kollateral ligament yapışma yeri ve yapışık sartorius, semitendinosus ve grasilis tendonları arasında yer almaktadır. Bursanın diz eklemi ile bağlantısı yoktur.

Semimembranöz Bursa

Tibiyanın posteromedial yüzünde semimembranöz tendonun etrafında yer almaktadır.

Biceps Femoris Bursası

Lateral kollateral ligamentin yapışma yerinin hemen proksimalinde laterale ve öne yerleşimli olarak bulunmaktadır. Lateral duvarı biceps femorisin uzun başının ön kısmına değmektedir.

Prepatellar ve Superfisyel İnfrapatellar Bursa

Patellanın ön kısmında subkutan doku içinde yer almaktadır. Üç tabakadan oluşur: superfisyel, orta ve derin tabakalar. Superfisyel bölüm, subkutan doku ile transvers superfisyel fasya arasında bulunur. Orta bölüm, transvers superfisyel fasya ile orta oblik fasya arasında bulunur. Derin bölüm ise orta oblik fasya ile rektus femoris kasının longitudinal lifleri arasında bulunmaktadır.

2.1.7. Kaslar

Kuadriseps femoris diz ekleminin ana ekstansörüdür ve uyluğun ön yüzünde

yer almaktadır. Vastus medialis, vastus lateralis, vastus intermedius ve rektus femoris tarafından meydana gelen dört başlı kastır. Sinir innervasyonu femoral sinir tarafından sağlanır. Diz ekstansiyonuna tensor fascia lata kası da katkıda bulunur. Hamstring grubu kaslar olan semitendinosus, semimembranosus ve biceps femoris dizin ana fleksörleridir. İç rotatörler; popliteus, semitendinosus, semimembranosus, sartorius ve gracilis'tir. Dış rotatörler ise biceps femoris ve tensor fascia lata'dır. Biceps femorisin kısa başı haricinde tüm hamstring grubu kasların sinir innervasyonu tibial sinir tarafından sağlanır. Biceps femorisin kısa başını ise peroneal sinir innerve eder (21).

2.1.8. Sinoviyal Sıvı

Sinovyal sıvı plazmanın bir filtratıdır, sinovyal dokudan sinovyal boşluğa doğru süzülürken içine sinoviositler tarafından sentezlenen hiyaluronik asit (HA) eklenir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskozitesi yüksek bir sıvıdır. Viskositeyi belirleyici olan hiyalüronik asit miktarıdır. Sinovyal sıvının en fazla bulunduğu eklem diz eklemidir, normal sağlıklı bir dizde yaklaşık 2-4 ml civarında bulunmaktadır (22).

2.1.9. Vaskülarizasyon ve İnnervasyonu

Femoral arter alt ekstremitayı besleyen ana arterdir ve hiatus adduktorius'tan (Hunter kanalı) geçtikten sonra popliteal arter adını alır. Bu arter tibialis anterior ve tibialis posterior olmak üzere iki uç dala ayrılır. Diz eklemi etrafında ise verdiği 5 dal olan a. genu superior lateralis, a. genu superior medialis, a. genu media, a. genu inferior lateralis, a. genu inferior medialis dizin kanlanmasını sağlar. Venöz akım, arterleri izleyen yandaş venler sayesinde v. femoralis, v. poplitea ve vv. tibiales anteriores'e olur (21).

Dizin inervasyonunu tibial, femoral, obturator ve peroneal sinirler tarafından sağlanır. Dizin deri duyası femoral sinirin dalları tarafından sağlanır. Dizin anterior kompartmanında yer alan kasların innervasyonu femoral sinirin motor dalları, posterior kompartmanında yer alan kasların ise obturator ve siyatik sinir tarafından sağlanır (21).

2.2. Diz Osteoartriti

2.2.1.Tanım

Osteoartrit (OA), sinovyal eklem kıkırdağının fokal kaybı ile birlikte subkondral kemik ve eklem kenarlarında meydana gelen osteofit, subkondral skleroz gibi kemik değişiklikleri, kapsüler kalınlaşma ve farklı düzeylerde gelişebilen sinovit ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1,2). OA insidansı tüm dünyada nüfusunun yaşlanması ile birlikte artmakta ve özellikle yaşamın ikinci yarısında önemli ölçüde disabiliteye yol açmaktadır (2).

2.2.2.Epidemiyoloji

Radyografik diz OA'nın prevalansı 45 yaş ve üzerindeki erişkinlerde Framingham çalışmasında %19.20 ve Johnston County Osteoartrit Projesinde % 27.80 olarak bulunmuştur (24,25). "Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III)'de 60 yaş üstündeki radyografik diz OA prevalansı yaklaşık %37.10 olarak bulunmuştur (26). Semptomatik diz OA prevalansı, Framingham çalışmasında 26 yaş ve üstü kişilerde %4.90'dır (24). Bununla birlikte, semptomatik diz OA prevalansı, Johnston County Osteoartrit Projesinde 45 yaş ve üstünde % 16.70 olarak belirlenmiştir (23).

2.2.3. Risk Faktörleri

Osteoartrit etiyojisi multifaktöriyeldir ve hastalığın ortaya çıkışında sistemik ve lokal risk faktörleri etkilidir. Yaş, cinsiyet, genetik faktörler, etnik özellikler, hormonal faktörler, kemik dansitesi, nutrisyonel faktörler sistemik faktörlerdir. Obesite, eklem yaralanması, eklem deformitesi, sportif aktiviteler, kas güçsüzlüğü lokal faktörlerdir (27).

çelişkili bulunmuştur (26).

2.2.3.2.Lokal Risk Faktörleri

Obezite: Obezite özellikle diz OA oluşumunda önemli bir risk faktörüdür.

Framingham çalışmasının sonuçlarına göre vücut kitle indeksi >25 olanlarda 2 birim azalma, yeni semptomatik diz OA gelişme riskini %50 azaltmaktadır. Aynı çalışmada kilo kaybı ile radyografik diz OA gelişme riskinde azalma arasında güçlü bir ilişkili olduğu bulunmuştur. Diz OA'da kilo vermenin ağrı ve disabilitayı azalttığı gösterilmiştir (31).

Meslek: Eklemlerin iş başında tekrarlayıcı şekilde kullanılması artmış OA riski ile ilişkilidir. Taşıma, diz çökme, çömelme gerektiren işlerde çalışan erkeklerde, bu aktiviteleri yapmayanlara göre diz OA'sının iki kat fazla geliştiği saptanmıştır. Diz çökme, çömelme gibi işlerde çalışanlardan aşırı kilolu olanlarda diz OA riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (26).

Travma ve eklem yapısal özellikleri: Pek çok çalışmada diz travmasının OA'nın önemli risk faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir. Eklem ciddi yaralanmaları, özellikle transartiküler kırık, cerrahi gerektiren menisküs ve ligaman yaralanmaları, eklem tekrar eden travmaları OA riskini ve kas iskelet semptomlarını artırır. Framingham çalışmasında menisküs yaralanma prevalansının radyografik diz OA'ı olanlarda olmayanlara göre daha sık olduğu gösterilmiştir (26). Kellgren-Lawrence (KL) derecesinde artış ile birlikte menisküs yaralanma prevalansında artış olduğu görülmüştür; KL evre 3-4 olanların %95'inde meniskopati olduğu saptanmıştır (26).

Fiziksel aktivite/Spor: Sportif aktiviteler ile ilişkili çalışma sonuçları tutarsızdır. Uzun mesafe koşucularında diz ve kalça, Amerikan futbolcularında ise diz OA riskinin arttığına ilişkin kanıtlar vardır (32). Yapılan çalışmalarda aktivite düzeyi yüksek olan insanlarda kalça ve diz OA sıklığında artış saptanmıştır (32).

Kas güçsüzlüğü: Sıklıkla diz OA'sı olan kişilerde görülen kas güçsüzlüğünün ağrıdan kaçınmadan kaynaklanan kullanım azlığına bağlı olabileceği düşünülüyordu. Ancak bir çalışma, asemptomatik radyografik diz OA'sı olan kadınlarda kuadriseps güçsüzlüğü olduğunu göstererek, bunun ağrının bir sonucu değil ağrı için bir risk

faktörü olabileceğini düşündürmektedir (26,33).

2.2.4. Etiyopatogenez

Osteoartrit; tüm eklem yapılarını (subkondral kemik, eklem kapsülü, sinovyum, menisküs, tendon, ligament) etkileyen, patogenezinde inflamatuvar komponentin de olduğu bir hastalıktır. Osteoartritin en önemli belirteci kıkırdak harabiyetidir. Genelde kıkırdak hasarını başlatan ana unsur eklem maruz kaldığı anormal mekanik kuvvetlerdir (34). Kıkırdak hasarının patogenezinde en önemli unsurların mekanik yüklenmeye hassas olan kondrositler olduğu düşünülmektedir (35). Kondrositler ek olarak inflamatuvar mediyatörleri üretme ve bunlara cevap verme özelliğine sahiptirler. Kondrositler, nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz gibi katabolik enzimleri, matriks metalloproteinazlar (MMP), trombospondin 1 domeyni içeren disintegrin-metalloproteinaz (ADAMTS 4 ve 5) ve proinflamatuvar sitokinleri salgırlar (36).

Matriks Metalloproteinazları (MMP), kıkırdak hasarında ve OA gelişiminde esas rol alan enzimlerdir. Osteoartrit eklem kıkırdağında yüksek düzeyde gösterilmişlerdir. Kolajenaz, stromelisin ve jelatinaz olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Kolajenaz grubunun kıkırdak harabiyetinde en önemli olanları kolajenaz-1 (MMP-1), kolajenaz-2 (MMP-8) ve kolajenaz-3 (MMP-13) . MMP-13 kıkırdak hasarına neden olan esas enzimdir (34, 37, 38). Stromelisin (MMP-3), kolajenaz enzimlerini aktive eder ve kolajen ürünlerinin ve tip IX kolajenin parçalanmasına yardımcı olur. Jelatinazın (MMP-2) kıkırdak harabiyetindeki görevi tam olarak aydınlatılamamıştır. Agrekanazlar, ADAMTS grubundan olan proteinazlardır. Bu enzimler, özellikle de ADAMTS-5 OA'da kıkırdak harabiyetinden sorumludur (37).

Sitokinlerin OA patogenezindeki görevleri komplekstir. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin kıkırdak yıkımında önemli görevleri vardır. IL-1 ve TNF- α , MMP'lerin ve diğer katabolik enzimlerin sentezini artırır (35, 37). Ayrıca COX2, prostoglandin E2 (PGE2) ve nitrik oksit (NO) sentezini uyarırlar. Proinflamatuvar sitokinler, PGE2 ve NO, oksidatif strese neden olarak kondrosit apoptozunda rol alırlar (40). Diğer tarafta, transforme edici büyüme hormonu-beta (TGF- β), osteopontin ve insulin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) gibi anabolik

sitokinlerin, kırık yapısının devamında önemli görevleri olduğu bulunmuştur (37). Ama TGF β 'nın henüz tam olarak aydınlatılmamış yıkıcı etkisi de vardır ve osteofit oluşumuna da neden olabileceği düşünülmektedir (37,38). OA gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen sitokinlerden biri olan interlokin-6 (IL-6), IL-1 yolu üzerinden kırık harabiyetine neden olurken, diğer taraftan TIMP-1 üretimini aktive ederek kırık yıkımını azaltır. Bu yüzden kırık yıkımını ve "remodelling"ini düzenleyen sitokin olarak kabul edilmektedir (34).

Ekstraselüler matriks komponentleri, kondrositler üzerinde bulunan yüzey reseptörlerine bağlanarak inflamasyona ve kırık hasarının artmasına neden olurlar. Ekstraselüler matriks komponentlerinden olan fibronektin ve tip II kolajen fragmanları integrin reseptörlerine bağlanarak, "cartilage oligomeric matrix protein" (COMP) ise alternatif kompleman yolları aktivasyonu ile, tip II ve X kolajen lifleri ise "diskoidin domain reseptör" (DDR2) üzerinden bu etkiyi gösterirler. DDR2, MMP-13 salınımını uyarır ve böylece matriks harabiyeti artar. Serum COMP seviyeleri diz OA ilerleme hızı tahmininde biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir (40).

Kalsiyum içeren pirofosfat kristallerinin MMP'lerin ve lokal inflamatuvar sitokinlerin seviyesini artırarak kırık yıkımını yapabileceği düşünülmektedir. Sinovyal sıvıdaki kristal varlığı ile hastalığın radyolojik şiddeti ve progresyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (39, 41).

2.2.4.1. Osteoartrit Patogenezinde Sinovyumun Rolü

Sinovyal inflamasyon, hastalığın her döneminde sıklıkla görülmemekle birlikte, kırık hasarının düzeyi ile ilişkili ana risk faktörüdür. OA'da sinovyal inflamasyon, kırık ve kemik harabiyetine komşu alanlarda izlenmektedir. Sinovyal inflamasyon sonrası, proteaz ve sitokinler salgılanarak yakındaki kırıkdağın yıkımını artırır (38). Kırık yıkım ürünleri de sinovyal hücrelerden kollajenaz gibi hidrolitik enzimlerin sekresyonunu artırır ve bu süreç sinovyal membranda vasküler hiperplazi ile sonuçlanır. İnflamatuvar hücreler hem pro-anjiogenik faktörleri salgılar hem de GF salgılayan diğer hücreleri aktive eder. Böylece anjiogenez daha da artar (38, 39).

2.2.4.2. Osteoartrit Patogenezinde Periartriküler Kemik Rolü

Subkondral skleroz, eklem kenarlarında yeni kemik oluşumları (osteofitler), subkondral kemik kalınlığında artış ve subkondral kemik kisti oluşumları OA'da görülen başlıca kemik değişiklikleridir. Bu değişiklikler, kemik dokusunda gelişen hücresel ve biyokimyasal süreçlerle düzenlenen adaptasyonunun göstergesidir (42).

2.2.5. Sınıflama

Osteoartrit, tutulan eklem, etiyolojiye veya spesifik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (2).

1 - Tutulan Eklem Göre Sınıflandırma

A - Tutulan eklem sayısına göre

- a. Monoartiküler
- b. Oligoartiküler
- c. Poliartiküler

B – Tutulan eklem lokalizasyona göre

- a. Kalça (süperolateral, medial, konsantrik)
- b. Diz (medial, lateral, patellofemoral)
- c. El (interfalangeal, başparmak tabanı)
- d. Vertebra (apofizer eklemler, intervertebral disk hastalığı)
- e. Diğerleri

2 – Etiyolojik Sınıflandırma

A – Primer (idiopatik)

B – Sekonder OA

- a. Metabolik (okronozis, akromegali, hemakromatozis, kalsiyum kristal depolanması)
- b. Anatomik (femoral epifiz kayması, epifizyal displaziler, Legg-Calve-Perthes hastalığı, kalçanın konjenital dislokasyonu, bacak boyu eşitsizliği, hipermobile sendromları, v.b.)
- c. Travmatik (büyük eklem travması, eklem cerrahisi, eklem uzanan fraktür veya osteonekroz, kronik hasar)
- d. İnflamatuvar (inflamatuvar artritler, septik artrit)

3-Spesifik Özelliklerine Göre Sınıflandırma

- a. İnflamatuvar OA
- b. Eroziv OA
- c. Atrofik ve destrüktif OA
- d. Kondrokalsinozis ile birlikte görülen OA
- e. Diğerleri

2.2.6.Klinik Semptom ve Bulgular

Diz osteoartirti genellikle bilateral olup, bir taraf daha ağır şekilde de etkilenebilir (43). Ağrı, efüzyon, hareket kısıtlılığı, eklem instabilitesi, kas atrofisi, varus/valgus deformitesi, eklemde tutukluk, krepitasyon, günlük yaşam aktivitelerinde kayıp, yaşam kalitesinde azalma OA'nın başlıca semptom ve bulgularıdır (43-45). Ağrı önceleri eklem yük bindiren hareketler ile artıp, istirahat ile azalır/kaybolurken, zamanla daha az hareketle ortaya çıkabilir ve istirahatte bile rahatsızlık verebilir (44, 45).

Ağrı, ilk ve baskın olan ve doktora en sık götüren semptomdur. Tutukluk sabahları ya da bir süre hareketsiz kaldıktan sonra görülebilir ancak süresi inflamatuvar hastalıkların aksine kısa sürelidir; genellikle 30 dakikanın altındadır (46). Diz ağrısı sıklıkla anterior ya da medial kısımda görülür, Baker kisti gibi bir komplikasyon gelişmedikçe arka kısımda genellikle görülmez. Diz efüzyonu yaygındır; genellikle hafif olmakla birlikte, prevalansı diz OA şiddeti ile artmaktadır (43). Pasif veya aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon saptanır ve eklem yüzeylerini oluşturan zedelenme nedeniyle eklem hareket açıklığında azalma meydana gelebilir (46).

Harekette kısıtlılığa genellikle eklem kapsülünde kalınlaşma ve osteofitler sebep olur ancak sinovyal hiperplazi ve effüzyon varlığı da neden olabilir. Eklem hattı hassasiyeti eklem patolojisini gösterirken, orta hattan uzaklaşan hassasiyet periartiküler yumuşak doku patolojisini göstermektedir (43). Eklem yüzeyindeki kalsiyum kristalleri eklem boşluğunun içine dökülüp eklemde inflamasyon gelişmesini tetikleyebilir (41).

Eklemde sinoviyal hipertrofi, ısı artışı ve şişlik bulunabilir. Eklem, inflamasyon nedeniyle hipertrofik izlenimi verebilir ve osteokondral proliferasyona

bağlı olarak genişleyebilir. Sinovit ve sinovyal sıvı artışı, eklem çevresi yumuşak dokularda inflamasyon ve osteofitler osteoartritte şişliğin nedenleridir (44).

2.2.6.1. Laboratuvar Bulguları

Osteoartrit tanısı için özgül bir laboratuvar testi mevcut değildir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), idrar tetkiki ve kan biyokimyası gibi rutin tetkikler normal aralıktadır. Romatizmal hastalıklarda değeri yükselen romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) gibi tetkikler negatiftir. Bu testler sıklıkla ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. Sinovyal sıvının laboratuvar incelemesinde hafif düzeyde inflamasyon vardır. Sinovyal sıvı karakteristik olarak açık sarı renkte, berrak ve viskozitesi hafif azalmıştır. Sinovyal sıvıda lökosit sayısı $2000/\text{mm}^3$ 'den azdır (47).

2.2.6.2. Radyolojik Bulgular

Osteoartrit tanısında altın standart direk grafidir. Direk grafi ile OA'da eklem aralığında daralma, subkondral skleroz ve kist oluşumu ile osteofitler saptanabilirken, komplikasyon olarak, eklem aralığında yabancı cisimler ve eklemde dizilim bozukluğu görülebilir. Direk grafi ile OA evrelemesi semikantitatif bir skorlama sistemi olan Kellgren-Lawrence ile yapılabilir. Bu sınıflamaya göre OA'lı eklemler 0- 4 arasında 5 evrede değerlendirilir (Tablo 1) (48).

Tablo 1. Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflaması

Evre	Bulgular
0	Normal
1	Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit
2	Eklem aralığında olası daralma, kesin osteofit
3	Orta derecede multipl osteofit, eklem aralığında kesin daralma, skleroz başlangıcı
4	Geniş osteofit, ileri derecede eklem aralığı daralması, şiddetli skleroz

Osteoartrit eklem ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmesinde eklem efüzyonu, sinoviyal kalınlaşma ve hipertrofi, aktif/inaktif sinovit, kıkırdak lezyonları,

osteofitler ve periartiküler yumuşak doku değişiklikleri saptanabilir, dinamik değerlendirme yapılabilir ve sağlam tarafla kıyaslanabilir. Ek olarak hastalığın gidişatı ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir ve USG eşliğinde girişimsel uygulamalar yapılabilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), OA tanısında artiküler kıkırdak, bursa, menisküs, ligaman, sinoviyum, kapsüler yapılar, sıvı birikimleri ve kemik iliği gibi direk grafi ile değerlendirilemeyen kısımlardaki patolojileri tespit edebilen bir görüntüleme yöntemi olmuştur. MRG ile eklem ve eklem çevresindeki yumuşak dokular bütün bir organ olarak kabul edilip incelenebilir.

Osteoartrit tanı ve takibinde kullanılabilen diğer radyolojik tetkikler bilgisayarlı tomografi, kemik sintigrafisi ve termografidir (49).

2.2.7. Tanı Kriterleri

Osteoartritin her eklemdede değişik özellikler göstermesi ve tanısal özelliklerinin zayıflığından dolayı tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu nedenle OA'de değişik eklemler için farklı tanı kriterleri geliştirilmiştir. En sık kullanılan tanı kriterleri kalça, diz ve el eklemleri için Amerikan Romatizma Birliği (American College of Rheumatology-ACR) tarafından geliştirilen kriterlerdir (2).

Tablo 2. ACR diz osteoartrit klinik tanı kriterleri

1	Son 1 ay içinde pek çok gün diz ağrısı olması
2	Eklem hareketi ile krepitasyon olması
3	Sabah tutukluğunun 30 dakika veya altında olması
4	38 yaş ve üstü olmak
5	Muayenede eklemdede büyüme gözlenmesi

Diz OA tanısı için 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 numaralı kriterler sağlanmalı

Tablo 3. ACR diz osteoartrit klinik, radyolojik ve laboratuvar tanı kriterleri

1	Önceki ayın pek çok gününde diz ağrısı olması
2	Radyolojik olarak eklem kenarı osteofitleri
3	OA için tipik sinovyal sıvı bulguları (berrak, visköz, veya beyaz küre < 2000/mm ³)
4	40 yaş ve üstü olmak
5	Sabah tutukluğunun 30 dakika ve altında olması
6	Aktif eklem hareketi ile krepitasyon alınması

Diz OA tanısı için 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 numaralı kriterler sağlanmalı

2.2.8. Tedavi

Diz osteoartrit tedavisinde amaç ağrıyı gidermek, eklem hareketlerini korumak ve iyileştirmek, fonksiyonel bağımsızlığı sağlamak ve yaşam kalitesini artırmaktır. Diz OA tedavisi nonfarmakolojik, farmakolojik ve ihtiyaç duyulduğunda cerrahi ile yapılmaktadır. Tedavi her hasta için bireyselleştirilmelidir (50).

Osteoartrit tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlara ve uzman görüşlerine dayanarak düzenlenmiş kılavuzlar bulunmaktadır. ACR 2019 tedavi rehberi, 2013 yılında European League Against Rheumatism (EULAR) diz ve kalça OA tedavi önerileri ve 2014 yılında Osteoarthritis Research Society International (OARSI) diz OA tedavi rehberi yayınlanmıştır.

Tablo 4. Diz osteoartriti tedavisinde 2019 ACR non-farmakolojik tedavi önerileri

Güçlü öneri düzeyi olanlar	Kardiyovasküler (aerobik) ve rezistif egzersizler
	Suda yapılan egzersizler
	Kilo verme
	Yürüme yardımcı cihazlar
	Tai chi
Duruma göre önerilenler	Eğitim programlarına katılmak
	Denge egzersizleri
	Psikososyal destek
	Patellar bantlama
	Termal ajanların kullanımı konusunda bilgilendirme
	Akupunktur
	Yoga
Radyofrekans ablasyon	

NSAİİ: non steroidal antiinflatuvar ilaç

Tablo 5. Diz osteoartriti tedavisinde 2019 ACR farmakolojik tedavi önerileri

Güçlü öneri düzeyi olanlar	Oral NSAİİ
	Topikal NSAİİ
	İntraartiküler steroid enjeksiyonu
Duruma göre önerilenler	Tramadol
	Duloksetin
	Topikal kapsaisin
	Parasetamol

2.2.8.1. Eğitim

Diz OA'lı hastaların bireysel veya grup eğitimine katılımı sağlanarak hastalığın bulguları, semptomları, tedavi yöntemleri ve tedavinin hedefleri ile ilgili bilgi verilerek tedavi uyum oranı yükseltilebilir. Böylelikle yaşam şekli değişiklikleri, eklem koruma teknikleri, kilo verilmesini kolaylaştıran diyet ve egzersiz tekniklerinin öğretilir. Grup eğitimi sonrasında ev programı verilen hastalarda günlük yaşam aktivitelerinde iyileşme ve ağrıda azalma olduğu bildirilmiştir (49).

Diz OA'lı hastalar spor, iş ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında osteoartritlik eklemlerini en az zorlanmaya maruz kalacak biçimde kullanmaları ve bunu alışkanlık haline getirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Evde ve işte buldukları mekânı kendilerine göre uygun hale getirmelidirler. Hastalara merdiven inme/çıkma, bağdaş kurma, diz çökme, çömelme, namaz kılma gibi aşırı diz fleksiyonu gerektiren hareketlerden kaçınmaları gerektiği önerilmelidir (50). Hastalara bilgi verilmesi sayesinde hastaların olumsuz fikirleri azalmakta, hastalığın neden olduğu problemleri çözmeleri kolaylaşmaktadır ve böylelikle farmakolojik tedaviye %20-30'luk ek olumlu kazanç sağlandığı bulunmuştur (51).

2.2.8.2. Kilo verme

Obezite değiştirilebilir risk faktörüdür. Kilo vermenin ağrıda ve disabilditede azalma, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde artış sağladığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (52).

2.2.8.3. Yardımcı cihazlar, ortez ve cihazlar:

Diz OA'lı hastalarda yürüteç, koltuk değneği, baston gibi destekleyici cihazların kullanılması eklemin maruz kaldığı yükü azaltarak, ağrı ve günlük yaşam aktivitelerine yardımcı olmaktadır. Ayakkabı içerisine yerleştirilen viskoelastik tabanlıklar, kinetik zincir boyunca şok absorban özellikleri olduğundan, proksimaldeki yük taşıyan eklemlerin maruz kaldığı stresi azaltmaktadırlar. Diz OA'lı hastalarda tabanlıklar kullanımı ağrıyı kontrol altına alarak mobilizasyon kolaylığı sağlar. Lateral topuk kamaları medial eklem OA'da oldukça etkilidir. Dizdeki varus kuvvetlerini azaltırlar ve eklemin ağırlık taşıma açısını iyileştirirler. Bu etkilerin sonucu olarak medial eklem üzerine binen yük azalır (53). Lateral kompartman tutulumunda ise, medial kamalı tabanlıklar faydalı bulunmuştur (54). Dizlikler osteoartritte ağrı tedavisinde oldukça sık kullanılır. Sanılanın aksine bu tip dizlikler dize oldukça az miktarda yapısal destek olabilmektedir. Dizliklerin diz eklemindeki stabilite ve ağrı hissindeki olumlu kazanımlarının ana mekanizması proprioepsiyonda artış sağlamaları olabilir (53).

Diz osteoartritinde ağrıyı azaltmak için bantlama kullanılabilir. Patellar bantlama, patella üzerinde medial yönelimli bir kuvvet uygulayarak, patellafemoral kontak alanını artırır, böylece eklemin maruz kaldığı kuvvet azalır ve kuadriseps kasında rahatlama sağlanır (55).

2.2.8.4. Egzersiz

Diz OA'da egzersiz tedavisinin amacı, eklem hareket açıklığını (EHA) artırmak, kas ve tendonları germek, kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmak, ağrıyı azaltmak ve etkilenen kompartman üzerindeki yükü azaltmaktır. Ayrıca proprioepsiyon ve denge bozukluğu, düşük kardiyovasküler kapasite, obezite, psikolojik bozukluklar, hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi gibi problemlerin aşılmasında da faydalıdır (56, 57).

Osteoartritli hastalara önerilen egzersiz programı hastanın yaşı, eşlik eden komorbid hastalıkları, OA'nın düzeyi göz önüne alınarak kişiye özel olarak oluşturulmalıdır. Egzersiz tedavisi, hastaya anlayacağı ve kendi kendine yapabileceği şekilde öğretilmeli, önce gözetimli iken, hastanın egzersizi doğru yaptığından emin

olunduktan sonra ev programına dönüştürülebilir (50).

Eklam hareket açıklığını artırmak için statik germe önerilmektedir. Germe öncesinde uygulanan sıcak tedavisi ağrıyı azaltır ve EHA'nın artırılmasında faydalıdır. İzometrik egzersizler eklemde akut şişlik ve ağrı varsa veya instabilite varsa verilmelidirler (58).

Kaslarının güçlendirilmesi eklem instabilitesini azaltır. Medial bölgedeki basıncı azaltmak için lateraldeki kasların kuvvetlendirilmesi medial kompartmanı rahatlatır (59). Egzersiz direnci maksimal olmamalıdır, kaslar yoruluncaya kadar zorlanmamalıdır. İzometrik kontraksiyonlar etkilenen kompartmanlarda düşük yüklenmeye sebep olduklarından OA'lı hastalarda iyi tolere edilirler. Egzersizden 1 saat sonra devam eden ağrı ve şişlik aşırı aktivite göstergesidir (58).

Aerobik egzersizlerin yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan hipertansiyon, insülin direnci, hiperlipidemi gibi pek çok problemin aşılmasında faydalı etkileri vardır. Aerobik egzersizlerin başlıcaları bisiklete binme, yüzme, yürüme, koşu bandı, dans, Tai Chi egzersizleridir (57, 58).

Su içi egzersizleri OA'lı hastalarda iyi bir seçimdir, eklenebiliyorsa tedavi programında yer almalıdır. Ilık suda yapılan havuz egzersizleri kas ve eklemlerde ağrıyı azaltır. Ek olarak suyun kaldırma gücü sayesinde eklemdeki basınç azalır, ağrısız hareket artar ve suyun harekete karşı oluşturduğu direnç de kas güçlenmesine katkıda bulunur (58).

2.2.8.5. Fizik Tedavi Modaliteleri

Fizik tedavi OA tedavisinde vazgeçilmez bir tedavi seçeneğidir. Yüzeysel ve derin ısıtıcılar, soğuk uygulama başlıca uygulanan termal yöntemlerdir. Yüzeysel ısıtıcı olarak sıcak paket, parafin banyosu, infraruj kullanılabilirken, derin ısıtıcı olarak ultrason, kısa dalga diatermi, mikrodalga diatermi kullanılabilir. Soğuk uygulamalar ise soğuk paket ve spreyleme şeklindedir. Hidroterapi ve kaplıca tedavisi OA tedavisinde tercih edilebilecek diğer termal yöntemlerdir (2).

Sıcak uygulama daha çok dolaşımı arttırmak, kasları gevşetmek amacıyla uygulanır. Ağrıyı giderir, kontraktürleri önler. Soğuk uygulamanın kan damarları üzerindeki vazokonstriktör etkisi sayesinde lokal kan dolaşımı azalır ve ödem kontrol altına alınır. Ayrıca soğuk uygulama sinir uyarılarının iletimini bloke ederek ağrıyı

azaltır. Soğuk uygulamanın yararlı etkileri sonucunda eklem hareket genişliğinde ve fonksiyonlarında artış meydana gelir (59). Aktif sinoviti olan hastalarda sıcak tedavisi yerine soğuk tedavisi tercih edilmelidir.

TENS, diadinamik akım, interferansiyel akım OA tedavisinde kullanılan analjezik akımlardır. TENS ve interferansiyel akımın etki mekanizmaları kapı kontrol mekanizması ve endojen opiyatların (endorfinler ve enkefalinler) salınması üzerindedir (60).

Terapötik ultrasonun OA tedavisinde derin dokularda termal ve non-termal etkileri vardır. Diz OA'da ultrason uygulaması ile yumuşak doku iyileşmesi, inflamatuvar yanıtın azaltılması, kan akışının ve metabolik aktivitenin artırılması, ağrının azaltılması amaçlanmaktadır (61). Pulsatil elektromanyetik alan, akupunktur, manipulasyon, masaj, lazer ve ESWT ("Extracorporeal Shock Wave Therapy") kullanılan diğer tedavi yöntemleridir (60).

2.2.8.6. Farmakolojik Tedaviler

Parasetamol

Osteoartirin başlangıç tedavisinde kullanılması gereken ilaç parasetamoldür. Tedavi dozu olarak günlük 2-3 gr'a kadar çıkılabilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) OA ağrısını gidermede parasetamole göre daha etkili olduğu vurgulanmıştır. Ancak yan etkileri daha fazladır (62).

Oral NSAİİ

Tüm OA tedavi kılavuzlarında parasetamolün yetersiz kaldığı durumlarda NSAİİ veya spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri tedavide önerilmektedir. NSAİİ'lerin ciddi gastrointestinal sistem, renal ve kardiyovasküler yan etkileri olduğundan, NSAİİ'ler en düşük ve etkin dozlarda kullanılmalıdırlar. GİS yan etkilerini azaltmak için NSAİİ proton pompa inhibitörleri ile kombine edilebilir ya da selektif COX-2 inhibitörleri kullanılabilir. Konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı veya inme öyküsü olanlarda selektif COX-2 inhibitörlerinin dikkatli kullanılması gerektiğine dair yayınlar vardır (63).

Topikal NSAİİ'ler ve kapsaisin

Topikal NSAİİ'ler ve kapsaisin ağrı kesici veya NSAİİ ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilir. Oral formların yan etkiler nedeniyle verilemediği durumlarda tek başına kullanılabilirler, topikal oldukları için yan etkileri yoktur. Topikal NSAİİ'ler ağrı ve tutukluğun önlenmesinde faydalıdır. Topikal kapsaisin doğada cin biberinde bulunmaktadır, kimyasal formülasyonu lipofilik bir alkaloiddir ve ağrı nosiseptörlerine bağlanarak etki ortaya çıkarmaktadır. Cilt üzerine günde dört kez uygulanması önerilmektedir. Uygulama alanında yanma, kaşıntı gibi yan etkiler gelişebilmektedir (50).

Opioidler

Opioidler diz OA'nın farmakolojik tedavisinde 2008 OARSİ'de dahil olmak üzere neredeyse bütün klavuzlarda önerilmişlerdir. Diğer farmakolojik ajanların kullanılmadığı veya yetersiz kaldığı durumlarda tramadol, tramadol/parasetamol, kodein, propoksifen gibi zayıf opioidler kullanılabilir. Bunların yetersiz kaldığı veya çok şiddetli ağrıya neden olan anormal durumlarda oksimorfon, oksikodon, oksitreks, fentanil, morfin sulfat gibi daha güçlü opioidler tedavi seçeneği olabilirler. Opioidlerin ileri yaşlarda bağımlılık yan etkisinde artış olmaktadır. Tramadol santral etkili sentetik opioid agonisti olup oral olarak kullanılabilir (50, 63). Tramadol kullanımında bulantı, konstipasyon, uyuklama, baş dönmesi, kusma, yorgunluk gibi yan etkiler sık görülür. Orta-şiddetli ağrı yakınması olan diz OA'lı hastalarda günde bir adet tramadolün analjezik etkisi olduğu ve günlük aktivitede artış sağladığı bulunmuştur (63). Tramadol, NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal kanamaya sebep olmaz veya renal, kardiyak yan etkiler daha azdır (64).

Eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları

Orta ya da şiddetli düzeyde ağrı yakınması olan ve/veya oral tedavinin yetersiz olduğu hastalarda eklem içi steroid enjeksiyonları yapılabilir. 1 yıl içinde bir ekleme en fazla 3 kez enjeksiyon yapılabilir. Osteoartrit alevlenmelerinin akut tedavisinde tercih edilirler. İlacın etkinliği enjeksiyondan sonra 1-3 haftada başlar ancak 4. haftadan sonra bu etki azalarak kaybolmaktadır. Eklemde inflamasyon bulguları varsa

etkili bir tedavi yöntemidir. Hasta enjeksiyon sonrasında ilgili eklemlerini istirahat ettirmelidir (50)

Hyalüronik Asit Enjeksiyonları

Hyalüronik asit (HA), eklem yüzeylelerinde sinovyal sıvının viskoelastik özelliğinde önemli bir görev üstlenmektedir. Hastalık sürecinde, HA'nın hem moleküler hacmi, hem de konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak sinovyal sıvının viskoelastik yapısı azalır, böylece kıkırdak aşındırıcı etkilere karşı hassas hale gelir. İntraartiküler HA enjeksiyonları kondrosit apoptozisini azaltıp kondrosit proliferasyonunu artırarak kondroprotektif etki gösterirler, proteoglikan yapımını uyarırlar, anti inflamatuvar etkileri vardır ve eklem yüzlerinde kayganlaştırıcı özellikleri bulunmaktadır (65).

Diyet Destekleri

Glukozamin sülfatın (GS) OA tedavisinde etkinliği konusu tartışmalıdır. GS ile yapılan randomize çalışmaların heterojenitesi ile ilgili şüpheler vardır ve sonuçları çelişkilidir. Ağrıyı azaltıcı etkileri olsa da fonksiyonu iyileştirici etkileri yoktur ve yapısal modifiye edici etkileri tartışmalıdır. Yaşlanma ve OA' da kondroidin sülfat (KS) seviyeleri azaldığından KS diz OA tedavisinde semptom modifiye edici ilaç olarak düşünülebilir. KS'ın tedavide etkili olup olmadığı halen belirsizdir (63).

2.2.8.7. Cerrahi Tedavi

Konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı durumlarda artroskopik debridman, osteotomi ve artroplasti gibi cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (66).

2.3 Nöropatik Ağrı

2.3.1. Tanım

Ağrı, "Uluslararası Araştırma Birliği" tarafından 'gerçek ya da olası doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim' olarak tarif edilmiştir (67). Nöropatik ağrı (NA), Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından ilk önceleri sinir sistemindeki primer bir lezyon ya da disfonksiyon sonucunda oluşan ağrı

olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları ise sinir sistemi disfonksiyonundan daha çok ‘somatosensoryal ve spinotalamikokortikal sistem lezyon ya da hastalıklarından kaynaklanan bir ağrı’ olarak tarif edilmeye başlanmıştır (68). Genel popülasyonda %6-8 oranında nöropatik karakterde kronik ağrı bildirilmektedir(69). Nöropatik ağrı bulguları; negatif semptomlar (hipoestezi, palhipoestezi, hipoaljezi, termohipoestezi), spontan duyular (parestezi, elektrik çarpar tarzda ağrı, dizestezi, yanma) ve uyarılmış ağrı (hiperaljezi, allodini, temporal sumasyon) olmak üzere üç gruba ayrılırlar (68).

Nöropatik ağrı, periferik ve santral kaynaklı NA olarak iki grupta sınıflandırılmaktadır. Nöropatik ağrıda otonom sinir sistemi de yaygın olarak rol alabilmektedir. Nöropatik ağrı kavramı aynı zamanda anatomik yapı, olası etyoloji ve altta yatan olası mekanizmaya göre çeşitli şekillerde tanımlanabilir (70, 71).

2.3.2. Nöropatik Ağrı Mekanizması

Nöropatik ağrıda fizyopatolojik mekanizmalar periferik ve santral olmak üzere iki gruba ayrılır;

2.3.2.1.Periferik Mekanizmalar

Periferik nöropatilerde hem periferik sinir sisteminde hem de santral sinir sisteminde çeşitli bağımsız patofizyolojik mekanizmalar duysal semptomların yanı sıra spontan ve uyarılmış ağrılardan sorumludur.

Periferik mekanizmalar; aksonlarda spontan ektojik deşarj, periferik nosiseptör sensitizasyonu, sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında dorsal kök ganglionunda etkileşim, primer afferentler arasında anormal etkileşim, periferik sinirlerde inflamatuvar, otoimmün lezyonlar olarak tanımlanmaktadır

Ağrı duyusu primer afferent nörisseptörler olan myelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle spinal korda iletilir. Bu lifler spinal kordun arka boynuzunda lamina 1 ve 2’de sonlanır. Dokunma duyusu taşıyan, ağrı iletiminde rol oynamayan A beta lifleri de NA oluştuğunda ağrılı stimulus iletiminde ve allodininin ortaya çıkmasına neden olur.

Periferik sinir hasarı sonrası, olay yerinde inflamatuvar hücrelerin ve serotonin,

bradikinin, histamin gibi kimyasal mediyatörlerin salınımı ile ağrı duyusunu taşıyan sinirlerin uyarılabilirliği artar. Böylece nosiseptörler normalde yüksek şiddette ağrılı stimülasyonla uyarılabilirken, sensitize olarak düşük şiddette ağrılı stimulusları da iletmeye başlar. Sonuç olarak termal ve mekanik uyarılar ile hasar bölgesinde hiperaljezi ortaya çıkar.

Sinir hasarından sonra oluşan demyelinizasyonla sinir lifi boyunca ektopik uyarılar meydana gelir. Hasar yerinde nöroma oluşarak ektopik deşarjlara neden olur. Periferik sinir hasarı sonrası spinal kordda kısa ve uzun süreli değişiklikler görülür. Arka boynuza yoğun nosiseptif uyarı girişi olur. Periferik sensitizasyon sonucu normalde ağrı oluşturmeyen uyarılar dahi ağrıya neden olabilir (allodini). Sempatik sinir sistemi de periferik sinir hasarı sonucu etkilenebilir.

a. Aksonal ektopik deşarj

Ektopik deşarj yaralanan akson bölgesinde, dorsal kök ganglionunda (DRG) ve tomurcuklanma alanlarında oluşur. Afferent aksonun yaralanması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşmasıyla lezyon bölgesinde voltaj-duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesine bağlı oluşur. Böylece aksiyon potansiyeli eşiği düşer. Termal, mekanik, kimyasal uyarılara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarj başlar.

b. Nosiseptörlerde sensitizasyon

Periferik sinir yaralanmasında lezyon bölgesinde, hasarlı nöronlardan salgılanan P maddesine bağlı, özellikle C liflerinde uyarılma eşiği düşer. Yüksek şiddette ağrılı stimülasyonla uyarabilen nosiseptörler sensitize olarak düşük şiddette ağrı stimuluslarını iletmeye başlarlar, termal ve mekanik uyarılara cevap artar. Bu şekilde serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması ile nosiseptörler uyarılır ve periferik sensitizasyon oluşur (72-75).

c. Sempatik aktivite, sempatik-afferent “coupling”

Sinir lezyonlarından sonra nöronlarda alfa adrenoreseptörler oluşur ve noradrenaline duyarlı hale gelir. Yaralanmış nöronlar dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent “coupling”) oluşur.

d. Lifler (duysal afferentler) arası anormal iletişim

Yaralanma sonucu komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı gelişerek karşılıklı uyarılma yani “cross-excitation” oluşur. A beta lifleri C liflerini uyarabilir. Bununla birlikte sinir lezyonundan sonra primer afferentlerde tekrarlayan senkron aktivite komşu nöronlarda otonom ateşlenmeye yol açar (70).

e. Periferik sinirlerde inflamatuvar, otoimmün lezyonlar

Periferik sinirlerde enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmün mekanizmalar sonucu NA gelişebilir (73). Periferik sinirde bu süreci başlatan şey fibroblast aktivasyonudur. Sonrasında bölgeye toplanan nötrofil ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokin salınımı olur. Açığa çıkan nitrit oksit ve reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle sinirde eksitabilite artar. Kan-sinir bariyerinin bozulması, miyelin hasarı, immün hücre infiltrasyonunun ve antikor yapımının artması ile inflamatuvar NA gelişir (76,77).

2.3.2.2. Santral Mekanizmalar

a. Santral sensitizasyon

Sinir yaralanması sonucu C liflerinden medulla spinalise devamlı uyarı gönderilir. Primer afferent girdiler sonucu presinaptik substans P (SP), glutamat, CGRP, γ -amino butirik asit (GABA) ve nörokinin-A gibi nörotransmitterler salgılanır. Postsinaptik membranda glutamatın α -amino-3-hidroksi-5-metil-4 izoksazolepropionik asid (AMPA) reseptörlerine, SP'nin nörokinin reseptörlerine bağlanması ile intrasellüler kalsiyum iyonları salınımı başlar. Kalsiyum iyonları istirahat durumunda magnezyum ile tıkalı olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin açılmasına neden olur. Hücre içinde biriken kalsiyum iyonları

proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Artan prostoglandinler komşu nöronlarda uyarılma eşiğinin düşmesi ve sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onko-gen, c-fos ve c-jun sensitizasyonun devamından sorumludurlar (72, 75, 78, 79).

b. Santral sinaptik reorganizasyon

Periferik sinir hasarı sonucu, Lamina III ve IV'deki geniş çaplı sağlam miyelinli lifler Lamina II'ye tomurcuklanır. Bu şekilde ağrısız uyarılar spinal korddan itibaren beyin ağrı merkezine iletilir. Spinal kord düzeyindeki bu reorganizasyondan C liflerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur (72, 75, 78, 79).

c. Disinhibisyon

Sinir yaralanması sonucu dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüm ve spinal kord GABA konsantrasyonunda azalma meydana gelir. Bu durumda segmenter ağrı bozukluğu oluşur (72, 75, 78, 79).

2.3.3. Nöropatik Ağrının Nedenleri

Nöropatik ağrıyı öncelikle anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayırıp etiyolojik sınıflama yapmak daha uygundur (80, 81).

Tablo 6: Nöropatik ağrı nedenleri

Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri	Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri
<ul style="list-style-type: none">✓ Diabetes mellitus ve hipotiroidi gibi metabolik ve endokrin hastalıklar✓ B vitamini eksiklikleri✓ İzoniazid, vinkristin, disulfiram gibi ilaçlar✓ Herpes zoster, HIV gibi enfeksiyonlar✓ Romatoid artrit, sjögren sendromu, poliarteritis nodosa gibi kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler✓ Kanserler✓ Kompleks bölgesel ağrı sendromları✓ Radikülopatiler✓ Amiloidoz✓ Tuzak nöropatiler	<ul style="list-style-type: none">✓ Spinal kord yaralanması✓ Spinal tümörler✓ Araknoidit✓ Siringomiyeli✓ İnme✓ Parkinson✓ Multiple skleroz

2.3.4. Nöropatik Ağrı Belirti ve Bulguları

Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri çok çeşitlidir. Sinir sisteminin herhangi bir bölgesindeki hasar sonucu gelişen pozitif ve negatif semptomlar saptanabilir. Nöropatik ağrıyı değerlendirilirken, ağrının nöroanatomik yayılımı, etkilenen periferik sinir, sinir kökü, pleksus lezyonuna ait duysal, motor defisitler, derin tendon refleks kaybı, kas atrofisi gibi semptomların değerlendirilmesi önemlidir.

Motor sistem tutulumunda pozitif bulgular olarak miyokimi, fasikülasyon, distoni; duysal pozitif bulgular olarak ise parestezi, disestezi, ağrı ve fotopsi tespit edilir. Otonom sinir sistemi tutulumuna ait pozitif fenomenler vazokonstriksiyon, hiperhidroz ve piloereksiyondur. Negatif bulgular ise motor tutulumda parestezi, paralizi, duysal tutulumda hipoestezi, hipoaljezi, anosmi ve amoroz iken otonom sinir

sistemi tutulumunda vazodilatasyon, anhidroz, piloereksiyon defisiti semptomlarıdır (78, 79).

Nöropatik ağrı sürekli olabileceği gibi aralıklı da olabilir. Gün içinde defalarca tekrarlayabilir. Bazen günlerce sürer, bazen de saniyeler ya da dakikalarca sürer. Nöropatik ağrının karakteri sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, zonklayıcı, batıcı, sızlayıcı ağrı şeklindedir. NA'da parestezi, disestezi, hiperaljezi, allodini ve hiperpati gibi bulgular ortaya çıkar. Parestezi; karıncalanma, iğnelenme gibi anormal duyulardır. Disestezi; herhangi bir uyaran olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı his, hoş olmayan duyu algılanmasıdır. Hiperaljezi; ağrılı uyarının olması gerektiğinden ya da normal bölgelere kıyasla daha şiddetli ağrı uyandırmasıdır. Allodini; normalde ağrı yanıtı uyandırmayan bir uyarının ağrı uyandırmasıdır. Hiperpati; uyarının gecikmiş olarak algılanması, eş değer uyarının giderek artan bir ağrı şeklinde hissedilmesi ve uyaran ortadan kalktıktan sonra da devam etmesidir. Allodini, hiperaljezi ve hiperpati uyarılarıyla ortaya çıkan nöropatik ağrı semptomlarıdır (82). Birçok periferik nöropatilerde, NA sendromu ekstremiteletin distal kısımlarda daha baskındır, özellikle ayaklar ellerden daha fazla etkilenir (83).

2.3.5. Nöropatik Ağrı Tanı ve Değerlendirme

Nöropatik ağrısı olan her hastada NA'yı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır;

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı (periferik sinir dağılımına uyan bir bölge veya santral sinir sisteminde gövdenin bir parçasının topografik reprezentasyonuna uyan bölge)
2. Periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye (şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrı ile birlikte olması veya en azından geçici bir süre beraberlik göstermesi)
3. Kesin nöroanatomik dağılımın en az bir teyit edici testle gösterilmesi (Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler ağrının dağılımına uygun olarak pozitif veya negatif nörolojik belirtilerin mevcudiyetini göstermeli. Klinik sensoriyal muayene altında yatabilecek subklinik anormallikleri de ortaya çıkarabilecek testlerle

desteklenmelidir)

4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonun en az bir teyit edici testle gösterilmesi (Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler, şüphelenilen lezyon veya hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya neden olan lezyon veya hastalığa yönelik olmalıdır)

- Kesin nöropatik ağrı: 4 kriterin birlikte olması
- Muhtemel nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriter ile 3. veya 4. kriterden birinin olması
- İhtimal dahilinde: 1. ve 2. kriterin olması, 3. ve 4. kriterlerin olmaması (81,82)

Nöropatik Ağrının Değerlendirilmesi

Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı skalaları kullanılmaktadır. Nöropatik ağrının anormal duyuları olan parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hiperpati, allodini gibi semptomlar ve ağrının şiddeti, ağrı skalalarının uygulanmasıyla saptanabilir. Subjektif kriterlerin objektif şekilde değerlendirilebilmesinde ve nosiseptif ağrının NA'dan ayrımında bu skalaların önemli yeri bulunur. En çok kullanılan NA skalalarına örnek olarak Neuropathic Pain Scale (NPS), Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS), Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4), Pain Detect verilebilir.

LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs)

LANSS ilk kez Bennett tarafından geliştirilmiştir (86). Toplam 7 maddeden oluşur. Bunlardan 5'i ağrı semptomlarını sorgular. Diğer ikisi allodini ve iğne batmaları testini içeren duyuşal muayeneyi içerir. Skalada, toplam skor 12 ve üzerindeyse NA'yı düşündürür. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği Yücel ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (86-88). LANSS ölçeğinin toplam tanılardaki doğruluk oranı %92 olarak bulunmuştur (86). Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %80' dir (86).

PainDetect Skalası

Klinik değerlendirmenin olmadığı bir anket değerlendirmesidir. Skalada ağrının duyuşsal algılanması, yayılımı ve temporal özellikleri sorgulanır. Bu skalada toplam skor 19 ve üzerindeyse NA'yı düşündürür. Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %80'di (69). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Alkan ve ark. tarafından yapılmıştır (89).

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) Skalası

DN4 skalası Fransız Nöropatik Ağrı Grubu klinisyenleri tarafında geliştirilmiştir. Bu skala duyuşsal tanımlayıcılar ve duyuşsal muayeneyi değerlendiren toplam 4 sorudan oluşur. Bunlardan ilk 2 soru 7 ağrı karakterini sorgular. Diğer 2 soru ise hipoestezi ve allodiniyi değerlendiren duyuşsal muayeneye yöneliktir. Toplam skor 4 ve üzerindeyse NA'yı düşündürür (90). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Çevik ve ark. tarafından yapılmıştır (91). DN4'ün sensitivitesinin %80 ve spesifitesinin %92 olduğu gösterilmiştir (92).

Nöropatik Ağrı Skalası (NPS)

Nöropatik ağrı kalitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş ilk ölçektir. Ağrı kalitesi ile ilgili 10 madde içerir. Her madde 0-10 arasındaki sayısal ölçek ile değerlendirilir. Bazı yetersizlikleri vardır. Sadece multiple sklerozda tam geçerliliği gösterilmiştir ve nöropatik ağrı sendromlarında sık görülen allodini ve paroksizmal ağrı özelliklerini kapsamamaktadır. Bu nedenle skalaya NA kalitesi ile ilgili 10 ek madde eklenerek "Ağrı Kalitesi Değerlendirme Ölçeği [Pain Quality Assessment Scale (PQAS)] oluşturulmuştur. Ancak değişime duyarlılığı tam olarak ortaya konamamış ve sadece karpal tünel sendromunda geçerliliği gösterilmiştir (93-95).

Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri (NPSI)

Her biri 5 farklı ağrı kalitesini (spontan yanıcı ağrı, spontan derin ağrı, paroksizmal ağrı, uyarılmış ağrı ve parestezi/disestezi) sorgulayan 10 madde ve ağrının zamansal özellikleri ile ilgili 2 madde (son 24 saat için de devam eden spontan ağrı süresi ve ağrı ataklarının sayısı) içerir. Kendi kendine değerlendirme anketidir (95).

Nöropatik ağrı tanısı için; görüntüleme tetkikleri (MRG, BT, Sintigrafi v.b.) yanında kan tetkikleri, rutin elektrofizyolojik testler, otonomik testler, kantitatif somatosensoriyel testler (QST), lazer uyarılmış potansiyeller, beyin-omurilik sıvısı incelemeleri, deri biyopsisi ve uygun vakalarda gerekirse diagnostik sinir blokları gibi yardımcı tanısal testler kullanılabilir (96).

2.3.6. Nöropatik Ağrıda Tedavi

Nöropatik ağrılı hastalarda tedavi interdisipliner bir yaklaşımla mümkündür. Hedef ağrıyı hafifletmek ya da dindirmek, yaşam kalitesini yükseltmektir. Tedavi yöntemleri; fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi, farmakolojik tedaviler, invaziv yöntemler şeklinde sıralanabilir.

2.3.6.1. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi modalitelerinden TENS, akupunktur, vibrasyon, elektrik stimülasyonu, masaj, kontrast banyo, yüzeysel ve derin ısıtıcılar ağrının azaltılmasında kullanılan yöntemlerdir.

İnfraruj, hotpack, hidroterapi yüzeysel ısıtıcılardandır. Lokal etkileriyle ağrı ve kas spazmını azaltırlar.

Ultrason derin ısıtıcıdır. Daha derin dokular olan kaslar, kemik ve ligamanları etkiler. Lokal kan dolaşımını, ağrı eşiğini ve sinir iletim hızını artırır. Bununla birlikte periferik sinir ve pleksuslarda kortizol seviyesini artırır, böylece spinal ağrıyı azaltıp hareket açıklığını artırır.

TENS, diadinamik ve faradik gibi alçak frekanslı akımların analjezik etkilerinden faydalanılır.

Masaj ağrılı kas spazmını hafifletir, dolaşımı artırır, varsa kontraktürleri azaltır ve hastaya psikolojik rahatlık verir. Masaj, mekanik ve refleks etkiyle kas içiği aktivitesini inhibe ederek veya geniş duyuşsal afferent fibrilleri stimüle ederek, dolaşımı ve relaksasyonu artırarak ağrıyı azaltır.

Egzersizle ağrı azalır, fleksibilite sağlanır, kas gücü artar. Diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanmaktadır. Egzersiz programı servikal, lomber, dorsal

bölgenin ve alt ekstremitelerin kas gücünü, mobilitesini, fleksibilitesini ve endüransını arttırmaya ve aerobik kapasiteyi iyileştirmeye yönelik olmalıdır (97, 98).

2.3.6.2 Bilişsel ve Davranışsal Tedavi

Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, meditasyon gibi bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri kullanılabilir (99).

2.3.6.3. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar arasında antidepresanlar, antikonvulzanlar, opioidler, topikal ajanlar sayılabilir. Standart analjeziklerin NA tedavisinde yeri yoktur. Antidepresan ve antikonvulzan ilaçlar NA'da farmakolojik tedavinin temelini oluşturur (100).

1. Antidepresanlar

a. Trisiklik Antidepresanlar (TSA): En çok kullanılan NA ilaçlarıdır. Sinaptik aralıkta serotonerjik ve noradrenerjik geri alımı azaltmasının yanında α -adrenerjik blokaj ve NMDA reseptör antagonizmi de yaparlar. Amitriptilin en yaygın kullanılan antidepresandır. Diyabet ve postherpetik nevraljide ağrıyı azaltır. İnmeli hastalarda görülen inme sonrası santral ağrıda plaseboya üstün bulunmuştur (100). Ağrıyı azaltmak için önerilen ortalama doz antidepresan etkiye ulaşmak için gerekli dozlardan daha düşüktür. Trisiklik antidepresanlar ile NA'ya yanıt 3-10 gün içerisinde ortaya çıkar. Desipramin, nortriptilin, amitriptilin ve imipramin başlangıç dozu 10mg/gün olup akşam yatarken verilir. Her 5-7 günde bir 10-25 mg artırılır. En sık görülen yan etkiler antikolinergik etkilere bağlı gelişen konstipasyon, ağız kuruluğu, bulanık görme, bilişsel değişiklikler, taşikardi, idrar retansiyonudur. Diğer yan etkiler ortostatik hipotansiyon, düşmeler, kilo alma, sedasyondur (99-101).

b. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Trisiklik antidepresanlara nazaran daha az etkili bulunmuşlardır (10). Ancak yan etkileri daha azdır (99, 101). Yan etkiler; sersemlik, terleme, sedasyon, ajitasyon, gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (99, 102).

c. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI): Nöropatik ağrı tedavisinde duloksetin ve venlafaksin kullanılabilir. Yapılan metaanalizlerde TSA'lar

daha etkili ve uygun maliyetli, SNRI'lar daha iyi yan etki profiline sahip bulunmuştur (102).

2.Antiepileptik ilaçlar: Çoğu antikonvülsan ilaç voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke etmek yoluyla membran depolarizasyonunu stabilize ederek ve sinaptik inhibisyonu artırarak ya da sinaptik eksitasyonu azaltarak etki gösterir. Keskin, delici ya da elektrik şok benzeri ağrıda antiepileptik ilaçlar faydalıdır (100).

a.Karbamazepin: Hastada keskin, batıcı ya da elektrik şok benzeri komponenti olan ağrı varsa denenmelidir. Günde iki kez 50-100 mg'lık dozlarda başlanır ve giderek artırılır. Genellikle etkin doz 400-1000 mg/gündür. Maksimum 1200 mg/gün'e kadar artırılabilir. Özellikle karaciğer toksisitesi ve kemik iliği supresyonu oluşturma riski vardır. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ile karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır (100).

b.Fenitoin: Sodyum kanalı üzerine etkili bir ilaç olup nöronal eksitabiliteyi azaltır ve membran stabilizasyonunu sağlar (100).

c.Lamotrijin: Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eder. İnme sonrası talamik ağrıda ve HIV'e bağlı duyuşal nöropatide etkin olduğu kabul edilmektedir (103).

d.Gabapentin: Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α -2-delta alt birimine bağlanarak presinaptik nörotransmitter salınımını azaltır (104). Kontrollü klinik çalışmalarda gabapentinin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve hiperaljeziyle seyreden diğer NA'lı durumlarda etkinliği kanıtlanmıştır. Gabapentinin diğer ilaçlara üstünlükleri arasında yan etki profiline düşük olması, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi, idame dozunun ayarlanabilmesi ve gerektiğinde doz arttırımının hızlı yapılabilmesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi sayılabilir. Başlangıç dozu günde üç kere olmak üzere 100-300 mg/gün'dür. Yeterli etki sağlanana dek 3-5 günde bir 100-300 mg artırılmalıdır. Ortalama günlük doz 900-1800 mg/gün'dür. 3600 mg/gün'e kadar güvenle çıkılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ve sıklık azaltılmalıdır. Yan etkileri somnolans, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon ve bulantıdır (100).

e.Pregabalin: Gabapentine büyük benzerlikler göstermektedir. δ -aminobütirik asidin (GABA) yapısal bir analogudur (105). GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının α -2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salımını azaltır (106). Yüksek biyoyararlanıma (%83) sahiptir. Önemli oranda metabolize olmamaktadır. In vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir (107). 300-600 mg'lık dozlarda ağrı tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (110). Pregabalinin; sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immun antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diyabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif özellikleri azalttığı gösterilmiştir. Ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir (109). Pregabalinin analjezik etkisinin yanı sıra antikonvülsan ve anksiyolitik etkinlikleri de mevcuttur.

3.Lokal Anestezikler: Günümüzde en sık kullanılanlar lidokain ve kapsaisindir. Lidokain sodyum kanal inhibisyonu ile süperfisiyal sinirlerdeki ektopik deşarjları azaltmaktadır. Lidokain ve diğere lokal anestezikler akut NA'da etkilidir. Kapsaisin, myelinsiz C liflerindeki bir reseptöre bağlanır ve tekrar tekrar kullanıldığında bu liflerdeki substans P ve diğere nörotransmitter düzeylerini düşürür, hipoaljezi meydana gelir (98).

4.Opioidler: Akut şiddetli ağrı ve kanser ağrısındaki yeri çok iyi tanımlanmış olmakla birlikte nöropatik ağrıda kullanımları tartışmalıdır. Tramadol, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörüdür ve major metaboliti μ opioid agonistidir. Diyabetik nöropatili hastalarda ağrının giderilmesinde, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (109). Tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afiniteye bağlanma gösterir. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır (100). Opioidlerin en sık yan etkileri konstipasyon, sedasyon, bulantı ve kimyasal bağımlılıktır.

5.NMDA reseptör antagonistleri (dekstrometorfan, ketamin): Santral sensitizasyonda rol alan eksitator reseptörleri bloke ederek etki gösterirler. Ataksi,

motor koordinasyon bozukluğu ve ağır sedasyon yapmaları yan etkileridir, NA'da dikkatli kullanılmalıdır (100).

2.3.6.4. İnvaziv Yöntemler

Medikal tedaviye dirençli nöropatik ağrıda, ya da yan etki nedeniyle ilaç tedavisi verilemeyecek olan hastalarda tercih edilebilir. Periferik sinir blokları (pleksus, miks somatik sinirler, saf duysal sinirler, sempatik sinirler), kimyasal nöroliz (alkol, fenol, %5 lidokain), fiziksel nöroliz (kriyoanaljezi), santral sinir blokajı (epidural, intratekal), nöroaksiyal ilaç uygulaması (opioidler, lokal anestezipler, adrenerjik agonistler, baklofen), nöroaugmentasyon (spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu), nörocerrahi teknikler (dekompressif laminektomi, mikrovasküler dekompresyon, foraminotomi) uygulanan yöntemlerdir (97).

2.4. OSTEOARTRİTE NÖROPATİK AĞRI

Osteoartrit ağrısı genellikle, eklem ve periartiküler doku gibi somatik dokulardaki nosiseptörlerin aktivasyonu ile oluşan periferik mekanizmalı bir ağrı olarak kabul edilmektedir. Radyografik evre ve ağrı yoğunluğu arasında uyumsuzluk olması farklı ağrı mekanizmaları olabileceğini düşündürmektedir. Osteoartritte santral aracılı ağrı hipersensitivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Bu ağrıya nöropatik ağrının da katkısı olduğu bildirilmiştir (111). Mevcut veriler, OA'lı bazı hastalarda nöropatik ağrının karakteristik semptomlarının da olabildiğini göstermektedir (112). Literatürde OA ağrısına eşlik edebilen duysal anormallikler tanımlanmıştır. Bu anormallikler nöropatik ağrıyı kronik nosiseptif ağrıdan ayırmak için kullanılabilir (113).

Periferik ve santral nörofizyolojik mekanizmalar OA ağrısına katkıda bulunmaktadır. Ağrı, inflamasyon süresince (periferik sensitizasyon) oluşan derin somatik doku hasarı nedeniyle veya eklemdeki patolojik nöral sinyallerin santral sinir sistemi değişikliklerine neden olması ile (santral sensitizasyon) oluşabilmektedir (114). Periferik ve santral mekanizmalar farklı evrelerde kendisini göstermektedir. Periferik mekanizmalar daha çok erken evrede görülürken santral mekanizmalar daha çok geç evrede görülmektedir (115).

Hayvan çalışmaları OA ağrısında periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Bu mekanizmalarda inflamatuvar sitokinler, nöropeptidler

ve çeşitli kimyasal mediatörler rol oynamaktadır (116). Sıçanların eklem aralığına monoiodoasetat (MIA) enjeksiyonu ile osteoartrite benzer lineer patoloji meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda bu osteoartrit modeli diz osteoartrisinde ağrıyı tanımlamak için kullanılmaktadır. Monoiodoasetat intraartikuler olarak sıçanların eklem aralığına enjekte edildiğinde kıkırdakta glukoz metabolizması bozulup kondrosit ölümüne ve subkondral kemik lezyonuna sebep olmaktadır (117). Sıçan osteoartriti erken fazında dizde duyuusal sinirleri innerve eden inflamatuvar nöropeptidlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (117) Geç fazda duyuusal sinir hasarını gösteren belirteçler kontrollere göre artmış bulunmuştur (117). Intraartiküler yapıları innerve eden periferik sinirlerde nöronal hasar belirtecinin upregulasyonu, cAMP'ye bağlı transkript faktörü ATF3 (Activating Transcription Factor 3) artışı ve spinal kord nöroimmün hücrelerinde morfolojik ve proliferatif değişiklikler olmaktadır (113). Monoiodoasetat modelinde, dorsal kök gangliyonundaki nöronların bir kısmı (DRG nöronları, primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri) nöronal hasarın bir göstergesi olan ve nöropatik ağrının gelişimini düşündüren ATF-3 immün reaktivitesine neden olmaktadır. Dorsal kök ganglion nöronlarında galanin ve nöropeptid Y'nin upregulasyonu, substance P ve CGRP (calcitonin gene related peptid) maddesinin downregulasyonu bulunması nöropatik ağrı için tipiktir (118). Ayrıca burada nöropatik komponenti düşündüren spinal mikroglial aktivasyon da mevcuttur. Birçok yeni çalışmada NGF (Nörotrofik Büyüme Faktörü) hedef gösterilmektedir. Nörotrofik büyüme faktörü, nosiseptörlerde yapısal ve fonksiyonel bütünlüğün gelişimi için gereklidir. Nörotrofik büyüme faktörü, TRPV (Transient receptor potential vanilloid) kanalları vasıtasıyla nöronal akımı artırır ve termik uyarılma eşliğini azaltır. Nörotrofik büyüme faktörüne uzun süreli maruz kalma TRPV 1, bradikinin reseptörleri ve purinerjik P2X reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (118). Son zamanlarda, TRPV gibi nöropatik ağrıda rol oynayan reseptörler de eklemde bulunmuştur. TRPV birçok eklem yapısında bulunmaktadır ve inen inhibitör mekanizmanın hedefi olabileceği düşünülmektedir (116). Sıçan OA modelinde yapılan bir çalışmada sıçanlara intraartikuler TRPV 1 antagonisti enjekte edilmiş ve ağrı durumunda azalma görülmüştür (119). Diz replasman cerrahisi sırasında alınan örneklerde, kıkırdakta vasküler kanallar ile birlikte sempatik ve duyuusal lifler, subkondral bölgede ve osteofitteki kemik iliğinde perivasküler ve serbest sinir

uçları görülmüştür (120). Diğer bir çalışmada, sinoviti olan diz örneklerinde sinovyal yüzey innervasyonunun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (121). Bu bulgular; OA'da intraartiküler somatosensoryel yapılarda plastisite geliştiğini göstermektedir (122).

Eklemde kaynaklanan uyarılar santral sinir sisteminde, santral sensitizasyon (SS) olarak adlandırılan kompleks değişikliklere neden olmaktadır. Santral sensitizasyon durumunda nosiseptif uyarı artar, hipereksitabilite olur ve bu durum OA'lı bir kısım hastada ağrı şiddetine katkıda bulunabilir (123). Hochman ve arkadaşlarının çalışmasına göre semptomatik diz OA hastalarının % 45'inde SS ile uyumlu bulgular vardır (124). SS ağrı alanını genişletir ve ağrının süresini uzatır. Osteoartritteki santral sensitizasyon kantitatif duyarlılık testi (QST) ve fonksiyonel MRG ile de gösterilmiştir (115). Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları OA ağrısındaki santral mekanizmalar hakkındaki bilgileri arttırmıştır (119).

Osteoartritli hastalar, eklemde uzak bölgelerde de yaygın ağrı ve tüm bacakta düşük basınç ağrı eşiği gibi SS belirtileri tanımlamaktadır. Monoiodoasetat ile indüklenen diz OA'lı sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, bu sonuçları desteklemektedir. Çünkü bu sıçanlarda cildin mekanik uyarımı ile artmış tepkiler görülmüştür. Osteoartrit modellerinde (MIA ve cerrahi), spinal bölgede P maddesi ve CGRP arttığı görülmüştür. Her iki nöropeptid duyarlılaştırılmış nosiseptörlerden salınıp spinal hipereksitabilite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Spinal sensitizasyon genellikle lokal ve inen inhibisyon mekanizmaları tarafından engellenmektedir. Monoiodoasetat ile indüklenen OA'lı sıçanlarda endokannabinoid düzeylerinde artış görülmüştür. CB1 ve CB2 reseptörleri antagonize edildiğinde, omurilik nöronlarının kutanöz uyarıya karşı tepkilerini arttırdığından, endokannabinoidlerin OA sırasında tonik spinal inhibisyonu sağladığı söylenmektedir (123).

Diz OA'sında yapılan bir çalışma, painDETECT skorunun ≥ 12 olduğu hastalarda, santral sensitizasyon belirtileri gösterme olasılığının skorun < 12 hastalara göre 6 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (124). Longitudinal ve çok merkezli bir çalışma olan MOST çalışmasında da daha uzun süreli ve şiddetli hastalığı olanlarda ağrı, santral sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur (125).

Fleksör çekme refleksi ("fleksör withdrawal response"; FWR), spinal eksitabilitenin bir ölçütüdür ve kronik whiplash ve fibromyalji de dahil olmak üzere

diğer kronik ağrı durumlarında duyarlılığı göstermek için kullanılmaktadır. Osteoartrit olanlarda FWR eşiğinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir. (114).

Osteoartrit ağrısı ile ilgili genomik çalışmalara bakıldığında OA ağrı riskini artıran genlerin (GLT8D1, ASTN2, CHST11, TP63 ve MCF2L) hiçbiri, periferde sınırlı değildir. Tüm bu genlerin bir dereceye kadar merkezi sinir sistemi ekspresyonu mevcuttur. Aksine daha çok periferde bulunan genlerin (TRPV1, SCN9A) OA hastalarında ağrı riskine katkıda bulunduğu ile ilgili kanıtlar daha azdır (113).

Komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler OA ağrısını etkilemektedir. Bu faktörler standard OA değerlendirmesinde nöropatik ağrının göz ardı edilmesine neden olmaktadır. Diz OA'sında santral sensitizasyona ve nöropatik ağrıya psikolojik faktörler de katkıda bulunmaktadır. Psikolojik faktörler nöromatriks aktivitesini çeşitli yollarla etkileyip OA'da ağrı algısını değiştirmektedir. Depresyon, santral sensitizasyona neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etkisi nedeniyle nöropatik ağrı ortaya çıkmasına neden olmaktadır (126).

Osteoartrit ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumlu tutulmaktadır (119).

Nöropatik ağrı bileşeninin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli yakınma olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır. Yapılan bir çalışmada, perioperatif pregabalın verilen hastalarda, diz artroplastisi sonrası kronik nöropatik ağrı sıklığı daha düşük ve opioid tüketimi daha az olduğu görülmüştür (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA SEÇİMİ

Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine diz ağrısı şikayeti ile başvuran 40 yaş üstü, ACR kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı alan ardışık 87 hasta dâhil edildi. “Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu”ndan 25.09.2018 tarihli olarak onay alındı (Ek-1). Araştırmaya alınan hastalara çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür hakkında sözlü bilgilendirme yapıldı. Sözlü bilgilendirmeyi takiben onam formunu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alındı (Ek-2). Çalışma 01.10.2018 - 01.10.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda yapıldı.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

- > 40 yaş olmak
- ACR kriterlerine göre diz osteoartrit tanısı almış olmak

Dışlama Kriterleri

- Nörolojik veya kognitif defisit
- Sekonder OA
- İnflamatuvar romatizmal hastalık (romatoid artrit, seronegatif spondiloartrit)
- Septik artrit
- Kristal artropatiler
- Son 3 ay içinde dize kortikosteroid enjeksiyonu yapılmış olması
- Son 6 ay içinde dize hiyaluronik asit yapılmış olması
- Son 6 ay içinde dizden fizik tedavi görmüş olması
- Opioid grubu ağrı kesicinin kullanılıyor olması
- Pregabalin, gabapentin, SNRİ veya TSA kullanılıyor olması
- Diz veya kalça artroplasti ameliyatı

- Diz OA dışında bir nedenden dolayı alt ekstremitede nöropatik ağrı tanısı konmuş olması
- Radikülopati
- Alt ekstremitayı etkileyen nörolojik hastalıklar (inme, polinöropati)

3.2.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) sorgulanarak kaydedildi. Klinik ve fizik muayene bulguları ile hastalara OA tanısı kondu. Fizik muayene değerlendirmesinde patellar “grinding”, “Clarke” testleri uygulandı. Her iki dizde ağrı tarifleyen hastalarda, yakınmalarının daha yoğun olduğu dizi çalışmada değerlendirildi. Radyografik değerlendirmede hastaların mevcut diz grafileri Kellgren-Lawrence evreleme sistemine göre okundu.

AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların diz ağrısı şiddetinin değerlendirilmesinde VAS skoru kullanıldı. 10 cm uzunluğundaki eşit aralıklara bölünmüş cetvel üzerinde hastadan son 1 hafta içerisinde hissettiği ağrının şiddetini işaretlemesi istendi. 0 değerinin ağrının hiç olmadığını, 10 değerinin ise ağrının en şiddetli olduğunu gösterdiği söylendi. VAS değeri, işaretlenen yer cetvel ile ölçülerek 0-10 arasında hesaplandı. Ölçüm sonuçları, ağrı düzeyinin değerlendirilmesinde kullanıldı. (Ek-3)

FONKSİYONELLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların ağrı, tutukluk ve fonksiyonelliğini değerlendirmek amacıyla WOMAC (“Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index”) ölçeğinin Türkçe validasyonu kullanıldı (104). WOMAC: Kalça ve/veya diz osteoartritinde, osteoartritle ilişkili disabilitayı değerlendiren sağlık durumu ölçeğidir. WOMAC indeksi ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç boyutu irdeleyen 24 maddelik bir ölçektir. Her bir madde yok-0, hafif-1, orta-2, şiddetli-3 ve çok

şiddetli-4 olmak üzere puanlama sistemi ile değerlendirilir ve toplam puan en fazla 96 olarak hesaplanır. WOMAC indeksi, farmakolojik, cerrahi ve fizik tedavi alanlarındaki çeşitli girişimleri takiben sağlık durumunda oluşan anlamlı değişiklikleri saptayabilmektedir. (Ek-4)

YAŞAM KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan SF-12, SF-36'nın farklı 8 alt başlığından 12 farklı madde alınarak daha kısa bir form olarak oluşturulmuştur. "The Institute of Health" (Sağlık Enstitüsü) tarafından 1994 yılında geliştirilen ve "Medical Care" dergisinde yayınlanan bir çalışmada, SF-12 ve SF-36 karşılaştırmaları yapılmış, ve SF-12'nin uygulanmasının kolay ve tamamlanma süresinin daha kısa olması nedeniyle daha avantajlı olduğu bildirilmiştir (89). SF-12'nin fiziksel (SF12-PCS) ve mental (SF12-MCS) durum değerlendirme ölçeği mevcuttur. (Ek- 5).

NÖROPATİK AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) skalası nöropatik ağrı için bir tarama testidir. Semptomlar hakkında 7 soru (yanma, ağırlı soğuk hissi, elektrik çarpması, karıncalanma, iğnelenme, hissizlik ve kaşınma), klinik muayene için 3 soru (dokunma hipostezisi, iğne hipostezisi ve fırça allodini) olmak üzere toplam 10 soru içerir (her soru bir puandır). Skor ≥ 4 nöropatik ağrı olarak kabul edilir (84). Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Çevik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (85). DN4'ün sensitivitesinin %80 ve spesifitesinin %92 olduğu gösterilmiştir (86). (Ek-6)

PainDetect ağrı anketinde hastanın ağrısının şiddeti, yayılımı, seyri, karakteristiği sorgulanıp NA varlığı araştırılmaktadır (7). Bu anket 0-38 puan aralığında olup, 12 ve altındaki skorlarda 'NA bileşeni olası değil', 13-18 arası puan alanlarda 'NA bileşeni belirsiz', 19 ve üzeri alanlarda ise olası 'NA bileşeni olası' olarak değerlendirilmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2013 yılında Alkan ve ark. tarafından yapılmıştır (30). (Ek-7)

3.3.İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzdelere olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama \pm standart sapma ve minimum-maksimum değerleri olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelenmiş olup, normal dağılım özelliği gösteren sayısal veriler için bağımsız iki grup arasındaki ortalama farkı “Student T” testi ile incelendi. Normal dağılım özelliği göstermeyen sayısal veriler için, bağımsız iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile hesaplandı. Veriler arası korelasyon analizleri ise Spearman katsayısı bulunarak yapıldı. Veriler %95 güven düzeyinde incelenerek, p değeri 0.05’ten küçük ise anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı modellere ulaşmak için çoklu doğrusal regresyon modeli (geriye doğru seçim yöntemiyle) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 87 hastanın demografik verileri, VAS, DN4 ve painDETECT nöropatik ağrı skalası, WOMAC, SF-12 değerleri, ağırlı dizin radyografik özellikleri değerlendirildi ve şu sonuçlar elde edildi.

Hastaların yaş ortalaması 64.04 ± 9.37 ve VKİ 30.64 ± 5.18 bulundu. Katılan 87 hastanın 72'si (%82.75) kadın 15'i (%17.25) erkekti. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları (sırasıyla 63.39 ± 9.87 , 65.13 ± 7.91) ve VKİ ($31.95 \pm 5.4(21-47.22)$, $27.47 \pm 3.11(22.4-34.9)$) idi (Tablo 7). Hastaların yaş, VKİ ve hastalık süresinin değerlendirilmesi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hastaların yaş ve vücut kitle indeksi verileri

	Kadın	Erkek	P
Hasta Sayısı	72	15	
Yaş	63.39 ± 9.87	65.13 ± 7.91	0.001
VKİ	31.95 ± 5.40	27.47 ± 3.11	0.520

VKİ: vucüt kitle indeksi

Çalışmaya katılan kadın hastaların %61.2'si ilköğretim mezunu, %15.2'si lise mezunu ve %4.2'si üniversite mezunuydu, %19.4'ü okuryazar değildi. Erkek hastaların %40'ı ilköğretim mezunu, %46.60'ı lise mezunu, %13.40'ü üniversite mezunu idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Hastaların eğitim durumlarının karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	P
Okur yazar değil	14 (%19.40)	0	0.001
İlköğretim	44 (%61.20)	6 (%40.10)	
Lise	11 (%15.20)	7 (%46.60)	
Üniversite	3 (%4.20)	2 (%13.40)	

Hastaların evrelere göre dağılımı Tablo 9’de verilmiştir. Kellgren Lawrance evresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. ($p>0.05$)

Tablo 9: Hastaların Kellgren Lawrance evrelemesine göre dağılımı

	Kadın (n=72)	Erkek (n=15)	P
K-L : Evre 1, n (%)	20 (27.75)	4 (26.66)	0.577
Evre 2, n(%)	18 (25.00)	3 (20.00)	
Evre 3, n(%)	18 (25.00)	3 (20.00)	
Evre 4, n(%)	16 (22.25)	5 (33.34)	

K-L: Kellgren Lawrence

Hastaların ağrı yoğunluğu VAS, disabilite WOMAC, yaşam kalitesi SF-12 ile değerlendirildi. Kadın ve erkek hastalarda disabilitayı karşılaştırdığımızda WOMAC tutukluk parametresinde, gruplar arasında kadınların aleyhine olarak istatistiksel anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). WOMAC total, WOMAC ağrı ve WOMAC fiziksel fonksiyon verilerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p<0.05$). VAS gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). SF-12’nin fiziksel komponent skorları kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ($p<0.05$).

Tablo 10: Hastaların VAS, WOMAC ve SF-12 skorları

	Kadın (n=72)	Erkek (n=15)	P
VAS	6.29±1.50	6.40±2.23	0.791
SF-12: Fiziksel skor	34.62±9.21	44.79±6.71	0.001
Mental skor	48.30±10.15	48.60±9.06	0.801
WOMAC: Ağrı	9.13±3.20	8.53±3.58	0.521
Tutukluk	2.92±2.05	1.47±1.59	0.012
Fonksiyon	30.13±9.30	24.00±11.38	0.311
Toplam skor	42.11±13.50	34.70±15.80	0.451

VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

Radyografik evrelere göre diğer parametrelerin karşılaştırması Tablo 10'da gösterilmiştir. Diz osteoartritli hastalarda yaş, radyografik evre ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili bulundu ($p<0.05$). VKİ ise gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). Radyografik evre ile ağrı yoğunluğu ve disabilite ilişkisine baktığımızda VAS, WOMAC ağrı, WOMAC fiziksel fonksiyon, WOMAC tutukluk ve WOMAC total gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı ($p<0.05$). Radyolojik evre ile painDETECT ve DN4 arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. ($p<0.05$) (Tablo 11)

Tablo 11: Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre diğer parametrelerin değerlendirilmesi

	Kellgren Lawrance Evrelemesi				P
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	
Yaş	59.67±8.39	62.95±9.50	62.95±6.83	69.76±10.72	0.003
VKİ	29.64 (21.80-44.30)	31.11 (22.40-47.20)	31.24 (26.04-41.60)	30.07 (23.05-43.30)	0.428
VAS	5.38±1.74	6.38±1.49	6.95±1.65	6.62±1.32	0.007
WOMAC: Toplam skor	30.90±12.61	44.95±15.15	45.95±10.54	42.48±13.36	0.001
Ağrı	7.17±3.23	9.57±3.31	10.10±2.68	9.52±3.09	0.009
Tutukluk	0 (0-5)	4 (0-6)	4 (0-6)	4 (0-6)	0.001
Fonksiyon	22.58±9.11	32.24±10.53	32.52±7.15	29.90±9.63	0.001
SF-12 : Fiziksel skor	39.83±9.02	35.55±10.48	33.17±8.43	36.46±9.81	0.132
Mental skor	51.19 (21.00-59.90)	52.49 (25.60-61.80)	51.97 (29.69-59.63)	5.97 (28.67-57.80)	0.801
PainDETECT skoru	4.50 (0-20)	12 (0-24)	12 (1-24)	7 (3-22)	0.033
DN4 skoru	0 (0-7)	4 (0-7)	3 (0-7)	1 (0-8)	0.045

VKİ: vucüt kitle indeksi, VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

DN4'e göre hastaların % 39.08'inde nöropatik ağrı komponenti mevcuttu. Hastaları DN4 skorlarına göre nöropatik ağrısı olan (n=34) ve nöropatik ağrısı olmayan (n=53) gruplar olarak 2 alt gruba sınıfladığımızda; cinsiyet, yaş ve VKİ açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Yine iki grup arasında, VAS değeri açısından da anlamlı fark yoktu (p>0.05). Nöropatik ağrısı olan grubun WOMAC-ağrı, WOMAC-tutukluk, WOMAC-fonksiyon ve WOMAC-toplam skor ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek ve SF-12 mental skor ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı (p<0.05). Kellgren-Lawrence evreleri açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). (Tablo 12).

Tablo 12: DN4 nöropatik ağrı varlığına göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerin dağılımı

	Nöropatik ağrı DN4		P
	Yok (DN<4) n=53(%60.92)	Var (DN4≥4) n=34(%39.08)	
Cinsiyet: K/E	43/10	29/5	0.618
Yaş	63.26±8.54	64.50±11.04	0.607
VKİ	31.32±5.14	30.97±5.72	0.489
VAS	6.08±1.76	6.65±1.43	0.117
SF-12: Fiziksel skor	37.62±9.72	34.44±9.22	0.133
Mental skor	50.49±8.73	45.02±10.50	0.031
WOMAC: Ağrı	8.64±3.63	9.64±2.51	0.074
Tutukluk	2.25±2.15	3.32±1.70	0.021
Fonksiyon	27.53±10.60	31.5±8.34	0.007
Toplamskor	38.34±15.44	44.44±11.30	0.051
K-L : Evre 1 , n (%)	20 (37.75)	4(11.76)	0.841
Evre 2 , n (%)	10 (18.86)	11 (32.35)	
Evre 3 , n (%)	11(20.75)	10 (29.41)	
Evre 4 , n (%)	12 (22.64)	9 (26.47)	

VKİ: vucüt kitle indeksi, VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, K-L: Kellgren Lawrence, SF-12: Short Form 12

PainDETECT'e göre nöropatik ağrı komponenti %21.90 hastada pozitif, %19.50 hastada belirsiz ve % 59.60 hastada negatifti. Hastaları painDETECT nöropatik ağrı varlığına göre nöropatik ağrısı olası olmayan (n=52), nöropatik ağrısı belirsiz (n=17) ve nöropatik ağrısı olası olan (n=18) gruplar olarak üçe ayırdığımızda cinsiyet, yaş ve VKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arasında VAS değerleri açısından anlamlı fark yokken (p>0.05), WOMAC-ağrı, WOMAC-fonksiyon ve WOMAC-toplam skor ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p<0.05). SF-12 fiziksel ve mental skorları ile Kellgren-Lawrence evreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yok idi (p>0.05). (Tablo 13).

Tablo 13: PainDETECT nöropatik ağrı varlığına göre demografik, klinik ve radyolojik özelliklerin dağılımı

	Nöropatik ağrı PainDETECT			P
	Yok n=52(%59.60)	Belirsiz n=17(%19.50)	Var n=18(%21.90)	
Cinsiyet: K/E	43/9	14/3	15/3	0.576
Yaş	63.40±9.17	64.24±7.47	63.89±12.47	0.953
VKİ	31.16±4.87	31.01±6.02	30.41±6.26	0.892
VAS	5.96±1.70	7.00±1.36	7.61±1.57	0.052
SF-12: Fiziksel skor	38.28±9.78	33.77±9.19	33.33±8.52	0.076
Mental skor	49.79±9.12	49.51±8.56	43.12±11.96	0.138
WOMAC: Ağrı	8.25±11.48	10.24±2.70	11.11±2.80	0.024
Tutukluk	2.37±2.15	3.29±2.72	3.94±2.01	0.195
Fonksiyon	26.62±9.81	32.24±9.15	33.22±9.23	0.016
Toplam skor	37.15±14.33	45.76±12.13	46.28±13.04	0.015
K-L : Evre 1 , n (%)	18 (34.60)	2(11.77)	4(22.22)	0.933
Evre 2 , n (%)	11 (21.15)	5 (29.42)	5(27.78)	
Evre 3 , n (%)	11(21.15)	6 (35.29)	4(22.22)	
Evre 4 , n (%)	12 (23.10)	4 (23.52)	5(27.78)	

VKİ: vucüt kitle indeksi, VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, K-L: Kellgren Lawrence, SF-12: Short Form 12

DN4 ile yaş, VKİ ve radyolojik evre arasındaki korelasyonlara baktığımızda yaş, radyolojik evre ve VKİ ile nöropatik ağrı arasında korelasyon yoktu ($p>0.05$). Nöropatik ağrı ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonu açısından, WOMAC ağrı, WOMAC fiziksel fonksiyon, WOMAC tutukluk, WOMAC total ve SF-12 fiziksel skorları ile nöropatik ağrı skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulurken ($p<0.05$), VAS ve SF-12 mental skoru ile korelasyon yoktu ($p>0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14: DN4 ile yaş, VKİ, radyolojik evre, ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinin korelasyonu

	R	P
WOMAC toplam skor	0.304	0.004
WOMAC ağrı	0.239	0.026
WOMAC tutukluk	0.287	0.007
WOMAC fonksiyon	0.276	0.011
VAS	0.185	0.087
SF-12 Fiziksel skor	0.245	0.022
SF-12 Mental skor	0.179	0.097
VKİ	0.008	0.941
Radyolojik evre	0.152	0.161
Yaş	0.029	0.789

R: korelasyon katsayısı, VKİ: vucüt kitle indeksi, VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, SF-12: Short Form 12

PainDETECT ile yaş, VKİ ve radyolojik evre arasındaki korelasyonlara baktığımızda yaş ve VKİ ile nöropatik ağrı arasında korelasyon yoktu ($p>0.05$). Çalışmamızda radyolojik evre ve nöropatik ağrı skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon mevcuttu ($p<0.05$). Nöropatik ağrı ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonuna baktığımızda tüm parametreler ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu ($p<0.05$). (Tablo 15)

Tablo 15: PainDETECT ile yaş, VKİ, radyolojik evre, ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinin korelasyonu

	R	P
WOMAC toplam skor	0.431	<0.001
WOMAC ağrı	0.371	<0.001
WOMAC tutukluk	0.344	<0.001
WOMAC fonksiyon	0.402	<0.001
VAS	0.294	0.006
SF-12 Fiziksel skor	0.333	0.002
SF-12 Mental skor	0.216	0.044
VKİ	0.002	0.985
Radyolojik evre	0.217	0.044
Yaş	0.052	0.634

R: korelasyon katsayısı, VKİ: vucüt kitle indeksi, VAS: visual analog score, WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, SF-12: Short Form 12

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, primer semptomatik diz OA'lı hastalarda nöropatik ağrı sıklığı ve nöropatik ağrının fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi araştırılmış ve nöropatik ağrı bileşeni olan grupta ağrı şiddetinin daha yüksek, fonksiyonel durumun daha düşük olduğu bulunmuştur.

Osteoartrit yetişkinlerde fonksiyon kaybının ve özürlülüğün en önemli nedenlerinden biridir (128). Çeşitli tedavi yaklaşımlarına rağmen, OA'nın önde gelen ağrı problemi her hastada kontrol altına alınamayabilir. Minimal eklem değişiklikleri olmasına rağmen verilen analjeziklere yanıt vermeyen şiddetli ağrı yakınmalı OA'lı hastalarda nosiseptif ağrının yanı sıra nöropatik ağrı bileşeninin olabileceği bildirilmiştir (129). Ek olarak, diz OA'daki ağrı kaynağını araştıran birçok çalışma da nöropatik ağrı bileşenlerin eşlik edebileceğini desteklemektedir. Örneğin; hayvan çalışmalarında periferik sinir lezyonları, sinir rejenerasyon belirteçlerinin artmış eksepsyonu, mikroglianin rolü ve dizi innerve eden zarar görmemiş C-liflerin artmış spontan aktivitesi gösterilmiştir (130-132). Diz OA nedeniyle total diz artroplasti ameliyatı olan hastalardan alınan doku örneklerinde osteokondral bileşke ve subkondral plak innervasyonu gösterilmiştir (133).

Diz OA'nın erken evresinde eklemlerde aralıklı yüklenme ve hareketle ortaya çıkan, ve spesifik aktivitelerle şiddetlenen bir ağrı mevcuttur (mekanik hiperaljezi). Geç evrelerde ise istirahatte de devam eden aralıksız bir ağrı ile birlikte depresif semptomlar ve uyku bozukluğu görülebilir (134). Erken evredeki mekanik hiperaljezinin IL-6 ve TNF gibi inflamatuvar mediatörler aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir. Eklemdeki inflamasyon, nosiseptörleri önce mekanik uyarılara karşı sensitize eder (135).

Son yıllarda, sinir büyüme faktörü (NGF) de klinik araştırmaların hedefi olmuştur. NGF, nosiseptörlerin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün gelişmesi için önemlidir. Artriti olan hastaların inflamasyonun olduğu dokularında artmış NGF bulunmuştur (136). NGF termal uyarım eşliğini düşürür ve uzun süreli NGF'a maruz kalmak bradikinin ve purinerjik P2X reseptörlerinin sayısında ve arka kök ganglion nöronlarında P madde ve CGRP üretiminde artışa yol açarak nosiseptörlerin sensitizasyonu, kronik ağrı ve nöropatik şikayetlere neden olabilmektedir. Monosodyum iodoasetat (MIA) uygulanarak diz OA'sı geliştirilen sıçanlarda yapılan

bir çalışmada OA'nın geç evresinde sinir büyüme faktörünün yüksek olduğu, erken evrede ise IL-6 ve TNF'in arttığı bulunmuştur (137). Orta ve ileri evre diz OA'lı 40-75 yaş arası 450 hasta ile yapılan bir çalışmada NGF monoklonal antikoru olan tanezumab tedavisinin etkinliği araştırılmış ve plaseboya göre tanezumab grubunun diz ağrısı ve tutukluk şikayetlerinde ve fiziksel fonksiyonda 4 aya kadar süren anlamlı bir düzelme kaydedilmiştir (138).

Osteoartrit ağrısının nöropatik ağrı bileşeninin de olduğu, ağırlıklı olarak kantitatif duyuşal testleri kullanarak, ağırlı uyanarlara oluşun yanıtırları değerdendiren çalışmalar aracılığıyla gösterilmiştir (139-143). Ancak, kantitatif duyuşal test yaygın kullanım için uygun bir yöntem olmadığından günlük pratikte nosiseptif ağrı ile nöropatik ağrı ayırımında kullanılmak üzere nöropatik ağrı tarama anketleri geliştirilmiştir (144).

Çalışmamıza dahil edilen 87 hastanın 72'si kadın (%82.75), 15'i (%17.25) erkekti. Kadın ve erkek OA hasta grupları arasında yaş ve VKİ değerdleri arasında istatikseld olarak anlamlı fark olmamasına rağmen erkek hastalarımızın yaş ortalamalasının kadınlara göre daha yüksek olması, diz OA'nın kadınları daha erken yaştan itibaren etkilediğini düşündürmektedir.

Osteoartrit bireyin fonksiyonel aktivitelerini olumsuz yönde etkileyebilen bir hastalıktır. Fonksiyonel değerdendirme, OA'nın tedavi ve rehabilitasyonun planlanmasında, tedavi sonuçlarının değerdendirilmesinde ve hastaların izleminde son derece önemlidir (145). Bu çalışmada disabilite ve yaşam kalitesini değerdendirmek için hastalığa özgü olan WOMAC anketini ve genel bir anket olmakla birlikte OA'lı hastaların değerdendirilmesinde uygun olduğu bildirilen SF-12'yi kullandık (140,141). Diz OA'da görülen aktivite kısıtlanması özellikle ileri yaşdaki hastaların sosyal ilişkilerini ve yaşam kalitesini ciddi bir şekilde etkilemektedir (142). Fang ve ark. diz OA'lı 901 hastada SF-12'yi kullanmışlar ve kadınların yaşam kalitesinin erkeklere göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır ($p<0.05$) (143). Ferreira ve ark.'nın kadın OA'lı hastalarda yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyeteyi araştırdığı çalışmada, kontrol grubuna göre OA tanısı olan kadın hastaların yaşam kalitesi daha düşük, depresyon ve anksiyete oranları daha yüksek saptanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da kadınların SF-12 fizikseld skorları erkeklere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Osteoartritin bazı formları kadınlarda daha sık gözlenir ve semptomları daha şiddetlidir (145). Paradowski ve arkadaşları, 55-74 yaş grubundaki kadınların erkeklere göre diz ile ilgili yakınmalarının daha fazla ve fiziksel fonksiyonlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (146). Bizim çalışmamızda da WOMAC total, ağrı, tutukluk, fiziksel fonksiyon skorları kadınlarda benzer şekilde daha yüksek bulunmakla birlikte, sadece tutukluk skoru istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmıştır ($p=0.012$).

Diz OA'da Kellgren-Lawrance evrelemesi radyolojik değerlendirme için kullanılır. Daha önceki birçok çalışmada OA'nın radyografik evresi ile disabilite arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (147- 150). Biz bu çalışmada radyolojik evre ile WOMAC arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Benzer şekilde Özçakır ve arkadaşları da geç evre OA ile tüm WOMAC alt parametreleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (151). Radyolojik evre ile yaşam kalitesi arasında ilişki tespit edilememiştir.

Oteo-Alvaro ve arkadaşlarının, DN4 skalası kullanarak, en az 3 aydır süren diz ağrısı yakınması ile ortopedi veya rehabilitasyon kliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 2.167 (%67 kadın) diz osteoartritli hastalarla yaptığı epidemiyolojik çalışmanın sonucunda, eşlik eden nörolojik rahatsızlığı olmayan 916 hastada nöropatik ağrı prevalansı %33.30 olarak saptanmıştır (152). Hochman ve arkadaşları, kronik semptomatik diz OA'lı yaşlı bireylerden oluşan bir toplulukta, diz OA'sında kullanılmak üzere modifiye edilmiş bir nöropatik ağrı anketi ile %28 hastada nöropatik ağrı semptomları tespit etmiştir. Ek olarak nörolojik hastalığı olanlar dışlandığında, nöropatik ağrı oranı %19 bulunmuştur. Aynı yazarın daha önceki çalışmasında nöropatik ağrı oranı %34 olarak bildirilmiştir (135, 153). Ohtori ve arkadaşları yaptığı çalışmada diz OA'sında nöropatik ağrı % 15.20 hastada belirsiz, % 5.40 hastada pozitif olarak bulunmuştur (16). Roubille ve arkadaşlarının çalışmasında %32 hastada nöropatik ağrı pozitif, %18 hastada belirsiz, %50 hastada negatif bulunmuştur (154). Valdes'in çalışmasında %75 hastada sıfırın üstünde painDETECT skoru tespit edilmiş olup %34 hastada belirsiz, %14 hastada pozitif nöropatik ağrı saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda da painDETECT'e göre %21.90 hastada nöropatik ağrı pozitif ve %19.50 hastada belirsizken, DN4'e göre %39.08 hastada nöropatik ağrı pozitif bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki tarama anketine göre de; nöropatik ağrısı olmayan gruba göre nöropatik ağrı grubunun ağrı şiddetini değerlendiren VAS ve WOMAC-ağrı skoru ile diz OA'da disabilite derecesini değerlendiren WOMAC-tutukluk, WOMAC-fonksiyon ve toplam WOMAC skoru daha yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Bu sonuç, şiddetli diz ağrısı olan ve bu ağrı nedeniyle günlük yaşam aktiviteleri kısıtlanan diz OA'lı hastaların bir kısmında nöropatik ağrı bileşeninin etkin olabileceğini göstermektedir. Diğer yandan, çalışmamızda her iki tarama anketine göre nöropatik ağrısı olan ve olmayan grupları; cinsiyet, yaş, VKİ, VAS ve radyolojik evre açısından karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$).

Literatürde yapılan diğer çalışmalara baktığımızda, çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, alınma ve dışlama kriterleri ve hastaların demografik özellikleri açısından bizim çalışmaya benzerlik gösteren, Ohtori ve arkadaşları tarafından painDETECT ile yapılan çalışmada, bulduğumuz sonuçlara benzer bir şekilde nöropatik ağrı skoru ile disabilite derecesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (16). Aynı çalışmada nöropatik ağrı skoru ile radyolojik evre, yakınma süresi, yaş ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişkinin olmadığı bulunmuştur. Roubille ve arkadaşlarının semptomatik diz OA'lı 50 hasta ile yaptığı çalışmada painDETECT skorunun WOMAC skorları ile ilişkili olduğu, Kellgren-Lawrence evresi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (154). Hochman'ın çalışmasında da nöropatik ağrı skorunun ağrı şiddeti ve özürülük derecesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (15). Oteo-Alvaro'nun epidemiyolojik çalışmasında nöropatik ağrısı olan grupta ağrı şiddetinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızdan farklı olarak Oteo-Alvaro ve arkadaşları nöropatik ağrı ile radyolojik evre (Kellgren-Lawrence) arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Bunun nedeni, çalışmaya alınan hasta sayısının daha fazla, yaş ortalamasının daha büyük ve yakınma süresinin daha uzun olması ile birlikte, ek nörolojik rahatsızlığı olan hastaları dışlamadan nöropatik ağrı ile radyolojik evre arasındaki ilişkiye bakılması olabilir.

Çalışmamızda nöropatik komponent ile radyolojik evre arasında bir ilişki bulunmazken, nöropatik karakterde ağrısı olan diz OA'lı hastaların WOMAC-ağrı skorlarının daha yüksek olması, bu hastalarda santral sensitizasyonun oluşması ile açıklanabilir. Diğer yandan, nosisepsiyon; diz OA'da görülen lokal hassasiyet ve

periferik hiperaljezinin yanı sıra uzun süreli nöron deşarjları sonucunda gelişen santral sensitizasyonun ortaya çıkmasına da katkıda bulunan bir faktördür (156). Sonuç olarak, periferik ve santral ağrı mekanizmalarının kombinasyonu; osteoartritte görülen radyolojik değişiklikler ile hasta yakınmalarının şiddeti arasındaki uyumsuzluğu, kısmen de olsa, açıklayabilir.

Nöropatik ağrı ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkiye baktığımızda, painDETECT ve DN4 skorları ile SF-12 skorları korele bulunurken, nöropatik ağrı varlığına göre sadece DN4'e göre nöropatik ağrısı pozitif olan grubun SF-12 mental skoru anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p=0.043).

Çalışmamızda painDETECT ve DN4 skorları ile WOMAC skorları korele bulunmuştur. Osteoartritli hastalarda nöropatik komponentin de hastalardaki disabiliteye katkı yaptığı sonucuna varılmıştır.

Osteoartrit hastalarındaki nöropatik ağrı komponentinin belirlenmesinde DN4 ve painDETECT anketlerinin geçerliliği ve güvenilirliğini yeterince araştırılmış olmaması, OA hastaları için geliştirilmiş olan modifiye painDETECT anketinin (15) Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılmamış olması nedeniyle bu çalışmada kullanamamız, ve örneklem grubumuzun küçüklüğü çalışmamızın limitasyonları olarak sayılabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ağrı, diz OA'da kişilerin engellilik oranlarında artışa neden olan en önemli semptomdur. Diz OA'sındaki ağrı yönetimindeki eksiklik, tedavi planında değişikliğe gidilmesi gerektiğini göstermektedir. Birçok kas-iskelet sistemi veya romatolojik hastalık nöropatik ağrı ile birlikte olabilir veya belirgin nöropatik ağrı komponentine sahip olabilir. Nöropatik ağrı komponentinin varlığı, hastalarda ağrının yanı sıra değişik derecelerde fiziksel disfonksiyon, uyku bozukluğu, depresyon belirtileri ve sosyal izolasyon gibi yaşam kalitesinin kötüleşmesine, iş gücü ve ekonomik kayıplara neden olur. Nöropatik ağrı varlığının aydınlatılması, mekanizmaya dayalı tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasını sağlayarak; ağrıyı azaltıp, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini arttırabilir. Biz bu çalışmayla, diz osteoartritinde nöropatik ağrı varlığını ve fonksiyonel duruma etkisini göstermiş olduk. Bu nedenle de, ağrı yakınmasıyla gelen osteoartrit hastalarında, nöropatik ağrı komponentinin belirlenmesinin, uygun tedavi uygulamalarıyla daha etkin ağrı kontrolüne ve daha iyi bir fonksiyonel duruma ulaşmada önemli olduğu görüşündeyiz.

7. KAYNAKÇA

1. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos R, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19(11):1270-85.
2. Atay MB. Osteoartrit. In: Kitapevleri GT, editor. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 2 Baskı: M. Beyazova Y.G. Kutsal; 2011. p. 2533-61.
3. Gündüz H. Osteoartritte Ağrı Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2008;1(2):28-32.
4. Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2015;29(1):90-7.
5. Brander VA, Stulberg SD, Adams AD, Harden RN, Bruehl S et al. Predicting total knee replacement pain: a prospective, observational study. *Clin Orthop Relat Res*. 2003;416:27-36
6. Wyld V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain* 2011;152:566-72
7. Baker PN, van der Meulen JH, Lewsey J, Gregg PJ, National Joint Registry for England and Wales. The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement. Data from the National Joint Registry for England and Wales. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:893-900
8. Davis MA, Ettinger W, Neuhaus J, et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1943-9
9. Merrit JL. Soft tissue mechanism of pain in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;18:51-6
10. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol* 1982;9:204-9
11. Trede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635

12. Davis MP. What is new in neuropathic pain? *Support Care Cancer* 2007;15:363-372
13. Hochman J, Davis A, Elkayam J, Gagliese L, Hawker G. Neuropathic pain symptoms on the modified-painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013;21:1236–1242
14. Valdes AM, Doherty SA, Zhang W, Muir KR, Maciewicz RA et al. Inverse relationship between preoperative radiographic severity and postoperative pain in patients with osteoarthritis who have undergone total joint arthroplasty. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41:568–575
15. Hochman J, Gagliese L, Davis A, Hawker G. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19:647–654
16. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012; 53: 801–805
17. Hochman JR, French MR, Birmingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1019–1023
18. Desdicioğlu K. Articulatio genu'nun morfolojik özellikleri. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2008;15(1).
19. Esmer AF, Başarır K, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *TOTBİD Dergisi*. 2011;10(1):38-44.
20. Gürbüz H. Diz Fonksiyonel Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Orthopaedics and Traumatology Special Topics*. 2016;9(3):1-6.
21. Taner D. Fonksiyonel Anatomi Ekstremiteler ve Sırt Bölgesi Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2003: 163-200
22. Doral MN, Dönmez G, Atay ÖA, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzümcügil A, et al. Dejeneratif eklem hastalıkları. *Totbid Dergisi*. 2007;6:56-65.
23. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clinics in geriatric medicine*. 2010;26(3):355-69.
24. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1987;30:914–918.

25. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, Luta G, Woodard J, Dragomir AD, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African-Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34:172–180.
26. Dillon CF, Rasch EK, Gu Q, Hirsch R. Prevalence of knee osteoarthritis in the United States: arthritis data from the third National Health and Nutrition Examination Survey 1991–1994. *J Rheumatol.* 2006;33:2271–2279.
27. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Annals of internal medicine.* 2000;133(8):635-46.
28. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, Winzenberg TM, Hosmer D, Jones G. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage.* 2005;13(9):769-81.
29. Valdes AM, Van Oene M, Hart DJ, Surdulescu GL, Loughlin J, Doherty M, et al. Reproducible genetic associations between candidate genes and clinical knee osteoarthritis in men and women. *Arthritis & Rheumatology.* 2006;54(2):533-9.
30. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg MC, Hollis B, Crutchfield M, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre-and perimenopausal women. *Arthritis & Rheumatology.* 1999;42(3):483-9.
31. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women The Framingham Study. *Annals of internal medicine.* 1992;116(7):535-9.
32. Fernandes GS, Parekh SM, Moses J, et al. Prevalence of knee pain, radiographic osteoarthritis and arthroplasty in retired professional footballers compared with men in the general population: a cross-sectional study. *J Spor Med* 2018 May;52(10):678-683.
33. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. *Annals of internal medicine.* 1997;127(2):97-104.
34. Osteoartrit Y-OA. Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2012;5(2):1-7.

35. Goldring MB, Marcu KB. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):224.
36. Goldring MB, Otero M, Plumb DA, Dragomir C, Favero M, El Hachem K, et al. Roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism: signals and multiple effectors converge upon MMP-13 regulation in osteoarthritis. *European cells & materials*. 2011;21:202.
37. Van den Berg W. Osteoarthritis year 2010 in review: pathomechanisms. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2011;19(4):338-41.
38. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(11):625-35.
39. Bonnet C, Walsh D. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology*. 2005;44(1):7-16.
40. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2011;23(5):471.
41. Neogi T, Nevitt M, Niu J, LaValley M, Hunter D, Terkeltaub R, et al. Lack of association between chondrocalcinosis and increased risk of cartilage loss in knees with osteoarthritis: results of two prospective longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54(6):1822-8.
42. Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1192(1):230-7.
43. Doherty M, Abhishek A. Clinical manifestations and diagnosis of osteoarthritis. *UpToDate*. Updated Oct. 30, 2017.
44. Atalay SG, Alkan BM, Aytakin MN. Osteoartrite güncel yaklaşım. *Ankara Medical Journal*. 2013;13(1).
45. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Medical Clinics of North America*. 2009;93(1):83-100.
46. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
47. Punzi L, Oliviero F, Plebani M. New biochemical insights into the pathogenesis of osteoarthritis and the role of laboratory investigations in clinical assessment. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2005;42(4):279-309.

48. Schiphof D. Identifying knee osteoarthritis: classification, early recognition and imaging. 2012.
49. Bezalel T, Carmeli E, Katz-Leurer M. The effect of a group education programme on pain and function through knowledge acquisition and home-based exercise among patients with knee osteoarthritis: a parallel randomised single-blind clinical trial. *Physiotherapy* 2010;96:137-43
50. Tuncer T, Çay HF, Kaçar C, Altan L, Atik OŞ, Aydın A. Diz osteoartrit tedavisinde kanıta dayalı öneriler: Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği uzlaşısı raporu. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(1):1-17.
51. Ward M, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res.* 1996;9:292-301.
52. Christensen R, Astrup A, Bliddal H. Weight loss: the treatment of choice for knee osteoarthritis? A randomized trial. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2005;13(1):20-7.
53. Yonclas PP, Nadler RR, Moran ME, Kepler KL, Napolitano E. Orthotics and assistive devices in the treatment of upper and lower limb osteoarthritis: an update. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2006;85(11):S82-S97.
54. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of
55. nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis care & research.* 2012;64(4):465-74.
56. Rankin W, Frank O, Alderman C. Taping for knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1719-25.
57. Alaylı G. Osteoartrit Tedavisi: Egzersiz. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics.* 2012;5(2):72-9.
58. Bennell KL, Hinman RS. A review of the clinical evidence for exercise in osteoarthritis of the hip and knee. *Journal of Science and Medicine in Sport.* 2011;14(1):4-9.
59. Lundebjerg N. Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain: consensus practice recommendations. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(6):808e23.

60. Çalış FA. Osteoartrit Tedavisi: Fizik Tedavi Ajanları. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(2):80-7.
61. Loyola-Sánchez A, Richardson J, MacIntyre N. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(9):1117-26.
62. Flood J. The role of acetaminophen in the treatment of osteoarthritis. *The American journal of managed care*. 2010;16:S48-54.
63. Taşcıoğlu F. Osteoartrit Tedavisi: Farmakolojik Ajanlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2012;5(2):58-65.
64. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. *Pain Medicine*. 2009;10(6):1001-11.
65. Altman R, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*. 2015;16(1):321.
66. Richette P, Chevalier X, Ea HK, Eymard F, Henrotin Y, Ornetti P, et al. Hyaluronan for knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of trials with low risk of bias. *RMD open*. 2015;1(1):e000071.
67. Shin CS, Lee JH. Arthroscopic treatment for osteoarthritic knee. *Knee surgery & related research*. 2012;24(4):187.
68. Merskey H. Diagnosis of the patient with chronic pain. *J Human Stress* 1978;4(2):37.
69. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):16305
70. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *Bmj* 2009;339:3002.
71. Talu GK. Nöropatik Ağrı. *Erdine S Editör, Ağrı*, 2000:372-378.
72. Tan E. Nöropatik Ağrı. *Türk Nöroloji Dergisi* 2004;10(5):390-400.
73. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl* 1999;173:12-24

74. Berker E. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2005; 51:1
75. Baron R. Neuropathic pain. The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Anaesthesist 2000;49(5):373-86.
76. Hansson PT, Lacerenza M, Marchettini P. Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. Progress in Pain Research and Management 2001;21:1-18.
77. Sommer C, Maria S. Mechanisms of neuropathic pain: the role of cytokines. Drug Discovery Today. Disease Mechanisms 2004;1(4): 441-448.
78. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. Adv Exp Med Biol. 2003;521:1-21.
79. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand Suppl. 1999;173:7-11
80. Kılıç Z, Erhan B, Berrin G, et al. İnmeli Hastalarda Santral Ağrı Sıklığı ve Santral Ağrının Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 2015; 61(2):142-147
81. Scadding J, Koltzenburg M. Neuropathic pain. Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation 2003;3:8-14.
82. Kılınc M, Livanelioğlu A, Yıldırım SA. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with peripheral and central neuropathic pain. J Rehabil Med. 2014;46(5):454-60.
83. Schäfers M. Clinical Characteristics of Neuropathic Pain. Pain in Peripheral Nerve Diseases 2001;13: 32-36.
84. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, et al. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. Neurology 2000;55(8):1115-1121.
85. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, et al. The clinical picture of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001;429(1-3):1-11.
86. Tan E. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Nöropatik Ağrı Tanımı. İstanbul, Yelken Basımevi 2009;122

87. Potter J, Higginson IJ, Scadding JW, et al. Identifying neuropathic pain in patients with head and neck cancer: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale. *J R Soc Med* 2003;6(8):379-83.
88. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;127(3):199-203.
89. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, et al. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain* 2004;5(8):427-32.
90. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, et al. Turkish version of the painDetect questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med.* 2013 ;14(12):1933-43.
91. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.
92. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik DA. Comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain.* 2010 ;11(11):1129-35.
93. Attal N, Perrot S, Fermanian J, et al. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain.* 2011;12(10):1080-7.
94. Ay O. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2011;4:6-14.
95. Yöntemleri D. Nöropatik Ağrıda Tanı ve Değerlendirme Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012;5(1):58-63.
96. A Akinci, M. Al Shaker, M. H. Chang, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with central sensitisation component. *Int J Clin Pract.* 2016;70(1):31-44
97. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2002;19(12):929-45.
98. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.* 2004;5(1):48-59.

99. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain practice* 2003;3(1): 8-21.
100. İrdeseli J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1(10):41-52.
101. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289-305.
102. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 2010;81:1372
103. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, et al. Lamotrigine for central poststroke pain a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56(2):184-90.
104. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Med Res Rev*. 1999;19(2):149-77.
105. Martin L. Pregabalin: antiepileptic. *Drugs of the Future* 1999;24(8): 862-870.
106. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:128-133.
107. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45(6):13-18.
108. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3(4):274-87.
109. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6): 1842-1846.
110. O’Conner AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122(10):S22-32
111. French HP, et al. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47 (1): 1-8.
112. Moreton, BJ., et al. Pain Phenotype in Patients With Knee Osteoarthritis: Classification and Measurement Properties of painDETECT and Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale in a Cross-Sectional Study. *Arthritis care & research*. 2015;67(4):519-528. : s.n.

113. Thakur, M. et al. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nature Reviews Rheumatology* 2014;10(6): 374.
114. Fingleton, C., et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage* 2015;23(7):1043-1056.
115. Perrot, Serge. Osteoarthritis pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2015;29(1): 90-97.
116. Zhang, RX. et al. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis and cartilage* 2013;21(9):1308-1315.
117. Thakur M, Rahman W, Hobbs C, Dickenson A, Bennett D. Characterisation of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. *PLoS ONE* 2012;7:e33730
118. Dimitroulas T. et al. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2014; 44(2): 144-154.
119. Trouvin, AP. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine* 2017.
120. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;66:1423–1428
121. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann GO, Schaible HG. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1383–1391
122. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of OA and the genesis of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:623-43
123. Schaible, HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current rheumatology reports* 2012;14(6): 549-556.
124. Hochman, J R. et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013;21(9): 1236-1242
125. Neogi, T. et al. Central sensitization in knee OA: preliminary results from the MOST study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18 (2):34.


126. Hochman, J R. et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19(6): 647-654.
127. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110:199-207
128. Akyüz G. Osteoartritte Ağrı Patogenezi. In: Saridoğan M (Eds). *Tanıdan Tedaviye Osteoartrit*. Nobel Tıp Kitabevleri, stanbul 2007, pp 81-8
129. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale. (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 240-52. : s.n.
130. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, et al: Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage* 2005; 13: 28-33.
131. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish Version of the painDETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. *Pain Med.* 2013 Aug 7.
132. Küçükdeveci AA., Kutlay Ş., Gürsel Y. ve ark. Adaptation of Nottingham Health Profile for use in Turkey. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association, Abstract Book. Kyoto,1997. s.373.
133. Birmingham TB, et al. Knee bracing for medial compartment osteoarthritis: Effects on proprioception and postural control. *Rheumatology* 2001; 40: 285-289.
134. Gümüş, K. Osteoartritli Bireylerin Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi.* 2014; 20(3).
135. Gölge, Umut Hatay, et al. Investigation of knee pain in osteoarthritic and neuropathic pain awareness. *Acta Orthop Belg* 2015;81(4): 639-646.
136. Hochman, Jacqueline R., et al. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis care & research*2010; 62(7): 1019-1023.

137. Frakes, E. P., et al. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27(12):2361-2372.
138. Hochberg, Marc C., et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *The Journal of rheumatology* 2012;39(2): 352-358.
139. Felson, D. T., & Zhang, Y. (1998). An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis & Rheumatology*, 41(8), 1343-1355.
140. Kucukdeveci, AA. Functional assessment measures in osteoarthritis. *Turkish journal of geriatrics-Türk Geriatri Dergisi* 2011; 14: 37-44.
141. Yildiz, Necmettin, et al. Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in knee osteoarthritis: correlation with clinical variables and self-reported disability. *Rheumatology international* 2010;30(12):1595-1600.
142. Salaffi, Fausto, et al. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls. *Aging clinical and experimental research* 2005;17(4): 255-263.
143. Woo J, Lau E, Lee P, Kwok T, Lau WC et al. Impact of osteoarthritis on quality of life in a Hong Kong Chinese population. *J Rheumatol* 2004;31:2433-8
144. Fang WH, Huang GS, Chang HF, Chen CY, Kang CY et al. Gender differences between WOMAC index scores, health related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis. *BMJ Open* 2015;5:e008542
145. Ferreira AH, Godoy PB, Oliveira NR, Diniz RA, Diniz RE et al. Investigation of depression, anxiety and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a comparative study. *rev bras reumatol.* 2015;55:434-438
146. Srikanth, Velandai K., et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2005;13(9):769-781.
147. Paradowski, Przemyslaw T., et al. Knee complaints vary with age and gender in the adult population. *Population-based reference data for the Knee injury*

- andOsteoarthritis Outcome Score (KOOS). BMC musculoskeletal disorders 2006;7(1): 38.
148. Barker, Karen, et al. Association between radiographic joint space narrowing, function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. Clinical rehabilitation 2004;18(7): 793-800.
 149. Szebenyi, Béla, et al. "Associations between pain, function, and radiographic features in osteoarthritis of the knee." Arthritis & Rheumatology 54.1 (2006): 230-235.
 150. Bedson, John, and Peter R. Croft. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. BMC musculoskeletal disorders 2008;9(1): 116.
 151. Ozcakir, Suheda, et al. Relationship between radiological severity and clinical and psychological factors in knee osteoarthritis. Clinical rheumatology 2011;30(12): 1521-1526.
 152. Oteo-Álvaro Á, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, Stern A, Villoria J et al. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. Pain Pract. 2015;15:618-26
 153. Hochman, J R. et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthritis and Cartilage 2011;19(6): 647-654.
 154. Roubille, Camille, et al. "The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study." Arthritis research & therapy 16.6 (2014): 507.
 155. Valdes, Ana M., et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014; 43(5): 588-592.
 156. Arendt-Nielsen L, Hoeck HC: Peripheral and central sensitisation in osteoarthritis: implications for treatment. Eur Musculoskelet Rev 2011;6:158–161

8. EKLER

EK.1. ETİK KURUL ONAYI

**T.C.**
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -1782
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 25 EYLÜL 2018 SALI
Toplantı No : 2018/23
Proje No : GO 18/914 (Değerlendirme Tarihi: 25.09.2018)
Karar No : GO 18/914-33

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşen AKINCI'nın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Savaş ÖZDEMİR'in uzmanlık tezi olan, GO 18/914 kayıt numaralı **"Diz Osteoartrit Hastalarında Ağrının Nöropatik Komponentinin Sıklığının Tespiti; Yaşam Kalitesi ve Fonksiyonel Durum ile İlişkisinin Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ekim 2018 – 01 Ekim 2019 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	10 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	İZİNLİ	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAKA	(Üye)	11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM	(Üye)	12. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZGÖLÜ	(Üye)	İZİNLİ	(Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL	(Üye)	13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Üye)	14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)
İZİNLİ		15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL	(Üye)	16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN	(Üye)
İZİNLİ		17. Av. Meltem ONURLU	(Üye)
9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU	(Üye)		

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için:

EK.2. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Ağrının nöropatik komponenti ve diz osteoartriti ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi 'Diz osteoartrit hastalarında ağrının nöropatik komponentinin sıklığının tespiti; yaşam kalitesi ve fonksiyonel durum ile ilişkisinin değerlendirilmesi' dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, ağrının nöropatik komponenti ve diz osteoartriti arasındaki olası ilişkiyi göstermek ve bu hastalara daha erken ve daha az zahmet ile tanısını koyabilecek durumları tanımlamaktır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalında gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Veri tabanı Hacettepe Üniversitesi bünyesinde Prof. Dr. Ayşen Akıncı sorumluluğunda oluşturulacak olup araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Veriler kodlanarak bilgisayara girilecek kimlik bilgileriniz saklı tutulacaktır. Ancak ilgili veriler çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Ayşen Akıncı tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Ayşen Akıncı’i 0312 309 4142 (iş) veya 0532-7399921 (cep) no’lu telefonlardan ve HÜTF Fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak

yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK.3. HASTA VERİ FORMU

Hasta Kodu:

Cinsiyet:

Yaş:

Eğitim Durumu:

Mesleği:

Boy:

Kilo:

BMI:

PainDETECT:

DN4:

K-L radyolojik evrelemesi

Sağ:

Sol:

VAS:

WOMAC osteoartrit indeksi:

SF-12 :

EK.4. VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Ağrı Őiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



**EK.5. WESTERN ONTARIO ve McMASTER ÜNİVERSİTELERİ
OSTEOARTRİT İNDEKSİ (WOMAC)**

**Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi
(WOMAC)**

Açıklama: Lütfen her kategoride belirtilen aktiviteler için ağrı / zorlanma derecenize 0 ile 4 arasında bir puan verin: 0 = Yok, 1 = Hafif, 2 = Orta, 3 = Şiddetli, 4 = Çok şiddetli

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

Ağrı	Düz zeminde yürümekle ağrı	0	1	2	3	4
	Merdiven inip çıkmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Gece yatakta ağrı	0	1	2	3	4
	Oturmak veya uzanmakla ağrı	0	1	2	3	4
	Ayakta durmakla ağrı	0	1	2	3	4
Sertlik	Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	0	1	2	3	4
	Gün içinde oturma, uzanma, istirahat sonrası sertlik	0	1	2	3	4
Fiziksel fonksiyon	Merdiven inme	0	1	2	3	4
	Merdiven çıkma	0	1	2	3	4
	Otururken ayağa kalkma	0	1	2	3	4
	Ayakta durma	0	1	2	3	4
	Yere eğilme (çömelme)	0	1	2	3	4
	Düz zemin üzerinde yürüme	0	1	2	3	4
	Arabaya inme-binme	0	1	2	3	4
	Alışveriş yapma	0	1	2	3	4
	Çorap giyme	0	1	2	3	4
	Çorap çıkartma	0	1	2	3	4
	Yataktan kalkma	0	1	2	3	4
	Yatakta uzanma	0	1	2	3	4
	Banyo küvetine girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Oturma	0	1	2	3	4
	Tuvalete girme-çıkma	0	1	2	3	4
	Ağır ev işleri	0	1	2	3	4
Hafif ev işleri	0	1	2	3	4	

Toplam puan: _____ / 96 = _____ %

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK.6. SHORT FORM 12 (SF-12)

SF-12 sağlık denetimi sağlığınız hakkındaki g6r6şlerinizi sorgulamaktadır. Bu test ile nasıl hissettiğiniz ve genel aktivitelerinizde ne kadar iyi olduğunuz hakkında bilgi sahibi olabilirsiniz.

Her sorunun yanıtını istenildiği gibi işaretleyiniz. Eğer sorunun cevabından emin değilseniz verebildiğiniz en iyi cevabı veriniz.

1- Genelde sağlık durumunuz nasıldır? (bir tanesini işaretleyiniz)

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Fena değil	Kötü
1	2	3	4	5

2- Aşağıdakiler gün içinde yapabileceğiniz aktivitelerden bazılarıdır. Bu aktiviteler sırasında sağlığınız sizi kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar? (her satırdan bir numarayı işaretleyiniz)

AKTİVİTELER	EVET çok kısıtlandı	EVET az kısıtlandı	HAYIR kısıtlanmadı
a- Masayı hareket ettirmek, elektrik süpürgesini itmek, bowling yada golf gibi orta dereceli aktiviteler	1	2	3
b- Merdivenin pek çok basamağını çıkmak	1	2	3

3- Geçen 4 hafta boyunca günlük aktiviteleriniz ya da işiniz sırasında fiziksel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? (her satırdan bir numarayı işaretleyiniz)

	EVET	HAYIR
a- İstediğinizden daha azını başarabilme	1	2
b- İşiniz yada diğer aktiviteleriniz sırasında gerekli performansı göstermekte zorlanma (örneğin daha fazla efor sarfetmek)	1	2

4- Geçen 4 hafta boyunca günlük aktiviteleriniz ya da işiniz sırasında duygusal problemleriniz nedeniyle aşağıdaki problemlerle karşılaştınız mı? (her satırdan bir numarayı işaretleyiniz)

	EVET	HAYIR
a- İsteddiğinizden daha azını başarabilme	1	2
b- İşiniz yada diğer aktiviteleriniz sırasında her zaman olduğunuz kadar dikkatli olamama	1	2

5- Geçen 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (ev işleri ve ev dışındaki işleri kapsamak üzere) ne kadar aksattı? (bir tanesini işaretleyiniz)

Hiç	Çok az	Orta derecede	Fazla	Oldukça fazla
1	2	3	4	5

6- Aşağıdaki sorular sizin geçen 4 hafta boyunca nasıl hissettiğiniz hakkındadır. Her soru için hissettiğinize en yakın sıklığı işaretleyiniz. Geçen 4 hafta boyunca ne kadar sıklıkla; (Her satırdan bir numara işaretleyiniz)

	Tüm hafta	Çoğu zaman	Sıklıkla	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
a- Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
b- Kendinizi enerjik hissettiniz?	1	2	3	4	5	6
c- Kendinizi hiçbir şeyin sizi mutlu edemeyeceği kadar kederli hissettiniz ?	1	2	3	4	5	6

7- Geçen 4 hafta boyunca ne kadar sıklıkla sosyal aktiviteleriniz (arkadaşlarınızı ziyaret etmek gibi) fiziksel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz nedeniyle engellendi? (Bir tanesini işaretleyiniz)

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Nadiren	Hiç
1	2	3	4	5

Teşekkürler...

EK.7. DN4 NÖROPATİK AĞRI ANKETİ

Bu anket hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olup olmadığının anlaşılmasında size yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Bu anket yaklaşık 1 dakikanızı alacaktır.!

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her bir maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz:

HASTA İLE GÖRÜŞME

Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

- | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. Yanma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 2. Ağrılı soğuk hissi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 3. Elektrik çarpması | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

- | | | |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 4. Karıncalanma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 5. İğnelenme | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 6. Hissizlik | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 7. Kaşınma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

HASTANIN MUAYENESİ

Soru 3. Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

- | | | |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 8. Dokunma hipoestezisi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 9. İğne hipoestezisi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?

- | | | |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 10. Fırçalama | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|

Hastanın puanı:/10

Sonuç: "Evet" işaretlerinizin toplamı 4 ve üzerinde ise hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olma olasılığı çok yüksektir.!

EK.8. PAİNDETECT NÖROPATİK AĞRI ANKETİ

painDETECT™
AĞRI SORU FORMU

Tarih: _____ Hastanın: _____ Soyadı: _____ Adı: _____

Şu anda ağrınızı nasıl değerlendirirsiniz?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

hiç ağrı yok aşırı ağrı

Son 4 hafta boyunca en şiddetli ağrınızın şiddeti ne kadardı?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

hiç ağrı yok aşırı ağrı

Son 4 hafta boyunca ağrınızın ortalama şiddeti ne kadardı?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

hiç ağrı yok aşırı ağrı

Ağrınızın seyri en iyi şekilde gösteren resmi işaretleyiniz:

Hafif dalgalanmaları olan devamlı ağrı

Ağrı nöbetleri eşliğinde devamlı ağrı

Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrısız

Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrılı

Lütfen ağrınızın olduğu **asıl bölgeyi** işaretleyiniz.

Ağrınız vücudunuzun başka bölgelerine yayılıyor mu? evet hayır

Evet ise, lütfen ağrının yayıldığı yönü gösteren bir ok çizin.

İşaretlediğiniz bölgedeki yanma hissinden (ısırgan otu dalamış gibi) şikayetiniz var mı?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

Ağrıyan bölgenizde karıncalanma ya da iğne batması (karıncalanma ya da elektriğin titretmesi gibi) bir his var mı?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

Bu bölgede hafif dokunmalarla (örneğin giysi ya da battaniye değince) ağrı oluyor mu?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

Ağrıyan bölgenizde, elektrik çarpması gibi ani ağrı nöbetleriniz oluyor mu?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

Bu bölge soğuğa ya da sığağa maruz kaldığında (örneğin banyo suyu) sıklıkla ağrı oluyor mu?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

İşaretlediğiniz bölgede his kaybından şikayetiniz oluyor mu?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

Bu bölgeye, örneğin parmakla hafif bastırma ile ağrı tetikleniyor mu?

hiç zor farkedilir hafif orta şiddetli çok şiddetli

(Doktor tarafından doldurulacak)

hiç	zor farkedilir	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

Toplam puan **35 üzerinden**

Tarih: _____ Hastanın: Soyadı: _____ Adı: _____

Lütfen ağrı soru formundaki toplam puanı buraya aktarın:

Toplam puan

Lütfen bir önceki sayfada, ağrınızın seyri ve yayılması ile ilgili aşağıdaki sorulara verdiğiniz cevapların puanlarını toplayın. Sonra bunu toplam puana ekleyerek sonuç puanını elde edin:



Hafif dalgalanmaları olan devamlı ağrı işaretliyse:

0

ya da



Ağrı nöbetleri eşliğinde devamlı ağrı işaretliyse:

-1

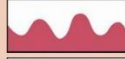
ya da



Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrısız işaretliyse:

+1

ya da



Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağırlı işaretliyse:

+1



Yayılan ağrı? Evet ise:

+2

Sonuç puanı

Tarama Sonucu

bir sinir kökenli ağrı bileşeninin varlığı



Herhangi bir sinir kökenli ağrı bileşeni olması pek muhtemel değil (<%15)

Sonuç tartışmalı olsa da bir sinir kökenli ağrı bileşeni var olabilir

Muhtemelen bir sinir kökenli ağrı bileşeni var (>% 90)