

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AĞRILI DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA SANTRAL
SENSİTİZASYON: MEKANİK BASINÇ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hamide Özge ÇİZMECİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Safiye TUNCER

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AĞRILI DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA SANTRAL
SENSİTİZASYON: MEKANİK BASINÇ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hamide Özge ÇİZMECİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Safiye TUNCER

ANKARA
2019

KABUL ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

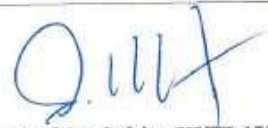
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : DR.HAMİDE ÖZGE ÇİZMECİ	Sınav tarihi: 09.05.2019
Anabilim/Bilim Dalı : FTR ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı : PROF.DR.SAFİYE TUNCER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Ağrılı Diz Osteoartriti olan Hastalarda Santral Sensitizasyon:Mekanik Basınç ile Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

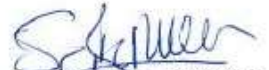


Prof.Dr.Şehim KUTLAY
Jüri Başkanı

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof.Dr.MÜFİT AKYÜZ
Jüri Üyesi

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı


Prof.Dr.Safiye TUNCER
Jüri Üyesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Peyman Yalçın, Prof. Dr. Ayşe Adile Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı, Uzm. Dr. Aysun Genç, Uzm. Dr. Seçilay Güneş ve emekli olan değerli hocalarım Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin ve Prof. Dr. Gülay Dinçer'e teşekkür ederim.

Tezimin ve asistanlığımın her aşamasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanı hocam sayın Prof. Dr. Safiye Tuncer'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin istatistiksel yöntem seçimi ve değerlendirme aşamalarındaki desteklerinden dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Serhat Hayme'ye teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, bana her konuda destek olan sevgili asistan arkadaşlarıma, yandal uzmanlarıma, birlikte uyum içinde çalıştığımız klinik hemşire, fizyoterapist, sekreter ve personeline teşekkür ederim.

Rotasyonlarımda değerli bilgilerinden yararlandığım sayın hocalarıma ve uzmanlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatımdaki desteklerini yadsıyamayacağım, Ankara'daki ailemi oluşturan sevgili arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her koşulda hep yanımda olan, her zaman destekleyen ve yüreklendiren canım annem Şenay Çizmeci'ye, babam Hasan Çizmeci'ye ve kardeşim Mustafa Çizmeci'ye sonsuz teşekkürler.

Dr. Hamide Özge Çizmeci

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	iii
ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Osteoartrit	4
2.1.1. Osteoartrit Tanımı	4
2.1.2. Osteoartrit Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Osteoartrit Patogenezi	6
2.1.4. Osteoartrit Sınıflandırması ve Fenotipler	7
2.1.5. Osteoartrit Kliniği.....	10
2.1.5.1. Ağrı.....	11
2.1.5.1.1. Osteoartritte Ağrı Patofizyolojisi.....	12
2.1.5.2. Diğer Yakınmalar	15
2.1.5.3. Bulgular	16
2.2. Diz Osteoartriti.....	17
2.2.1. Diz Eklemi Anatomisi	17
2.2.2. Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi	19
2.2.3. Diz Osteoartriti Risk Faktörleri	20
2.2.4. Diz Osteoartriti Kliniği.....	22
2.2.5. Diz Osteoartriti Tanısı	23
2.2.5.1. Tanı Kriterleri.....	23
2.2.5.2. Laboratuvar Tetkikleri.....	24
2.2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri	24
2.2.5.3.1. Konvansiyonel Radyografiler	24
2.2.5.3.2. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	25
2.2.6. Diz Osteoartriti Tedavisi	26
2.2.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	26
2.2.6.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri	28

2.2.6.3.	Cerrahi Tedavi Yöntemleri	29
2.3.	Santral Sensitizasyon	29
2.3.1.	Santral Sensitizasyon Tanımı ve Patogenezi.....	29
2.3.2.	Santral Sensitizasyon Sendromları.....	32
2.3.3.	Kronik Eklem Ağrısı ve Santral Sensitizasyon	33
2.3.4.	Santral Sensitizasyon Tanı Yöntemleri.....	33
2.3.4.1.	Klinik Bulgular.....	33
2.3.4.2.	Kantitatif Duyu Testleri	35
2.3.4.3.	Elektrofizyolojik Yöntemler.....	37
2.3.4.4.	Görüntüleme Yöntemleri.....	37
2.3.4.5.	Genetik Tanı	38
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1.	Hastaların Seçimi	39
3.2.	Demografik ve Klinik Değerlendirme	41
3.3.	Ağrı ve Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi.....	41
3.4.	Radyografik Değerlendirme.....	42
3.5.	Santral Sensitizasyonun Değerlendirilmesi	42
3.6.	Kronik Ağrıyla İlişkili Klinik Tabloların Değerlendirilmesi	43
3.7.	İstatistiksel Analiz	44
4.	BULGULAR.....	46
5.	TARTIŞMA.....	58
6.	SONUÇLAR.....	67
	ÖZET	68
	SUMMARY	70
	KAYNAKLAR	72
	EKLER	87
	EK-1. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ...	87
	EK-2. Ağrı Katastrofizasyon Skalası	88
	EK-3. Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası.....	89
	EK-4. Beck Depresyon Envanteri.....	90
	EK-5. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi	93
	EK-6. Santral Sensitizasyon Ölçeği.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology)
AMPA	: α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit
BAE	: Basınç ağrı eşiği
BDI	: Beck depresyon envanteri (Beck depression inventory)
CPM	: Koşullu ağrı modülasyonu
CRP	: C- Reaktif protein
CSI	: Santral sensitizasyon envanteri (Central sensitization inventory)
CSP	: Kutanöz sessiz periyot
DAS 28	: Hastalık aktivite skoru 28 (Disease Activity Score 28)
DFNS	: Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain)
DM	: Diabetes mellitus
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
EEG	: Elektroensefalograf
EMG	: Elektromiyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği (The European League against Rheumatism)
FMS	: Fibromiyalji sendromu
GABA	: Gamma-aminobütirik asit
GAG	: Glikozaminoglikan
GCPS	: Derecelendirilmiş kronik ağrı skalası (Graded chronic pain scale)
HT	: Hipertansiyon
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for Study of Pain)
ISI	: Uykusuzluk şiddeti indeksi (Insomnia severity index)
KL	: Kellgren-Lawrence
kPa	: Kilopascal

MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Survey
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
NWR	: Nosiseptif çekilme/fleksiyon refleksi
OA	: Osteoartrit
OARSI	: Uluslararası Osteoartrit Araştırma Cemiyeti (Osteoarthritis Research Society International)
PAG	: Periaquaduktal gri madde
PCS	: Ağrı katastrofizasyon skalası (Pain catastrophizing scale)
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
QST	: Kantitatif duyu testi (Quantitative sensory testing)
RA	: Romatoid artrit
RVM	: Rostral ventral medulla
SS	: Santral sensitizasyon
TA	: Tibialis anterior kası
TIMP	: Metalloproteinazların doku inhibitörleri
TMB	: Temporomandibuler eklem bozuklukları
TS	: Temporal sumasyon
VAS	: Görsel analog skala (Visual analog scale)
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WOMAC	: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	ACR'a göre osteoartrit alttıpleri için sınıflandırma.....	8
Tablo 2.2.	Osteoartrit için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi.....	24
Tablo 4.1.	Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri	46
Tablo 4.2.	Grupların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları.....	49
Tablo 4.3.	Hastaların GCPS total skorlarına göre dağılımı	50
Tablo 4.4.	Osteoartrit grubunda değerlendirilen parametreler ile üç bölgede basınç ağrı eşiği değerleri arasındaki ilişki.....	54
Tablo 4.5.	Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan osteoartritli hastaların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları	56
Tablo 4.6.	Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan osteoartritli hastaların KL evresi açısından karşılaştırmaları.....	57
Tablo 4.7.	Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan osteoartritli hastaların GCPS total skoru açısından karşılaştırmaları	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Osteoartritte ağrı karakter ve şiddetinin zaman içindeki değişimi	12
Şekil 2.2. Osteoartrit ve ağrı gelişiminde etkili faktörler	14
Şekil 2.3. Diz eklemi	19
Şekil 2.4. Santral sensitizasyon patogenezinin şematik gösterimi	30
Şekil 2.5. Santral sensitizasyonda uyaran yoğunluğu-ağrı eğrisinde kayma	32
Şekil 2.6. Algometre	36
Şekil 4.1. Grupların diz basınç ağrı eşiği açısından karşılaştırılması	51
Şekil 4.2. Grupların m.tibialis anterior basınç ağrı eşiği açısından karşılaştırılması. 52	
Şekil 4.3. Grupların önkol basınç ağrı eşiği açısından karşılaştırılması.....	52
Şekil 4.4. Osteoartrit ve RA gruplarında üç bölgede basınç hiperaljezisi sıklıkları..	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağı, subkondral kemik, sinovyal membran, eklem kapsülü gibi tüm eklem yapılarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Tipik olarak diz, el, kalça, vertebra eklemlerini etkiler. Klinik olarak en sık etkilenen ve disabiliteye neden olan eklem ise dizdir. OA sıklığı yaşla birlikte artar. OA insidansı, dünya nüfusunun yaşlanması ve obezite sıklığının artmasına paralel olarak artmaktadır (1). OA özellikle ileri yaşlarda ağrının ve disabilitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm dünyada en sık eklem hastalığı olan osteoartritin sağlık sistemi ve ekonomi üzerindeki yükü oldukça yüksektir.

Osteoartritin klinik, fizyolojik, anatomik ve moleküler düzeylerde heterojen özellikler gösteren bir hastalık olduğu ve hastalarda birbirinden farklı klinik tablolar gelişebileceği bilinmektedir. OA, bu farklı klinik tabloların özelliklerine göre altkümelere (fenotiplere) ayrılabilir. Eklem tutulumunun yaygınlığı, radyografik bulgulara yakınmaların eşlik edip etmemesi, süreci başlatan belli bir etkenin varlığı, tamir cevabının yeni kemik yapımı şeklinde olup olmaması gibi özelliklere göre bazı OA altkümelerinden söz edilmektedir. Tanımlanan fenotiplerin aşikâr etiyolojik, klinik ve terapötik özellikler göstermesi beklenir. Sayılan fenotipler tam olarak bu gerekleri karşılamasa da bunlar üzerindeki tartışmalar sürmektedir (2). Gelecekte fenotiplerin daha iyi tanımlanması ve özgül tedavilerin uygulanması ile OA tedavisinde daha başarılı olunması beklenmektedir.

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. Ayrıca yaş, cinsiyet, psikolojik, genetik, hormonal faktörler de ağrı algılanmasını ve dışavurumunu etkiler (3, 4).

OA ağrısında etkili lokal faktörler inflamasyon, sinovit, efüzyon, sinoviyal kalınlaşma, kemik içi basınç artışı, subkondral iskemi, kapsüler gerginlik, ligaman zorlanması, sekonder periartiküler patolojiler (bursit, tendinit vb.) olarak sıralanabilir. Radyolojik bulgularla ağrının korele olmayışı, eklem replasmanı sonrası devam eden ağrı (5), OA ağrı patogenezinde sensitizasyon mekanizmalarının etkisini gündeme getirmiştir. Bir dokuda hasara uğrayan ve inflamasyona katılan hücreler çeşitli nörotransmitterler salgılar. Sonuçta nosiseptif eşik düşer, uyarılara daha şiddetli bir yanıt verilir. Bu periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesinin ise santral sensitizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for Study of Pain- IASP) tarafından santral sensitizasyon (SS), santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değer altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıtlılığı olarak tanımlanmıştır (6). SS'da spinal kordda sensitizasyon, ağrı fasilasyon yollarında artmış aktivite, inhibitör yolların aktivitesinde azalma, ağrı nöromatriksinde aşırı aktivite, anterior singulat kortekste nöronal sinapslarda uzun dönem potensiasyon gibi çeşitli mekanizmalar rol oynar (7). SS ile yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuya ek olarak, komşu ve hatta uzak yerleşimli normal dokularda da uyarılara cevap artar, spinal kordun algılama alanı genişler ve somatosensöryel kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artar. Sonuç olarak ağrı şiddeti artar, ağrı alanı genişler, ağrılı uyarının şiddeti ve süresi uzar, ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşer (8). Bu değişiklikler kliniğe allodini, hiperaljezi, duyuusal artetkiler olarak yansır (9).

Santral sensitizasyon; iğne ile uyarılmış potansiyeller, nosiseptif çekilme refleksi gibi elektrofizyolojik yöntemler; fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntüme yöntemleri; kantitatif duyu testi (Quantitative sensory testing- QST), anketler gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Henüz ideal yöntem belirlenmemiştir. Kantitatif duyu testi, kontrol edilen şiddette ağrılı ve ağrısız dış uyarılara kişinin cevabını gösteren psikofiziksel bir yöntemdir. Basınç, elektrik, sıcaklık, vibrasyon gibi farklı dış uyarılar kullanılabilir, somatosensöryel bozukluk bir modalitede görülürken diğerlerinde görülmeyebilir (10). Basınç ağrı eşiği ölçümü yüksek tekrarlanabilirliği

ile stabil bir parametre olarak bulunmuş ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak belirlenmiştir (11).

Diz OA'lı hastalarda bu yöntemler ile yapılmış çalışmalar bulunsa da göreceli olarak yeni bir konsept olan osteoartritte santral sensitizasyon hakkında, OA ağrısında üstlendiği rol, klinik olarak tanınmasında kullanılabilecek özellikler, tedavi yaklaşımları konularında kanıt oluşturmak için veriler henüz yetersizdir. İyi metodolojiye sahip yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada ağrılı diz OA'lı hastaların basınç ağrı eşikleri, romatoid artritli hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılarak, diz OA'lı hastalarda santral sensitizasyon varlığının araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak demografik özellikler, fonksiyonel durum, yapısal hasar, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu, depresyon gibi kronik ağrı ve SS ile ilişkili olabilecek özelliklerin BAE ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Böylece santral sensitizasyonlu OA bir fenotip olabilir mi, bu fenotiple hangi klinik özellikler ilişkili olabilir sorularına cevap aranmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoartrit

2.1.1. Osteoartrit Tanımı

Osteoartrit terimi, Yunanca kemik (osteo), eklem (artro), inflamasyon (itis) kelimelerinin birleşiminden oluşmuştur. OA ilk insanlarda dahi saptanmışsa da 1859'da Garrod'a kadar romatoid artrit (RA) gibi diğer artrit tiplerinden ayrı bir hastalık olarak tanımlanmamıştır. Hastalık 1888'de Dr. John Kent Spender tarafından ilk kez osteoartrit olarak isimlendirilmiştir; ancak Spender bu terminolojiyi başka romatolojik durumlar için de kullanmıştır. İlk radyografik tanımlama 1904 yılında “hipertrofik artrit” terimini kullanan Goldwaite tarafından yapılmış, böylece osteoartritin romatoid artrit'ten ayrımı yapılmıştır (12).

Osteoartrit eklem kıkırdığı, subkondral kemik, sinovyal membran, eklem kapsülü gibi tüm eklem yapılarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA patofizyolojisinde önceleri düşünüldüğü şekilde yalnızca kıkırdak harabiyeti değil subkondral kemik, sinovyum, ligamanlar, tendonlar, menisküsler, kaslar ve sinir dokuları da rol oynar. OA klinik, patolojik, radyolojik olarak tanımlanabilir. Patolojik olarak kartilajda incelme ve fibrilasyon, subkondral kemikte değişiklikler, osteofitler, sinovyal zarda düşük dereceli inflamasyon izlenir. Radyolojik olarak eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, osteofitler, subkondral kistler görülür. Bu eklem yetmezliği tablosu kliniğe kullanmakla belirginleşen ağrı, inaktivite sonrası tutukluk, kemik genişlemesi ve hassasiyet, sinovyal hipertrofi, efüzyon, eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve eklem fonksiyonunda azalma olarak yansır (13). OA klinik tablosu heterojendir; başlama yaşı, eklem tutulumunun dağılımı, ilerleme hızı ve prognozu kişiden kişiye ve eklemden ekleme farklılıklar gösterir. OA her eklemi tutabilirse de tipik olarak diz, el, kalça ve omurgayı etkiler.

Tüm dünyada en sık görülen eklem hastalığı olan OA, özellikle ileri yaşlarda ağrının ve disabilitenin önde gelen nedenlerinden biridir.

2.1.2. Osteoartrit Epidemiyolojisi

Osteoartrit tüm dünyada en sık görülen eklem hastalığıdır. Sıklığı yaşla birlikte artar. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; tüm dünyada 60 yaş üzerindeki erkeklerin %9,6'sı, kadınların ise %18'i OA yakınma ve bulguları göstermekte, osteoartriti olanların %80'inin fiziksel aktiviteleri kısıtlanmakta, %25'i temel günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememektedir (14).

OA prevalansı OA'nın klinik veya radyolojik olarak tanımlanmasına, tutulan ekleme göre farklılıklar gösterebilir.

Radyografik kriterlere göre değerlendirildiğinde 45-65 yaş arası kişilerde %30; 65 yaş üstü kişilerde %50; 80 yaş üzerinde ise %80'den fazla sıklıkta OA tanımlansa da, çoğu asemptomatiktir. Genel olarak 45-55 yaş arasında kadın ve erkeklerde eşit oranda görülürken, 55 yaş üzerinde kadınlarda daha siktir (1).

İzmir'de 2013 yılında yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü bireylerde semptomatik diz, el ve kalça OA prevalansı sırasıyla %20,9, %2,8 ve %1 olarak bildirilmiştir. Semptomatik diz ve el OA kadınlarda daha sık iken, kalça OA için cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmamıştır (15).

Batı ülkelerinde önümüzdeki 20 yılda OA prevalansındaki artışın %40 civarında olacağı ve OA'nın disabilitenin dördüncü en sık nedeni haline geleceği öngörülmektedir (16).

2.1.3. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartrit etyopatogenezi tam bilinmemekle birlikte, çeşitli genetik, çevresel, metabolik, biyomekanik faktörlerin patogeneze katkı sağladığı multifaktöryel bir hastalıktır. Heterojen bir hastalık olan OA'nın başlaması ve ilerlemesinde birçok farklı neden rol oynayabilir. OA'da ilk patolojik değişikliklerin eklem kıkırdağında veya subkondral kemikte başladığını ileri süren iki farklı görüş olsa da en çok kabul gören görüş OA'nın eklem kıkırdağından başladığı yönündedir.

Eklem kıkırdağı, eklem hareketi için gerekli kayganlığı ve dayanıklılığı sağlayan özel bir dokudur. Avasküler, anöral ve alenfatik yapıdadır. Yaklaşık %98'i ekstraselüler matriksten oluşur. Matriks içinde homeostasisden sorumlu, kıkırdaktaki tek canlı yapı olan kondrositler bulunur. Kondrositler büyüme faktörleri, sitokinler, matriks kompozisyonu, mekanik yükler, hidrostatik basınç değişiklikleri gibi faktörlere duyarlıdır, matriks anabolizma ve katabolizmasının temel düzenleyicisidir (17). Ekstraselüler matriksin %65-80'i sudur. Geri kalan kısmın büyük çoğunluğu kollajen ve proteoglikanlar, diğer kısımlar ise lipit, fosfolipit, protein ve glikoproteinden oluşur. Kıkırdağın kuru ağırlığının %60'ını kollajenler, %25-35'ini proteoglikanlar, %15-20'sini nonkollajen proteinler ve glikoproteinler oluşturur. Eklem kıkırdağının temel kollajeni tip II olup, az miktarda tip IV, IX, X, XI kollajenler de bulunur. Kollajen ağı tensil kuvvetlere direncin esas sorumlusudur. Proteoglikanlar bir veya birden fazla glikozaminoglikan (GAG) zincirlerden oluşan kompleks proteinlerdir. Kıkırdak GAG'ları hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Temel proteoglikan agrekan olup, daha az miktarda dekorin, biglikan gibi küçük monomerler bulunur. Proteoglikanlar hidrofildir ve kompresyon kuvvetlerine dirençten sorumludur (18, 19).

Fizyolojik koşullarda eklem kıkırdağındaki matriks moleküllerinin yıkım ve yapımı arasında bir denge mevcuttur. Bu denge kondrositlerin kimyasal ve mekanik çevrelerine cevabı ile olur. İnsülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF I ve II), fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), interlökin (IL)- 1, 6, 8, kemik morfojenik proteinler (BMP) kıkırdak metabolizması üzerine etkili faktörlerin bir kısmıdır. Kıkırdak matriksi oluşturan yapılar kondrositler tarafından

sentezlenir. Kıkırdak yıkımı da kondrositlerden salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve katepsinler ile olur. Bu enzimler yine kondrositlerden salgılanan metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilirler.

Kıkırdak metabolizmasındaki dengenin yıkım lehine bozulması ve kaliteli matriks sentezi için kondrositlerin yetersiz kalması sonucu OA gelişir. OA’da başlangıçta kondrositler artmış oranda kıkırdak matriks molekülleri ve MMP sentezler. Başlangıçta yapım faaliyetleri artmış olsa da sentezlenen kollajen, proteoglikan ve hyalüronik asitler normal fonksiyonel özelliklere sahip değildir. Süreç ilerledikçe matriks yapım faaliyetleri azalır. Tip II ve III kollajen, agrekan, TIMP’te azalma, tip VI ve X kollajende, MMP-1, 3, 9, 13’te artış görülür. Histopatolojik olarak önce kıkırdakta ödem ve mikroçatlaklar gelişir. Sonra mikroçatlaklar fissürler şeklinde derinleşir ve sonuçta erozyonlar oluşur. Kıkırdak kaybı nedeniyle subkondral kemiğe binen mekanik yük artar ve subkondral trabeküler kemikte hacim artışı olur. Kıkırdak parçalarının eklem içine düşmesi sinovyal inflamasyona neden olur (18).

Mekanik olarak ise, aralıklı yüklenme matriks yapımını arttırırken sabit yüklenme azaltır (20). Böylece düşük yoğunluktaki aktiviteler eklemi OA’ya karşı korurken, kilo, ağır fiziksel aktivite, instabilite OA riskini arttırır. Özellikle kuadriseps olmak üzere kas güçsüzlüğü ve propriyosepsiyon kaybı da eklem stabilitesi ve yük dağılım dengesi üzerindeki etkileri ile OA patogeneze katkıda bulunurlar (21, 22).

2.1.4. Osteoartrit Sınıflandırması ve Fenotipler

Amerikan Romatoloji Birliği (American Collage of Rheumatology- ACR)’ne göre OA primer (idiopatik) ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer OA en sık görülen tiptir, tanımlanmış bir nedeni yoktur. Sekonder OA’da tanımlanmış altta yatan neden mevcuttur, fakat patolojik olarak primer OA’dan ayırt edilemez. ACR kriterlerine göre OA sınıflaması tabloda görülmektedir (23).

Tablo 2.1. ACR’a göre osteoartrit alttipleri için sınıflandırma

1. İdiopatik	2. Sekonder
A- Lokalize 1. Eller: Örn. Heberden ve Bouchard nodülleri (nodüler), eroziv interfalangeal artrit (non-nodüler), skafometakarpal, skafotrapezial 2. Ayaklar: Örn. halluks valgus, halluks rigidus, kontrakte ayak parmakları (çekiç parmak), talonaviküler 3. Diz a) Medial kompartman b) Lateral kompartman c) Patellofemoral kompartman (örn. kondromalazi) 4. Kalça: a) Eksentrik (superior) b) Konsantrik (aksiyel ve medial) c) Diffüz (koksa senilis) 5. Omurga (Özellikle servikal ve lomber) a) Apofizeal eklemler b) İntervertebral (disk) c) Spondilozis (osteofitler) d) Ligamentöz [hiperostozis (Forestier hastalığı veya DISH)] 6. Diğer tek bölgeler: örn. omuz, temporomandibuler, sakroiliak, ayak bileği, el bileği, akromiyoklaviküler. B- Yaygın (Jeneralize) 1. Küçük (periferik) ve omurga 2. Geniş (santral) ve omurga 3. Karma (periferik ve santral) ve omurga	A- Posttravmatik B- Konjenital veya gelişimsel hastalıklar 1. Lokalize a) Kalça hastalıkları: Örn. Legg-Calve-Perthes, konjenital kalça displazisi, femur başı epifiz kayması, sıg asetabulum b) Mekanik ve lokal faktörler: Örn. obezite (?), eşit olmayan alt ekstremité uzunluğu, aşırı valgus/varus deformitesi, hipermobilité sendromu, skolyoz 2. Jeneralize a) Kemik displazisi: Örn. epifizyal displazi, spondiloapofizyal displazi b) Metabolik hastalıklar: Örn. Hemokromatozis, Okronozis, Gaucher hastalığı, hemoglobinoopatiler, Ehlers-Danlos hastalığı. C- Kalsiyum depolanma hastalığı 1. Kalsiyum pirofosfat depolanma hastalığı 2. Apatit artropati 3. Destruktif artropati (omuz, diz) D- Diğer kemik ve eklem hastalıkları: Örn. avasküler nekroz, romatoid artrit, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis, osteokondrit E- Diğer hastalıklar 1. Endokrin hastalıklar: örn. Diabetes Mellitus, akromegali, hipotiroidi, hiperparatiroidi 2. Nöropatik artropati (Charcot eklemleri) 3. Sınıflandırılmamış: Örn. Soğuk ısırgı, Kashin-Beck hastalığı, vurgun

Osteoartritin klinik, fizyolojik, anatomik ve moleküler düzeylerde heterojen özellikler gösteren bir hastalık olduğu ve hastalarda birbirinden farklı klinik tablolar gelişebileceği bilinmektedir. OA, bu farklı klinik tabloların özelliklerine göre alt-kümelere (fenotiplere) ayrılabilir. Eklem tutulumunun yaygınlığına (lokalize-jeneralize), tamir cevabının yeni kemik yapımı şeklinde olup olmamasına (hipertrofik- atrofik), yakınmaların yeni başlayan sürece veya var olan sürecin ilerlemesine bağlı olmasına (insidan- progresif) ve benzeri özelliklere göre bazı altkümelerden söz edilmektedir.

Lokelize (tek eklem/ ekleme özgü) - jeneralize (yaygın) tutulumlu OA:

Tutulan eklem sayısına göre yapılan bu sınıflama OA'da çok kabul görmüş olan bir sınıflamadır. Jeneralize OA, en az üç eklem veya interfalangeal eklemler gibi bir eklem grubunda tutulum olması durumunu tanımlamaktadır. Lokalize- jeneralize terimleri ACR sınıflandırmasında da yer almaktadır. Genetik çalışmalar, yaygın ve ekleme özgü OA alt-kümelerinin geçerliliğini desteklemektedir (24).

Hipertrofik - Atrofik OA:

Kemiğin tamir cevabının özelliklerine göre OA hipertrofik- atrofik olarak sınıflandırılabilir. Hipertrofik alt kümede geniş osteofitler, yaygın subkondral kemik sklerozu; atrofik olanda ise subkondral kemiğin destrüksiyonu ve hacim kaybı izlenir. Kemik doku ile ilgili bu patolojik özelliklerin kalça OA'nın prognozunu belirlemede değerli olduğu gösterilmiştir (25). Kemik değişiklikleri yakınmalarla da ilişkili olabilmektedir. Diz OA'da MRG ile saptanan kemik iliği lezyonlarının diz ağrısı ve ilerleyici kıkırdak kaybı ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (26). Yine diz OA'da büyük osteofitleri olan eklemden ağır kıkırdak hasarı riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir (27). Bu veriler göz önüne alındığında atrofik veya hipertrofik tipte kemik cevabına göre fenotip tanımlanması prognostik yönden anlamlı olarak görülmektedir.

Semptomatik – Radyografik OA:

Konvansiyonel radyografik değerlendirme OA için ilk tercih edilecek tetkik olarak görülmektedir ve uzun süre altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Ancak OA radyografik bulguları ile semptomlar arasında tam uyum olmadığı da bilinmektedir (28). OA'ya ait radyografik değişiklikleri olan bazı kişilerde OA yakınmaları olmayabileceği gibi, OA düşündüren yakınmaları olan kişilerde de radyografik bulgu saptanmayabilir. Semptomatik OA, radyografik olarak saptanan OA bulgularına, ağrı ve tutukluk gibi yakınmaların eşlik etmesi olarak tanımlanmaktadır. Sinovyum, menisküs, kemik iliği lezyonu ve ligamanlar gibi ağrı kaynağı olabilecek dokulardaki patolojik bulguların konvansiyonel radyografilerle saptanamaması bu klinik – radyografik uyumsuzluk durumunun nedenlerinden biri olabilir (29). Bu dokulara ait bulgular MRG ile saptanabilir, ancak MRG henüz OA tanısında yaygın olarak kullanılmamaktadır. Santral sensitizasyon varlığı da bu uyumsuzluğun nedenlerinden biri olarak

görülmektedir (30). Diğer yandan, bir eklemden radyografik OA bulguları saptansa bile yakınmaların mutlaka OA ile bağlantılı olmayabileceği de akılda tutulmalıdır.

Yeni gelişen (İnsidan) - İlerleyen (Progresif) OA: OA'lı hastalar klinik olarak, yakınmaları yeni başlamış olan hasta (insidan) veya daha önce var olan yakınmaları ilerleyici seyir gösteren (progresif) hasta olarak değerlendirilebilir. OA klinik tablosunun dönemlerinin tanımlayıcı özellikleri çok belirgin olmadığından başlangıç ve ilerleyici seyir gösterdiği dönemler birbirinden kesin sınırlarla ayıramamaktadır.

Heterojen bir hastalık olan OA'nın etyolojik nedenler, yapısal değişiklikler, ağrı tipi, eklem fonksiyonları, gelişen disabilite gibi farklı boyutlarına göre fenotiplere ayrılabilmesi düşünülmektedir. Tanımlanan fenotiplerin epidemiyolojik çalışmalarda kullanılması ve klinikte hasta bakımında anlamlı olabilmesi için osteoartritin etyolojisini, hastalığı geliştiren biyolojik mekanizmaları, hastalığın önlenmesi için başvurulacak stratejileri, tedaviye cevabı ayırt edici olması beklenmektedir (31). Sayılan fenotipler tam olarak bu gerekleri karşılamasa da bunlar üzerindeki tartışmalar sürmektedir. Yeni geliştirilen ileri görüntüleme teknikleri; kırık, kemik ve diğer eklem dokularının moleküler biyolojisi ve biyokimyası ile ilgili yeni bilgiler eşliğinde daha geçerli altkümelerin tanımlanması beklenmektedir.

OA fenotiplerinin belirlenmesinde hakkında en çok çalışma yapılmış olan eklem dizdir. Diz OA'nın fenotiplerinin belirlenmesinde ağrı sensitizasyonu, psikolojik distres, radyografik şiddet, vücut kitle indeksi, kas gücü, inflamasyon ve başta metabolik sendrom olmak üzere komorbiditelerin; ayrıca cinsiyet, obezite, metabolik bozukluklar, kırık hasarının paterni, inflamasyon gibi hasta ve hastalıkla ilişkili özelliklerin göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir (32). Metabolik sendroma eşlik eden OA'nın ayrı bir fenotip olduğunu ve OA'nın metabolik sendromun beşinci bileşeni olarak kabul edilebileceğini öne süren yazarlar mevcuttur (33).

2.1.5. Osteoartrit Kliniği

Günümüzde OA, yalnızca dejeneratif bir artrit olarak değil; dinamik biyomekanik, biyokimyasal ve hücresel işlemlerin dahil olduğu, tüm eklem

etkilendiği, dolayısıyla bir organ olarak eklemin yetmezliği olarak değerlendirilmektedir (34).

OA'da genellikle yavaş ilerleyen, kronik bir süreç söz konusudur. Dönem dönem alevlenmeler izlenebilir. Tutulum genellikle bilateral olsa da bir taraf diğerinden daha semptomatik olma eğilimindedir. Semptomatik taraf zamanla değişebilir. Tek eklem veya yaygın tutulum görülebilir. Romatoid artrit (RA) gibi sistemik inflamatuvar artritlerin aksine OA'da ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar görülmez.

OA'da patolojik süreç, kişiye özgül sistemik etmenler ile tutulan eklem özgül biyomekanik etmenlerin birbirleri ile etkileşiminin sonucu olarak gelişir. Bu nedenle klinik tablo ve seyir kişiden kişiye ve eklemde eklem farklılık gösterebilir. Burada genel yakınma ve bulgular özetlenecektir.

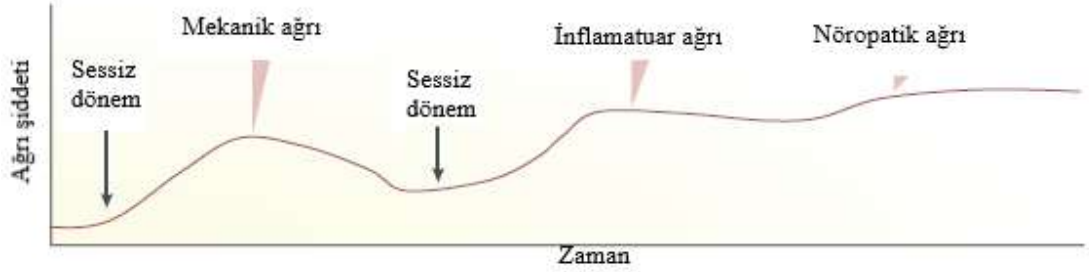
2.1.5.1. Ağrı

Ağrı, OA kliniğinin en temel özelliği ve OA'lı hastaların en sık doktora başvurma nedenidir. Ayrıca OA, en sık kronik ağrı nedenlerinden biridir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (International Association for the Study of Pain- IASP) tarafından ağrı “Mevcut veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyim” olarak tanımlanmıştır (6).

OA ağrısı mekanik karakterde olup eklemi kullanmakla ortaya çıkar veya şiddetlenir. İstirahat ve gece ağrısı daha az sıklıkta görülür ve hastalığın ileri dönemlerine ait bir klinik gösterge olarak kabul edilir. Diz ve kalça eklemlerinde günlük aktivitelere, yatış pozisyonuna bağlı hafif-orta şiddette gece ağrısı olabilir (35). OA ağrısı gün içinde, günden güne, haftadan haftaya değişkenlik gösterebilir. Hastalık seyrinde tamamen ağrısız dönemler olabildiği gibi, bir zorlanma ile ilişkili veya herhangi bir nedene bağlanamayan alevlenmeler de olabilir. Zamanla ağrı sürekli hale gelebilir, nöropatik özellikler kazanabilir. Hastalar ağrı ve tutuklukları ile hava

sıcaklığı, nem ve yağış gibi çevresel etkenler arasında ilişki tanımlayabilirler. Bu durumla ilgili çelişkili veriler mevcuttur (36).



Şekil 2.1. Osteoartritte ağrı karakter ve şiddetinin zaman içindeki değişimi (37)

OA'lı hastalar ağrının yerini tanımlamakta güçlük çekebilirler. Ağrı tutulan eklemde tamamında veya belirli anatomik bölgelerinde yerleşebilir. Tutulan eklemde distaline doğru yayılım gösterebilir. Önce tek tarafta iken zamanla diğer taraf eklemde de başlayabilir.

OA'da ağrı; uyku bozukluğu, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, günlük yaşam aktivitelerinde zorluk-kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir. Hastalarda ağrı ve klinik sonuçları değerlendirilmeli ve takip edilmelidir.

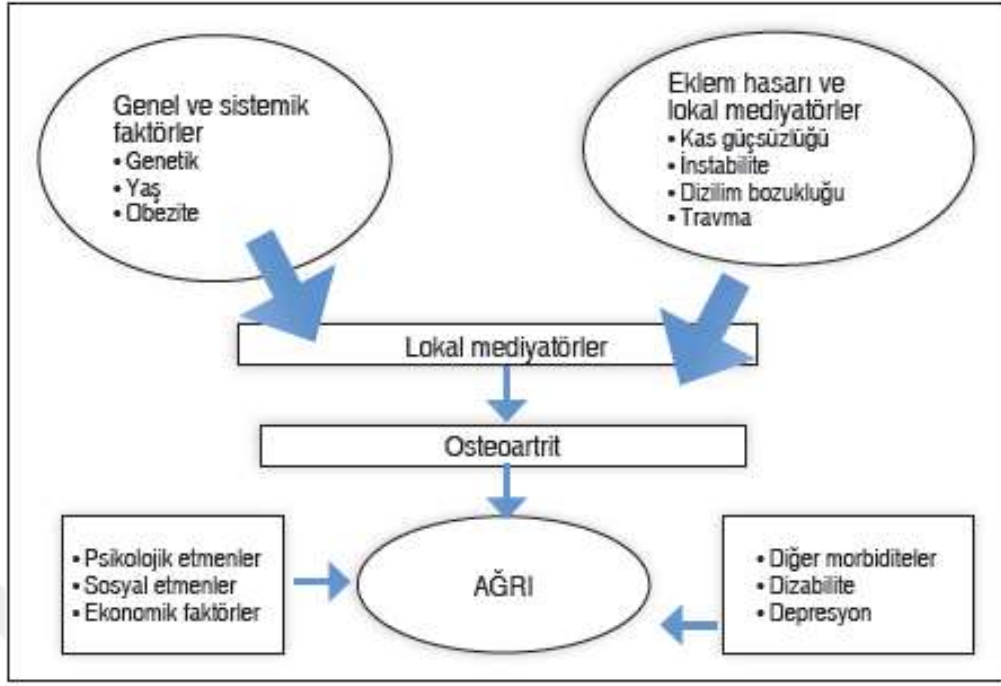
2.1.5.1.1. Osteoartritte Ağrı Patofizyolojisi

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 katkı sağlayabildiği bir ağrı olarak düşünülmektedir. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, duygudurumu, ağrı deneyimleri, sosyoekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, ağrı ile başa çıkma becerileri, genetik, hormonal faktörler de ağrı algılanmasını ve dışavurumunu etkiler. Örneğin yaşlı hastaların ağrı eşiği yüksek olmakla birlikte şiddetli ağrıya tahammülleri düşük olabilmekte, ağrının niteliği ve dağılımı beklenenden farklı özellikler gösterebilmektedir (38).

Eklem miyelinli ve miyelinsiz liflerden oluşan zengin bir inervasyona sahiptir. Diz eklemünde ağrıya duyarlı yapılar sinovyum, subkondral kemik, periost, eklem kapsülü, tendonlar, ligamanlar ve menisküslerin dış 1/3 kısmıdır. Eklem kıkırdığı ise anöral ve avasküler bir yapıdır.

Eklemde dört tip duyusal organ bulunur. Tip I ve II reseptörler kapsül, ligaman ve menisküslerde yerleşir, mekanoreseptördür, basınç ve traksiyona duyarlıdır. Tip III reseptörler ligaman yüzeyinde yerleşir, yüksek eşikli mekanoreseptördür, güçlü mekanik uyarılara, daha az düzeyde de termal uyarılara yanıt verir. Tip IV (polimodal) reseptörler ise en önemli gruptur. Kıkırdak hariç tüm eklem yapılarında bulunur. Normalde inaktif olup inflamasyon gibi patolojik durumlarda mekanik, termal ve kimyasal uyarılarla aktive olurlar. İlk üç tip miyelinli, tip IV ise miyelinsiz liflerden oluşmuştur. Tip III ve IV reseptörler eklem lezyonlarına bağlı ağrının algılanmasında görev alır (4). Eklemde ağrıya yol açan uyarılar bu reseptörler tarafından algılanır (transdüksiyon). Çoğunluğu miyelinsiz lifler (C lifleri ve sempatik lifler) olmak üzere miyelinli (A-delta lifleri) ve miyelinsiz lifler bu uyarıları üst merkezlere iletir (transmisyon), uyarılar spinal kord seviyesinde düzenlenir (modülasyon) ve üst merkezlere iletilerek bilinç düzeyine ulaşır (persepsiyon) (3).

OA'da periferde ağrı liflerini uyaran yapısal patolojilerin sinovyal zarda inflamasyon, subkondral kemikte basınç artışı ve iskemi, ligamanlar ve eklem kapsülünde gerilme, osteofit oluşumunda periost elevasyonu, kaslarda spazm, bursit, tendinit gibi bozukluklar olduğu düşünülmektedir (39). Ağrının karakteri kökeni konusundan ipucu verebilir. Örneğin eklem kenarlarındaki ağrı ve hassasiyet, kapsül ve ligaman geriliminden veya osteofit oluşumundan kaynaklanan periost ağrısını işaret ederken, egzersiz sonrası oluşan derin yerleşimli ağrı genellikle subkondral iskemi kaynaklıdır. İleri görüntüleme yöntemleri de yapısal hasar ile semptomlar arasındaki ilişkinin aydınlatılmasında önemli katkılar sağlamıştır. Örneğin MRG çalışmaları ağrı ile subkondral kemik değişiklikleri (kemik iliği lezyonları, kemik aşınması) ve sinovyal inflamasyon (sinovit ve effüzyonlar) arasında belirgin ilişki saptamıştır (40). Tüm bunlara rağmen OA'da ağrının kaynağını net olarak tanımlamak çoğunlukla mümkün değildir.



Şekil 2.2. Osteoartrit ve ağrı gelişiminde etkili faktörler (3)

Diğer kronik ağrılarda olduğu gibi OA'da da kronik ağrı sürecinde santral sinir sistemi önemli rol üstlenmektedir. Radyolojik bulgularla ağrının her zaman korele olmayışı, eklem replasmanı sonrası devam eden ağrı (5), OA ağrı patogenezinde sensitizasyon mekanizmalarının etkisini gündeme getirmiştir. Bir dokuda hasara uğrayan ve inflamasyona katılan hücreler çeşitli nörotransmitterler salgılar. Böylece nosiseptif eşik düşer, uyarılara daha şiddetli bir yanıt verilir. Bu periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesinin ise santral sensitizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Santral sensitizasyon ile yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuya ek olarak, komşu ve hatta uzak yerleşimli normal dokularda da uyarılara cevap artar, spinal kordun algılama alanı genişler ve somatosensoryel kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artar. Sonuç olarak ağrı şiddeti artar, ağrı alanı genişler, ağrılı uyarının şiddeti ve süresi uzar ve ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşer (8). Bu nedenle hastalar için yürümek, oturup kalkmak gibi aslında ağrısız olması gereken mekanik aktiviteler ağrılı hale gelebilmekte (allodini), eklem dokuları dışındaki dokularda da ağrı (sekonder hiperaljezi) hissedilebilmektedir.

2.1.5.2. Diğer Yakınmalar

Tutukluk: Sabah veya uzun süre oturmak gibi inaktivite periyotlarını takiben oluşan eklemi rahat ettiremememe hissi olarak tanımlanabilir. OA’da tutukluğun süresinin inflamatuvar artritlerdekinin aksine, 30 dakikadan kısa olması beklenir. OA’da tutukluk hissi yaygın olmayıp sadece tutulan eklemle ilişkilidir. Eklem tutukluğundan, eklem kapsülünün kalınlaşması ve sinovyal fibrozisin sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (41).

Şekil bozukluğu: Eklemi oluşturan kemiklerin genişlemesi, ellerde proksimal veya distal interfalangeal eklemlerde oluşan nodüller, subluksasyonlar, dizlerin varus veya valgus yönünde açılanması gibi değişiklikler, hastanın eklemlerinde şekil bozukluğu geliştiğinden yakınmasına yol açabilir. Hastalar eklemden şişlikten, dolgunluk hissinden yakınabilir.

Hareket kısıtlılığı: Tutulan eklemde hareket genişliğinde bir miktar kısıtlanma olabilir. Bu duruma ağrı, eklem kapsülünün kalınlaşması ve esnekliğini yitirmesi, eklem kenarlarında oluşan osteofitler ve kemiklerin genişlemesi gibi etmenler neden olabilmektedir.

Eklemde ses gelmesi: Hastalar hareket esnasında, tutulan eklemlerinde “gıcırdama” veya “sürtünme” sesi hissettiklerini veya “kütleme, çatlama” şeklinde duyulabilen bir ses geldiğini tanımlarlar.

Günlük iş ve uğraşlarda kısıtlanma: Hastalar eklemlerinde ağrı, tutukluk, hareket genişliğinde azalma gibi nedenlerle günlük iş ve uğraşlarında zorluk çektiklerinden yakınabilir. Örneğin diz ve kalça eklemlerinin tutulumunda oturup kalmak, yürümek, merdiven inip çıkmak gibi hareketlerde yavaşlama ve zorlanma gelişebilir. El eklemlerinin tutulumunda ise, kavrama gerektiren işler ağırlı ve kısıtlı hale gelebilir.

Eklem boşalması (güvensiz basma) hissi: Hastalar, özellikle diz eklemlerinde, üstüne basarken eklem boşalacakmış hissine kapıldıkları için güvenli basamadıklarından yakınır ve bir destek ihtiyacı hissettiklerini ifade edebilirler. Bu

durum, eklem çevresindeki kasların ağrıya bağlı refleks inhibisyonu veya güç kaybı ile ilişkili olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda düşmeye neden olabileceği için önemlidir.

Güçsüzlük: Hastalar eklemlerinin gücü olmadığından, tutulan eklemle göre kavrama veya basma gibi eylemlerde zorluk çektiklerinden yakınırırlar. Yaşlı hastalarda kas kütlesi ve propriyosepsiyon duyusunda gelişen kayıplar, ligamanların gevşemesi gibi etmenler bu yakınmayı artırabilir.

Yorgunluk: OA'lı hastalarda, üzerinde çok durulmayan ama günlük yaşam üzerinde olumsuz etkileri olan bir yakınmadır. Hastaların ağrı yakınması ile ilişkilendirdikleri enerji kaybı ve bitkinlik hissi, klinik tabloya eşlik edebilir (42).

Endişe: Eklem yakınmalarına eşlik eden kronik ağrı çekmenin neden olduğu olumsuz duygular, gelecek endişesi ve bir başkasının bakımına muhtaç olma korkusu, ağrı başta olmak üzere diğer yakınmalar üzerinde olumsuz etki oluşturabilir (43).

2.1.5.3. Bulgular

Hassasiyet: Eklemi oluşturan kemik yapılarda ve çevre yumuşak dokularda palpasyonla hassasiyet saptanabilir.

Şişlik: Tutulan eklemde kemik genişlemesine bağlı kabalaşma veya OA tablosuna eşlik eden sinovyal inflamasyona bağlı şişlik olabilir. Efüzyona ısı artışı eşlik ediyorsa da hafif düzeydedir. Diz eklemi çevresinde gelişen bursitler de şişlik şeklinde bulgu verebilir.

Krepitasyon: OA'nın en özgül bulgularından biridir. Eklem aktif hareketi sırasında palpe edilirken “karda yürürken hissedilen gıcırta”ya benzer bir his alınır. Bu durum eklem yüzeylerinin düzensizleşmesi ve uyumlu hareketlerin bozulmasına bağlanır. Kalça ve diz eklemlerinde hareket sırasında “çatlama sesi” şeklinde bir ses (krakman) duyulabilir.

Deformite: Eklemde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak eklemün şekli bozulabilir. Elin proksimal ve distal interfalangeal eklemlerinde nodül

oluşumları, distal interfalangeal eklemlerde subluksasyon, karpometakarpal eklemin genişlemesine bağlı elde kareleşme, dizlerde medial tibiofemoral eklem aralığının daralmasına bağlı olarak varus şeklinde açılanma, kalça tutulumuna bağlı bacak boyunda kısalma gibi şekil bozuklukları gelişebilir.

İnstabilite: Eklem yüzeylerinin ve çevre yumuşak dokuların yapısının bozulması, ayrıca yaşlı hastalarda stabilitenin dinamik bileşeni olan kas yapılarının zayıflaması ve propriyosepsiyon duyusunun bozulması sonucu eklemlerde instabilite saptanabilir.

Hareket kısıtlılığı: Eklem yüzeylerinin bozulması, şişlik, yumuşak dokuların esnekliğini kaybetmesi gibi nedenlerle eklem hareket açıklığında azalma görülebilir.

İşlev bozukluğu/kaybı: Ağrı, hareket kısıtlılığı, tutukluk, güçsüzlük, instabilite gibi nedenlerle eklemlerin işlevleri bozulabilir. Özellikle kalça ve diz eklemlerinde, ağrı ve propriyosepsiyon bozukluğuna bağlı, periartiküler kaslarda atrofi ve güçsüzlük görülebilir (44). El eklemlerinin tutulumunda kavrama, diz ve kalça eklemleri tutulumunda yürüme işlevleri etkilenebilir. Hastalar ağrıdan kaçınmak ve/veya eklemi korumak için duruş bozukluğu veya yürüme şeklinde değişiklik geliştirebilir.

2.2. Diz Osteoartriti

2.2.1. Diz Eklemi Anatomisi

Diz eklemi vücudun sinovyal boşluk hacmi ve eklem kıkırdığı alanı açısından en büyük eklemdir. İki uzun kaldıraç kolu arasında yerleşmesi, aşırı mekanik gereksinimlere maruz kalması ile yaralanmalara açık bir eklemdir.

Diz eklemi femoral kondiller aracılığıyla distal femur ucu, tibial kondiller aracılığıyla proksimal tibia ucu ve vücudun en büyük sesamoid kemiği olan patella oluşturur. Fibula başı diz eklemi kapsülü içinde yer alır, fakat normal yük taşıyan yüzeye dahil değildir. Diz eklemi aynı sinovyal boşluğu paylaşan medial tibiofemoral, lateral tibiofemoral ve patellofemoral olmak üzere 3 kompartmandan oluşur. OA en sık medial tibiofemoral bölgede gelişir, onu patellofemoral ve lateral tibiofemoral bölme izler (2).

Diz eklemi eklem yüzlerinin şekline göre bikondiler eklem grubuna girer. Kondiler tip eklemlerde esas hareketin yanında ikinci bir eksen etrafında limitli olarak ikinci bir hareket de mümkündür. Bu nedenle diz eklemi hem transvers eksenli menteşe, hem de longitudinal eksenli trokoid eklem özelliği taşır. Transvers eksen etrafında 0-135° fleksiyon- ekstansiyon şeklinde ana hareketin yanı sıra, 5-10° hiperekstansiyon hareketine ve 30° fleksiyondan sonra 5-25° rotasyon hareketlerine de izin verir. Ayrıca femurun tibia üzerinde kayma, yuvarlanma, vida-yuva hareketleri de mevcuttur ve bu hareket açıklıklarına katkıda bulunur.

Biyomekanik açıdan diz eklemi meydana getiren kemiklerin dizilimi (alignment) çok önemlidir. Kemiklerin birbirleri ile belli açılarda dizilmesi ekleme etki eden kuvvetlerin uygun açılarda iletilmesini ve dolayısı ile yükün eklem yüzeylerinde homojen dağılımını sağlar.

Diz eklemine stabilitesini sağlamada eklem kapsülü, ligamanlar, menisküsler, kemik yüzeylerin uyumu, kaslar görev alır. Fibröz kapsül üstte femur kondillerinin eklem kenarlarının hemen proksimaline ve arkada fossa interkondilarise yapışır. İnterkondiler mesafeyi tam olarak örtmez. Kapsül dış kısımlardan ligamanlarca desteklenmiş ve güçlendirilmiştir. Lig. kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman), lig. kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman), lig. popliteum oblikum, lig. popliteum arkuatum, lig. patella ekstrakapsüler; lig. krusiyatum anterior (ön çapraz bağ), lig. krusiyatum posterior (arka çapraz bağ), meniskofemoral ligamanlar ve lig. transversum ise intrakapsüler bağlardır. Menisküsler tibial plato üzerinde yerleşen, tibiofemoral eklem yüzeylerinin uyumluluğunu arttıran fibrokartilaj yapılarıdır. Şok absorpsiyonu sağlar ve eklem yüzeyini kayganlaştırır (45).

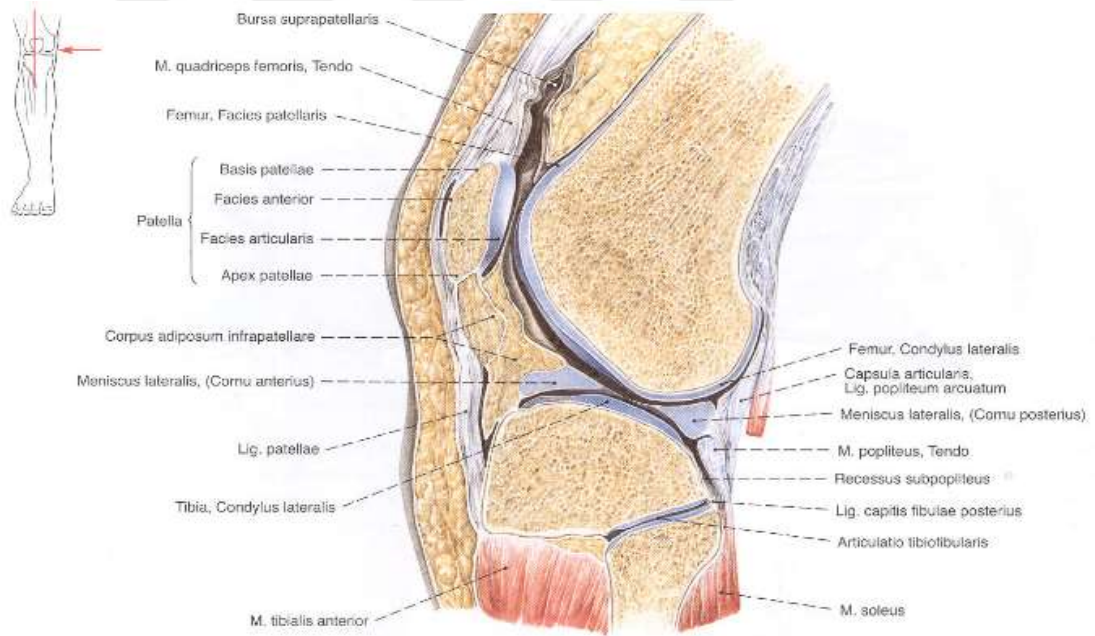
Diz eklemi çevresinde tendonların hareketleri esnasında eklem kapsülünün zarar görmesini engelleyen ve eklemi travmalara karşı koruyan bursalar yerleşir. Diz eklemine sinoviyal boşluğu dört bursa ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar bursa, popliteus bursası, pes anserin bursa ve gastrokinemius bursasıdır. Ayrıca deri ve patella ön yüzü arasında prepatellar bursa, deri ve lig. patella arasında bursa infrapatellaris superfisialis, lig. patella ve tibianın ön yüzü arasında bursa infrapatellaris profunda bulunur (45).

Diz ekleminin ana ekstansör kası m. kuadriseps femoristir. Fleksör kasları ise hemstringler (m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. biceps femoris), m. gastrokinemus, m. popliteus, m. grasilis, m. sartoriustur.

Diz ekleminin arteryel beslenmesinde temel olarak popliteal arterin superior, inferior ve orta geniküler dalları, daha az olarak femoral arterin inen geniküler dalı, lateral sirkumfleks femoral arterin inen dalı, sirkumfleks fibuler arter, ön ve arka tibial reküren arterler görev alır.

Diz ekleminin innervasyonunda obturator, femoral, tibial sinirlerden ve n. fibularis communis'ten gelen dallar görev alır.

Diz ekleminin ağrıya duyarlı yapıları eklem kapsülü, ligamanlar, sinovyum, kemik, periost ve menisküslerin dış kısmıdır (3).



Şekil 2.3. Diz ekleminin (46)

2.2.2. Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi

Diz, semptomatik OA'nın en sık görüldüğü eklemdir. Diz OA kadınlarda daha sıktır. 55 yaş üzerindeki bireylerin %25'inde, inatçı diz ağrısı olduğu ve bu kişilerin %10'unda nedenin diz OA olduğu bilinmektedir (47).

NHANES III çalışmasında 60 yaş üstü bireylerin %37'sinde radyografik, %12'sinde semptomatik diz OA saptanmıştır (48). Framingham Osteoartrit Çalışması orijinal kohortunda (1983-1985) radyografik diz OA erkeklerin %33'ünde, kadınların %42'sinde saptanmış, takip çalışmasında (1992-1995) bu oranlarda değişiklik görülmemiştir. Ancak 1983'ten 2005'e kadar Framingham verileri incelendiğinde diz semptomlarında ve semptomatik diz OA'da (kadınlarda %10'dan %17'ye, erkeklerde %6'dan %16'ya) artış olduğu saptanmıştır (49).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü bireylerde semptomatik diz OA prevalansı %14,8 (kadınlarda %22,5 ve erkeklerde %8) olarak bildirilmiştir (50).

2.2.3. Diz Osteoartriti Risk Faktörleri

- 1) **Yaş:** İlerleyen yaş diz OA için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir (51). Yaşla birlikte kıkırdak kalınlığı azalır, kondrositler büyüme faktörlerine daha yanıtsız olurlar (52). Bu, eklem laksitesinde artışa yol açar ve eklemi yaralanmaya daha yatkın hale getirir. Yaş ilerledikçe kas gücü ve koordinasyonu da azalır. Tüm bu faktörler ve belki tanımlanmamış başkaları yaşla OA sıklığının artmasına neden olur.
- 2) **Cinsiyet:** Kadınlarda OA, özellikle menopozdan sonra, erkeklere göre daha sık görülür. Yakınmaların şiddeti de kadınlarda daha fazladır. Postmenopozal dönemde kadınlarda artmış OA sıklığını östrojen ile ilişkilendiren çalışmalar olsa da, bu konudaki veriler net değildir (53).
- 3) **Obezite:** Obezite veya fazla kilolu olmak diz OA gelişimi için iyi bilinen bir modifiye edilebilir risk faktörüdür. Hem eklem binen yükün artması, hem de obezitenin metabolik etkilerinin bu durumdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obezite yürüyüş gibi fiziksel aktiviteleri kısıtlayarak da OA gelişimine katkıda bulunabilir (54). Obez hastalar obez olmayanlara göre daha fazla ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık bildirmişlerdir (55).
- 4) **Diz yaralanması öyküsü:** Yapılan çalışmalarda diz yaralanması öyküsünün diz OA gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Dizde

ligaman ya da menisküs yaralanmasının ve cerrahi menisektominin diz OA riskini arttırdığı saptanmıştır (56). Diz OA'lı hastalarda menisküs anormallikleri yaygındır. Menisküslerde meydana gelen dejeneratif değişiklikler hem OA süreci, hem de ilerleyici seyir için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

- 5) **Dizilim bozukluğu:** Kemiklerin birbirleri ile belli açılarda dizilmesi ekleme etki eden kuvvetlerin uygun açılarda iletilmesini ve dolayısıyla yükün eklem yüzeylerinde homojen dağılmasını sağlar. Dizilimin bozulması eklem yüzeylerinde anormal yüklenmeye neden olmaktadır. Değişen eklem geometrisi kırıkdağın biyokimyasal yapısını etkileyebilir. Dizde varus açılanmasının medial, valgusun lateral eklem aralığında OA ile ilişkili olduğu bilinmektedir.
- 6) **El OA/Heberden nodülleri:** El OA/Heberden nodüllerinin varlığının diz OA için potansiyel bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (51).
- 7) **Meslekle ilgili riskler:** Aşırı diz çökme, çömelme, merdiven çıkma, ayakta durma (günde 2 saatten fazla), ağırlık kaldırmanın diz OA ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (57). Çiftçilik ve yapı işlerinde çalışmanın diz OA için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (58).
- 8) **Fiziksel aktivite/egzersiz:** Fiziksel aktivite tanımları çalışmalar arasında değişken olduğundan tek bir sonuca varmak güç olsa da tekrarlayıcı ve yük bindiren aktivitelerin diz OA ile ilişkisi olduğu görülmüştür (41). Düşük yoğunluktaki düzenli egzersizler ise OA gelişimini geciktirir.
- 9) **Beslenme, mikronutrientler:** C, D, E, K vitamin eksiklikleri ile OA arasında ilişki kuran çalışmalar olsa da bu konuda net bir sonuç için veriler henüz yeterli değildir (59, 60).
- 10) **Kemik mineral yoğunluğu (KMY):** Yüksek KMY kadınlarda diz OA ile ilişkili bulunmuştur (61). Bu durumun mekanizması tam aydınlatılmamıştır.
- 11) **Komorbiditeler:** Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların diz OA için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (62). Depresyon ile diz OA arasında ilişki de bildirilmiştir (63).

12) Genetik faktörler: OA'da genetiğin %39-65 katkısı olduğu düşünülmektedir. Birinci derece yakınlarında OA olan kişiler 2-3 kat artmış riske sahiptir. Monogenik sendromlarla ilişkili özel durumlar olsa da, OA için her birinin küçük katkılara sahip olduğu poligenik bir tablodan söz etmek daha doğru görünmektedir. İskelet gelişimi ile ilgili kemik morfojenik proteinler (ASPN, SMAD3, GDF5) ve Wnt sinyal yolağı (DOT1L), kırıkta metabolizmasıyla ilişkili genler (CHST11) OA ile ilişkilendirilmiştir. Birçok genin işlevsel rolü henüz aydınlatılmayı beklemektedir (64).

2.2.4. Diz Osteoartriti Kliniği

Diz osteoartriti olan hastalar, çoğunlukla sinsi başlangıçlı ağrıdan yakınır. Ağrı mekanik karakterde olup yük vermekle belirginleşir. Hastalar oturup kalkmak, yürümek, merdiven inip çıkmak gibi aktivitelerle ortaya çıkan veya artan ağrıdan yakınır. Gündüz yapılan aktivitelerin ağırlığına ve yatış pozisyonlarına bağlı olarak gece ağrısı da görülebilir. Gece ağrıları da gündüz ağrıları gibi değişkenlik gösterebilir. Ağrı dizin tamamında, ön veya arka kısmında yerleşebilir, distale doğru yayılım gösterebilir. Hareketsizlik dönemlerini takip eden tutukluk hissi tipik olarak kısa sürede, birkaç adımdan sonra rahatlar. Bazı hastalar, eklem kabalaşmasına veya varus-valgus açılmasına bağlı şekil bozukluğundan yakınır. Eklemde ses gelmesi sık bildirilen bir diğer yakınmadır. Hastalar üstüne basarken eklem boşalacakmış hissine kapıldıkları için güvenli basamadıklarından yakınır ve bir destek ihtiyacı hissettiklerini ifade edebilirler. Bu durum, eklem çevresindeki kasların ağrıya bağlı refleks inhibisyonu veya güç kaybı ile ilişkili olabilir ve özellikle yaşlı hastalarda düşmeye neden olabilir.

Muayenede eklem kemik ve yumuşak dokularında hassasiyet, eklem içi sıvı artışı, varus veya valgus şeklinde dizilim bozukluğu, instabilite, hareket kısıtlılığı, eklem kontraktürü saptanabilir. En sık tutulan kompartman olan medial tibiofemoral kompartmanın tutulumunda varus, lateral tibiofemoral kompartmanın tutulumunda valgus deformitesi görülür. Hastanın yürümesi yavaş olabilir ve yürüyüş sırasında ağrı ve/veya eklem kontraktürüne bağlı aksamaları olabilir.

2.2.5. Diz Osteoartriti Tanısı

OA tanısı, herhangi bir laboratuvar veya radyografik tetkik gerekmeksizin hastanın özgül yakınma ve bulguları değerlendirilerek konulabilir.

2.2.5.1. Tanı Kriterleri

1986 yılında ACR tarafından OA için klinik ve radyografik tanı ve sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir (23). Bu kriterlerin klinik tanıdan çok sınıflandırmaya yönelik olduğu düşünüldüğünden, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından 2010 yılında klinik tanı amacıyla kullanılmak üzere diz OA için tanı önerileri yayınlanmıştır (65).

ACR kriterleri aşağıda listelenmiştir. Klinik kriterlerde birinci kritere ek olarak 2, 3, 4 veya 2, 5 veya 4, 5. kriterlerin varlığı; klinik ve radyografik kriterlerde birinci kritere ek olarak 2 veya 3, 5, 6 veya 4, 5, 6. kriterlerin varlığı diz OA olarak sınıflandırılır.

Klinik kriterler:

- 1- Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
- 2- Aktif eklem hareketinde krepitasyon
- 3- 30 dakika veya daha kısa süren sabah tutukluğu
- 4- 38 yaş ve üstünde olmak
- 5- Muayenede eklemde kemik genişlemesi saptanması

Klinik ve radyografik kriterler:

- 1- Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
- 2- Radyolojik olarak eklem kenarında osteofitler
- 3- OA için tipik sinoviyal sıvı bulguları
- 4- 40 yaş ve üstünde olmak
- 5- 30 dakika veya daha kısa süren sabah tutukluğu
- 6- Aktif eklem hareketinde krepitasyon

2.2.5.2. Laboratuvar Tetkikleri

OA için tanısal olarak kullanılabilecek özgül bir laboratuvar parametresi mevcut değildir. Aktif, inflamasyonla seyreden eroziv OA gibi olgularda akut faz reaktanlarında ılımlı bir artış görülebilir. Sinovyal sıvı berrak, renksiz veya hafif sarı renkte, beyaz küre sayısı $<2000/\text{mm}^3$ bulunur (39). OA tanısı ve prognozun öngörülmesi için serum ve sinovyal sıvı belirteçleri araştırılmaktadır, ancak henüz rutin pratiğe girmiş bir belirteç yoktur.

2.2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.2.5.3.1. Konvansiyonel Radyografiler

OA'lı eklemın görüntülenmesinde kullanılabilecek en basit, en ucuz ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. OA'da konvansiyonel radyografilerde izlenen değişiklikler osteofitler, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma, subkondral kistler, kemik deformiteleri olarak sıralanabilir. OA ile ilişkili yapılarıdaki hasarın belirlenmesinde sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, diz pozisyonundaki değişimlerden etkilenebilmesi gibi kısıtlılıkları olsa da radyografiler OA'nın görüntü temelli tanısında altın standart olma özelliğini korumaktadır.

Radyografik OA şiddeti çeşitli skrolama sistemleriyle değerlendirilebilir. Bunlardan ilki ve hala en sık kullanılanı Kellgren ve Lawrence tarafından geliştirilen evreleme sistemidir (66). Bu sistemde osteofit ve eklem aralığında daralma temel alınarak eklemler 0 ile 4 arasında evrelenir.

Tablo 2.2. Osteoartrit için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi

Evre	Sınıflandırma	Tanım
0	Normal	OA özelliği yok.
1	Şüpheli	Eklem aralığında şüpheli daralma ve olası osteofit.
2	Hafif	Mutlak osteofit ve eklem aralığında olası daralma.
3	Orta	Orta düzeyde birden fazla osteofit, eklem aralığında mutlak daralma, hafif skleroz ve kemik uçlarında olası deformite.
4	Şiddetli	Büyük osteofitler, eklem aralığında belirgin daralma, şiddetli skleroz ve kemik uçlarda kesin deformite.

Uluslararası Osteoartrit Araştırma Birliği (OARSI) atlası ile dizde tibiofemoral eklemdaki osteofitler, eklem aralığı daralma, skleroz ve aşınma, medial ve lateral bölümler için ayrı ayrı değerlendirilebilmektedir (12).

2.2.5.3.2. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (US) gerçek zamanlı, çoklu planda, düşük maliyetle, radyasyona maruz bırakmadan OA ile ilişkili inflamatuvar ve yapısal değişikliklerin görüntülenmesine olanak sağlar. Kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve ses dalgalarının kemikten geçememesi gibi kısıtlılıkları olsa da eklem kıkırdağı, kemik yüzeyler, menisküsler, bağlar, sinovyum ve efüzyon varlığının değerlendirilebilmesini sağlar. OA'daki güncel rolü inflamatuvar hastalılardan ayırılmasına yardım etmek, intraartiküler enjeksiyonlara rehberlik etmek, osteofit varlığını göstererek OA tanısını desteklemek olarak sıralanabilir. OA tanısında, prognoz tayininde kullanılması için kriterler ve semikantitatif skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (67, 68). US'nin OA için bir biyomarker olarak kullanımına yönelik çalışmalar sürmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) aksiyel kesitler alınan ileri radyografik bir tekniktir. Özellikle kortikal kemiğin görüntülenmesinde iyidir, bu nedenle detaylı cerrahi öncesi planlama gerektiğinde yararlıdır. Düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalması BT'nin dezavantajlarıdır. Bu nedenlerle OA'da klinik pratik ve çalışmalardaki yeri henüz tam gösterilmemiştir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) her planda kesit alınabilen, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip bir görüntüleme yöntemidir. Eklem kıkırdağı, fibrokartilaj (menisküs gibi), sinovyum, kemik kontürler, kemik iliği ve bağların görüntülenmesini sağlar. OA'nın artık tüm eklem yapılarını etkileyen bir hastalık olduğu anlaşıldığından, tüm eklem yapılarını görüntüleme olanağı veren MRG'nin önemi de artmıştır. MRG OA'da hem yapısal hasarı göstermek, hem de eklem yapıları ile ağrı ilişkisini değerlendirmek açısından değerli bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Örneğin kemik iliği lezyonlarının hem ağrı hem yapısal hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Sinovit ve efüzyon da diz ağrısı ile ilişkili

bulunmuştur (70). Ayrıca MRG ile konvansiyonel radyografilerde OA değişiklikleri oluşmadan eklemdeki patolojik değişiklikler gösterilebilir, bu sayede OA'nın erken dönemde belirlenmesi sağlanabilir. MRG yüksek maliyeti nedeniyle rutin pratikte yaygın olarak kullanılmaz, ancak çalışmalarda sıklıkla tercih edilmektedir.

Nükleer tıp yöntemleri, radyofarmasötik ajanlar kullanılarak kemikteki metabolik aktivite değişikliklerinin gösterilmesine dayanan görüntüleme yöntemleridir. Tc-metilen difosfanat ve Tc-hidroksimetan difosfanat sintigrafisi (kemik sintigrafisi) ya da florodeoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) OA için uygulanabilen nükleer tıp yöntemleridir. Kemik sintigrafideki isotop tutulumu ile MRG'deki kemik iliği lezyonlarının iyi korelasyon gösterdiği, bilinen OA olan hastalarda normal kemik sintigrafisinin radyolojik progresyonun yavaş olacağına işaret ettiği çalışmalarda bildirilmiştir (71, 72). Yüksek radyasyon maruziyeti ve düşük spesifikite nedeniyle nükleer tıp yöntemleri OA için klinik rutine girememiştir.

2.2.6. Diz Osteoartriti Tedavisi

Diz OA tedavisi; diz için risk faktörleri (kötü mekanik faktörler gibi), genel risk faktörleri (komorbiditeler gibi), ağrı ve disabilite düzeyi, inflamasyon bulguları ve yapısal hasar derecesine göre planlanır. Diz OA tedavisinde hedefler; semptomları kontrol altına almak, eklem hasarını azaltmak, işlevselliği korumak ve iyileştirmek, hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. OA tedavisi nonfarmakolojik ve farmakolojik tedaviler ile cerrahi müdahalelerden oluşur. Diz OA'nın optimal yönetimi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin birlikte uygulanmasını gerektirir (73).

2.2.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Eğitim: Hastalar hastalığın fizyopatolojisi, klinik özellikleri, doğal seyri, tedavi yöntemleri konusunda bilgilendirilmelidir. Çalışmalar hasta eğitiminin ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık üzerinde zayıf bir etkisi olduğunu gösterse de hastanın endişelerinin giderilmesi ve tedaviye uyumunun artırılması için eğitim önemlidir ve tedavinin temel bir bileşenidir (74).

Zorlayıcı aktivitelerden kaçınma: Ağır kaldırma ve dizin tekrarlayıcı fleksiyon hareketine neden olan aktiviteler azaltılmalıdır.

Kilo verme: Kilo verme hem semptomları azaltmada, hem OA'dan korunmada yararlı bir yöntemdir. Vücut ağırlığının %5'ini kaybetmenin ağrı ve fiziksel fonksiyon üzerinde belirgin iyileşme sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (75). Fazla kilolu ve obez olan OA hastalarının kilo vermesi OARSI ve EULAR rehberlerince önerilmektedir (73, 76).

Uygun ayakkabı, tabanlık, ortez, yardımcı cihaz kullanımı: Yük vermekle ağrısı olan diz OA'lı hastalarda ağrılı eklemin karşı tarafında baston kullanılması eklem binen yükü azaltarak ağrı kontrolüne yardımcı olan yararlı bir yöntemdir. EULAR ve OARSI tedavi rehberlerinde de yer bulmuştur (73, 76). Diz OA'lı hastalarda eklemin dizilimini korumak ve eklem binen yükü azaltmak amacıyla ortezler, patellar bantlama, lateral kamalar kullanılabilir. Ortezlerin ve lateral kamanın yararı ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur (77). Medial patellar bantlamanın ağrı üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (78).

Egzersiz: Diz OA'da egzersiz programlarının hedefi ağrıyı azaltmak, eklem hareket açıklığını arttırmak, mobilite ve fiziksel aktiviteyi iyileştirmek, fonksiyonel kısıtlılıkları azaltmaktır. Akuatik egzersizler veya karada yapılan egzersizler tercih edilebilir. Egzersiz programlarının ağrıyı azalttığı ve fonksiyonel kapasiteyi iyileştirdiğine dair yüksek kalitede kanıtlar mevcuttur (79). EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde egzersiz önerilmektedir (73, 76, 80).

Fizik tedavi modaliteleri: TRASD tedavi rehberinde TENS, interferansiyel akım ve diydinamik akımın ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri olabileceği; yüzeysel ve derin ısıtıcı uygulamalarının aktif sinoviti olmayan diz OA hastalarında ağrı ve fonksiyonel durum üzerine yararlı olabileceği belirtilmektedir (80). OARSI tedavi rehberinde TENS'in diz OA'lı bazı hastalarda kısa süreli ağrı kontrolüne yardımcı olabileceği belirtilmektedir (76).

Balneoterapi: TRASD tedavi rehberinde balneoterapinin orta-şiddetli semptomları olan, fonksiyonel kısıtlılığı olmayan, farmakolojik tedavilere yanıtı düşük olan diz OA'lı hastalarda kullanılabileceği bildirilmektedir (80).

2.2.6.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Asetaminofen (Parasetamol): Asetaminofen EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerine göre diz OA'lı hastalarda hafif/orta dereceli eklem ağrılarında birinci sırada tercih edilmesi gereken oral analjeziktir (73, 76, 81). Etkin, güvenli ve ucuz olduğundan hafif/orta derecede OA'lı hastalarda günlük 4000 mg dozu aşmamak kaydıyla kullanılabilir.

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar etkin analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde hafif/orta derecede diz OA'lı hastalarda asetaminofene cevap alınmadığı durumlarda ve şiddetli ağrısı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak NSAİİ kullanımı önerilmektedir (73, 76, 81). Parasetamolden daha etkili oldukları bildirilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri göz önünde bulundurulmalı, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Opioid Analjezikler: EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kontraendike olduğu, hastanın tolere edemediği veya yeterli düzeyde klinik cevap alınmadığı durumlarda narkotik analjeziklerin yararlı olabileceği belirtilmektedir (73, 76, 81). Narkotik analjezikler tek başına veya asetaminofen ile birlikte kullanılabilir. Bağımlılık riskinden dolayı kısa süreli kullanımları önerilmektedir.

İntraartiküler Kortikosteroid: Diz OA'lı hastalarda eklem inflamasyonuna bağlı olarak efüzyon ve akut ağrı gelişmesi halinde tedavi amacıyla intraartiküler kortikosteroidler kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde özellikle efüzyonun eşlik ettiği inflamasyonda kısa süreli rahatlama amacıyla intraartiküler kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (73, 76, 81).

Viskosuplementasyon: İntraartiküler hyalüronik asit, diz OA'lı hastalarda farmakolojik olmayan tedavilere, basit analjeziklere, NSAİİ'ye yeterli klinik cevap alınamayan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan diz OA tedavi rehberlerinde hyalüronik asitin ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde olumlu etki sağladığı, fakat yapısal etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (73, 76, 81).

Topikal ilaç uygulamaları: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde topikal kapsaisin ve topikal NSAİİ'nin oral analjezik ve antiinflamatuvar ajanlara ek olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (73, 76, 81).

Glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde glukozamin ve/veya kondroitin sülfatın diz OA'lı hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabileceği belirtilmiştir (73, 76, 81). EULAR ve OARSI tedavi rehberlerinde glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein yapı modifiye edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (73, 76).

Duloksetin: OARSI rehberinde komorbiditesi olmayan yalnız diz OA hastaları ile komorbiditesi olan ve olmayan çoklu eklem tutulumlu OA hastalarında duloksetinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (76). TRASD rehberinde orta-şiddetli semptomu olan, diğer farmakolojik tedavilere yeterli yanıt alınamayan kronik ağrılı hastalarda duloksetin kullanılabileceği bildirilmiştir (80).

2.2.6.3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Eklem Replasman Cerrahisi: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilere rağmen ağrıda yeterli rahatlama ve fonksiyonel iyileşme olmayan hastaların eklem replasman cerrahisi açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (73, 76, 81).

Osteotomi: OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde bir kompartmanda diz OA'sı bulunan, belirgin şikâyeti olan genç ve fiziksel olarak aktif hastalarda yüksek tibial osteotominin eklem replasmanını geciktirebileceği belirtilmektedir (76, 81).

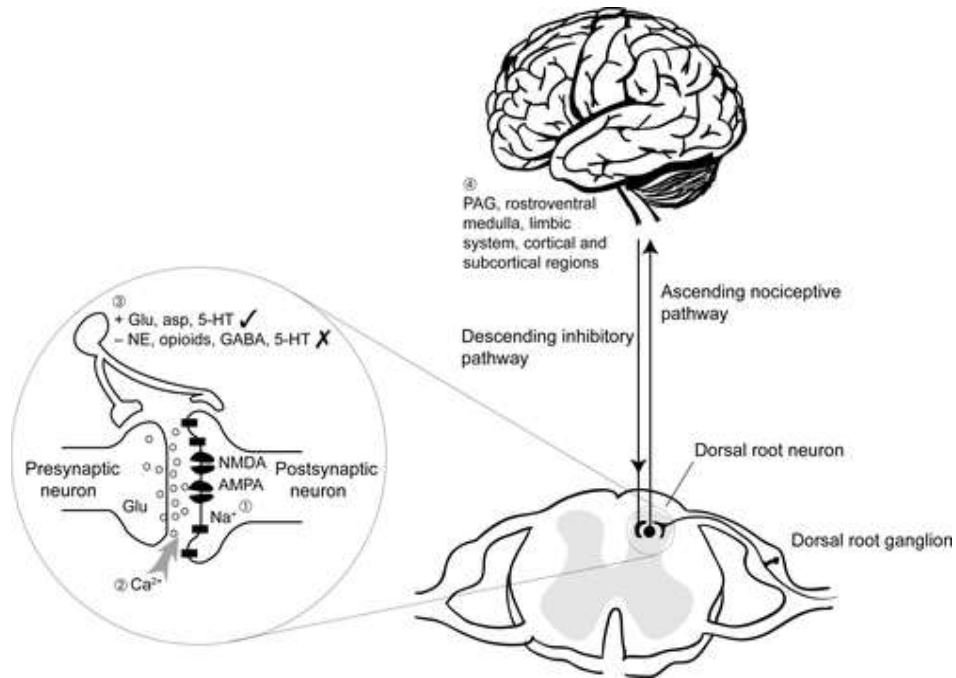
2.3. Santral Sensitizasyon

2.3.1. Santral Sensitizasyon Tanımı ve Patogenezi

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for Study of Pain- IASP) tarafından santral sensitizasyon (SS), santral sinir sistemindeki nosiseptif

nöronların normal veya eşik değeri altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıtıllığı olarak tanımlanmıştır (6).

Termal, mekanik ya da kimyasal bir uyarının nosiseptörleri aktive etmesi ile asendan ağrı yolağı başlar (transdüksiyon). Elektriksel uyarı nosiseptör Aδ ve C lifleri ile spinal korda ulaşır ve ilk sinapsını yapar (transmisyon). Salgıladıkları glutamat postsinaptik membrandaki AMPA reseptörlerine bağlanarak depolarizasyon oluşturur. Ara nöronlar bu seviyede inhibitör/eksitator modülasyonu gerçekleştirir (modülasyon). Sonrasında nosiseptif bilgi sekonder projeksiyon nöronları aracılığıyla talamusa iletilir. Bu sinapstan sonra somatosensoriyal kortekse ulaşan sinyallerin algılanması gerçekleşir (persepsiyon). Desendan ağrı yolağı ise beyin sapında periakvaduktal gri madde (PAG) ve rostral ventral medullada (RVM) sinaps yaparak spinal kord boyunca aşağı iner. Serotonin ve norepinefrin salgılayarak arka boynuzdaki internöronlarla sinaps yapar, onları uyararak gamma-aminobütirik asit (GABA) salgılamalarını sağlar, böylece nosiseptör ile ikinci nöron arasındaki sinapsı inhibe eder (82). Ağrının duysal ayırt edici komponentlerinden (şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) somatosensoriyel korteks; emosyonel komponentinden anterior singulat korteks, amigdala ve insular korteks; kognitif kontrolünden prefrontal korteks sorumludur (83).

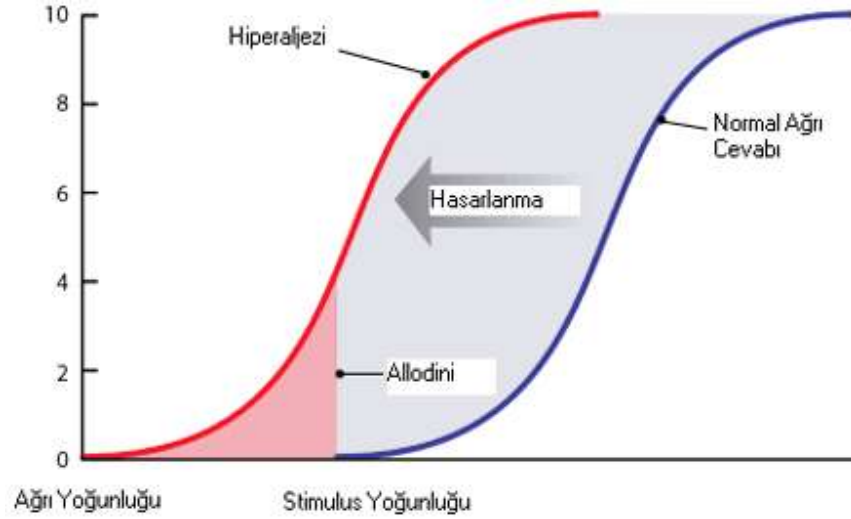


Şekil 2.4. Santral sensitizasyon patogenezinin şematik gösterimi (84)

Nosiseptör uyarısının uzun süre devam etmesi, tekrarlayıcı olması; yeni nöromodülatörlerin sürece dahil olmasına, postsinaptik membrandaki normal nosisepsiyon sürecinde aktive olmayan nörokinin-1, NMDA gibi reseptörlerin aktive olmasına, membran iyon kanallarında, hücre içi sinyal yollarında ve transkripsiyonda değişiklikler görülmesine neden olur. Hücre uyarılabilirliği artar, sinaptik fasilitasyon olur, GABA ve glisin salınım veya aktivitesinde azalma olur. Tüm bunlar daha güçlü bir depolarizasyona ve nöronal eksitasyona neden olur. Ayrıca SS'da, periferik sensitizasyondan farklı olarak, düşük eşikli mekanoreseptör olup, normal koşullarda nosiseptif projeksiyonları aktive edemeyen A β lifleri de ağrı oluşturabilir hale gelir (85). Mikroglia, astrosit gibi nöron dışı hücrelerin de SS'da rolü olduğu tanımlanmaktadır (86). Hem asendan yolaktaki uyarının amplifikasyonu, hem desendan yolağın inhibitör aktivitesinde azalma santral sensitizasyona katkı sağlar. Sonuç olarak SS ile; 1) nöronlarda artmış spontan aktivite 2) aktivasyon eşliğinde düşme 3) reseptif alanda genişleme görülür (87).

Travma ve inflamasyonun periferik ve santral sensitizasyonda başlatıcı ve sürdürücü rolü bilinse de SS'a yatkınlık yaratan, SS'u tetikleyen ve devam ettiren mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Genetiğin ve epigenetiğin SS ve ağrı üzerinde etkisi olduğuna dair bilgiler artmaktadır (88, 89). SS'da nöroendokrin disregülasyonun katkısı hakkında çalışmalar mevcuttur (90).

Santral sinir sistemindeki bu değişiklikler ise kliniğe normalde ağrısız olan uyaranlara karşı ağrı cevabı oluşması (allodini), ağrılı uyaranlara karşı şiddetli ve uzamış cevap (primer hiperaljezi), hasar olmayan bölgelerde de ağrı duyarlılığında artma (sekonder hiperaljezi), duyusal artetkiler olarak yansır (9).



Şekil 2.5. Santral sensitizasyonda uyarın yoğunluğu-ağrı eğrisinde kayma (84)

2.3.2. Santral Sensitizasyon Sendromları

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yorgunluk sendromu, temporomandibuler eklem bozuklukları (TMB), migren, gerilim tipi baş ağrısı, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore, çoklu kimyasal duyarlılık, irritabl barsak sendromu, kadın üretral sendrom/interstisyel sistit, miyofasyal ağrı sendromu, posttravmatik stres bozukluğu SS sendromları olarak sınıflandırılmaktadır (91).

Anksiyete/panik atak ve depresyon Mayer ve ark. tarafından geliştirilen “Santral Sensitizasyon Envanteri” içinde SS ilişkili hastalıklar içinde listelenmiştir (92). Yunus ise bu hastalıkları SS sendromları başlığı altında sıralamamıştır, SS’deki artmış uyarılabilirliğin aksine, yorgunluk ve depresyonda psikomotor retardasyon olduğunu ifade etmektedir (91). SS sendromlarını daha geniş veya dar kapsamda değerlendiren yayınlar olsa da sıralanan hastalıklar bu anlamda genel kabul görmüş hastalıklardır.

SS sendromu olarak tanımlanmış hastalıklara ek olarak SS ile uyku bozukluğu arasında iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (91). SS ve kronik ağrının kognitif bozukluklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (93).

2.3.3. Kronik Eklem Ağrısı ve Santral Sensitizasyon

SS ile kronik ağrı arasında iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (91). Bir çalışmada 202 sağlıklı kadın 3 yıl takip edilmiş ve genetik olarak SS yatkınlığı olanlarda TMB'nin daha sık görüldüğü bulunmuştur (94). Genellikle periferik hasar, ağrıyı ve SS'ü başlatan etken olarak görülse de; genetik yatkınlık, erken yaşam dönemi travmaları gibi nörosensöryel hasar yaratan olayların SS sendromları ve ağrı davranışında değişikliklerden sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir (94, 95).

OA, RA, bağ doku hastalıkları gibi yapısal hasarın gösterildiği hastalıklarda da ağrı üzerinde SS'nin rolüne dair artan miktarda bilimsel kanıt oluşmaktadır. 2015'te yayınlanan bir sistematik derleme ve metaanalizde diz OA hastalarında ağrı duyarlılığında artış olduğu ve bunun ağrı şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (96). Bir başka sistematik derlemede de hastalık aktivite düzeyiyle semptom şiddeti arasındaki korelasyonun zayıflığı, eklem ve eklem dışı bölgelerde yaygın hiperaljezi varlığının RA'da SS'nin rolüne işaret ettiği şeklinde değerlendirilmiştir (97). Fakat bu hastalıklar primer olarak SS sendromu olarak tanımlanmazlar. Çünkü bu hastalıklarda grup düzeyinde SS gösterilebilir, fakat bireysel olarak tüm hastalarda SS bulunmayabilir. Hastaların belirli bir altgrubunda SS klinik tabloyu domine eden, kronisite gelişmesine katkı sağlayan, tedavi cevaplarını etkileyen önemli bir faktördür (91). Bu nedenle SS'nun eşlik ettiği hasta grubunu tanımak önem arz eder.

2.3.4. Santral Sensitizasyon Tanı Yöntemleri

2.3.4.1. Klinik Bulgular

Patolojiyle uyumsuz şiddet ve dağılımda ağrı, santral sensitizasyon düşündürülen temel bulgudur. Bu durum öykü ve muayene ile saptanabilir. Periferik sensitizasyon da ağrı duyarlılığında artışa yol açabilir ve periferik uyaran genellikle SS'un tetikleyicisidir. Bu nedenle ağrıya periferik ve santral sensitizasyonun katkılarını ayırt etmek zor olsa da bazı bulgular SS katkısının ön planda olduğunu düşündürür. Bunlar düşük eşikli A β lifleriyle taşınan ağrı (sinir bloğu veya elektrik stimülasyonu ile belirlenebilir), patoloji olmayan bölgelere yayılan ağrı duyarlılığı, artduyular,

temporal sumasyon, normalde ağrı oluşturmıyacak düşük frekanslı uyarınlarla ağrının devam etmesi olarak sıralanabilir (87).

Koku, ışık, kimyasal uyarınlara aşırı duyarlılık, uyku bozukluğu, enerji azlığı, kognitif bozukluklar, stresle şikayetlerde kötüleşme, depresif özellikler, mesanede rahatsızlık hissi, pelvik ağrı, ishal/kabızlık sorunları, subjektif şişlik hissi de SS ile ilişkilendirilen semptomlardır. Bu semptomlar “Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory- CSI)” ile de değerlendirilebilir. CSI 25 sorudan oluşur. Her soru 0 ile 4 arasında puanlanır (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Kırk ve üzeri puan %81 duyarlılık, %75 özgüllük ile santral sensitizasyon varlığını gösterir (98). SS şiddeti ise 0-29 arası subklinik, 30-39 arası hafif, 40-49 arası orta, 50-59 arası şiddetli, 60 ve üzeri çok şiddetli olarak tanımlanmıştır (99).

İnflamasyon ve doku hasarının duyarlılaştırıcı etkisi bilindiğinden, ağrılı bölgeyi etkileyen travma ve hastalıklar sorgulanmalıdır. Daha önceki tedavilere yanıt da SS hakkında ipucu verebilir.

Muayenede allodini, hiperaljezi, temporal sumasyon varlığı araştırılmalıdır. Ağrılı bölgede ve uzak noktada, sıcak, soğuk, vibrasyon, basınç duyarlılıklarının değerlendirilmesi, egzersiz sonrası basınç ağrı duyarlılığının değerlendirilmesi, eklem hareket açıklığı sonunda direnç varlığı (end feel) değerlendirilmesi önerilmektedir (100). Bu bulgular fizik muayene ile de değerlendirilebilse de daha objektif ve ölçülebilir değerlendirmeler algometre, kantitatif duyu testi gibi cihazlarla yapılabilmektedir.

SS için yaygın kabul görmüş kriterler henüz oluşturulabilmiş değilse de Nijss ve ark. SS ağrısı tanısı için 3 aşamalı bir kriter seti tanımlamıştır:

- Hasarın/patolojinin doğası ve derecesi ile uyumsuz ağrı deneyimi: İlk ve olmazsa olmaz kriterdir. Ağrı şiddeti ve algılanan disabilite patolojiyle orantısızdır.
- Yaygın ağrı dağılımı, allodini, hiperaljezi: Ağrı dağılımı için şu 4 özellikten en az biri karşılanmalıdır:

- Bilateral ağrı/ ayna ağrısı (örneğin simetrik ağrı paterni)
 - Yer değiştiren ağrı, ağrı kaynağıyla anatomik olarak ilişkisiz yerlerde ağrı, nonsegmental dağılımda yaygın ağrı alanları (nöroanatomik olarak mantıksız dağılımda)
 - Yaygın ağrı (aksiyal, vücudun sağ ve sol tarafı, belin yukarı ve aşağısında ağrı)
 - Ve/veya primer noisepsiyon bölgesinin segmental alanının dışında allodini/ hiperaljezi
- Kas iskelet sistemi ile ilişkisiz duylarda hipersensitivite: Mekanik basınç, kimyasal maddeler, soğuk, sıcak, elektrik uyarısı, stres, duygular, mental yük, parlak ışık, gürültü gibi çeşitli uyaranlara cevap artmıştır. Sınıflandırma için bu semptomların ağrının başlangıcından önce olmaması gerekmektedir. Premorbid dönemde bu semptomların varlığı SS ağrısını dışlamaz fakat bu semptomların SS ağrısı tanısında kullanılmasını güvenilirmez kılar. Bu kriter CSI kullanılarak da değerlendirilebilir (101).

2.3.4.2. Kantitatif Duyu Testleri

Kantitatif duyu testi (Quantitative sensory testing-QST), kontrollü şiddette ağrılı ve ağrısız dış uyaranlara kişinin cevabını değerlendiren psikofiziksel bir yöntemdir. Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain- DFNS) tarafından 13 özelliği değerlendiren 7 testten oluşan standart QST protokolü şöyle listelenmiştir (102):

- Soğuk, sıcak ve paradoksik sıcak duylarının algılanmasında termal duyu eşikleri
- Sıcak ve soğuk uyaranlar için termal ağrı eşikleri
- Dokunma ve vibrasyon için mekanik duyu eşikleri

- Pinprick ve künt basınç eşiklerini içeren mekanik ağrı duyarlılığı, pinprick duyarlılığı için uyaran/cevap fonksiyonları, dinamik mekanik allodini, tekrarlı pinprick uyarana ağrı sumasyonu (wind-up benzeri ağrı)

Protokolde yer almamakla beraber koşullu ağrı modülasyonu da inhibitör kontrolü değerlendirmek için eklenebilir.

QST için hasta kooperasyonu gereklidir. Protokolün uzun sürmesi (30 dakika-3 saat), cihazın pahalı olması ve sınırlı sayıda merkezde bulunması bu yöntemin en önemli kısıtlılıklarıdır.

Basınç ağrı eşiği ölçümü (BAE) ise algometre ile daha kısa sürede, nispeten daha düşük maliyetle uygulanabilir. Algometre taşınabilir bir cihaz olduğundan değerlendirme yatak başında gerçekleştirilebilir. Algometrenin 0,5 ya da 1 cm²lik sert ucu ölçüm yapılacak bölgeye dik olarak yerleştirilir. Uygulanan basınç kullanılan cihaza göre, cihaz tarafından sabit bir hızla veya değerlendirici tarafından manuel olarak uygulanan kuvvet ile artırılır. Hastanın ağrı hissettiği ilk değer kaydedilir. BAE ölçümü yüksek tekrarlanabilirliği ile stabil bir parametre olarak bulunmuş ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak belirlenmiştir (11). Diz OA'da ve sağlıklı kontrollerde QST modalitelerinin güvenilirliği değerlendirildiğinde BAE'nin en az değişkenlik gösteren yöntem olduğu bulunmuş ve klinik pratikte BAE'nin değerlendirilmesi önerilmiştir (103).



Şekil 2.6. Algometre

2.3.4.3. Elektrofizyolojik Yöntemler

Lazer ile uyarılmış potansiyeller (LEP): Lazer ile radyant ısı uygulaması A δ ve C liflerini selektif olarak aktive edebilir. Bu uyarıya verilen kortikal cevaplar LEP olarak adlandırılır. LEP kayıtlarında habituasyonun azalmış olması, kortikal cevaplardaki ilerleyici amplifikasyon aşırı aktif nosiseptif sistemi düşündürür (104).

Pinprick uyarılmış potansiyeller (PEP): Çapı 0,25 mm, kuvveti 128 mN olan yassı tip prob ile yapılan mekanik stimülasyon sonucu ortaya çıkan elektroensalografik (EEG) yanıtların kaydedilmesine dayanan bir yöntemdir. A δ liflerini aktive ederek sekonder hiperaljezi varlığını değerlendirir (105).

Nosiseptif çekilme/fleksiyon refleksi (NWR): Alt ekstremité duyuşal sinirlerine (örneğin ayakta sural sinir) perkütan elektrik uyarısı verilmesiyle bacağın çekilmesi sonucu oluşan elektromiyografik (EMG) yanıtın değerlendirilmesidir. Spinal ağrı yollarının sensitivitesini değerlendirmeyi sağlar. NWR ayrıca endojen ağrı modülasyonu ve temporal sumasyon değerlendiriminde de kullanılabilir (106).

Kutanöz sessiz periyot (CSP): Koruyucu bir refleks olan CSP istemli kasılma sırasında verilen kutanöz uyarı sonrasında kas aksiyon potansiyelindeki kısa süreli duraksamadır. Fibromiyalji hastalarında CSP süresinin kontrol grubuna göre uzamış olduğu, bu bulgunun SS ile ilişkili olduğunu ileri sürülmektedir (107).

2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

Ağrı deneylerinde beyin fonksiyonel görüntülemeleri için fonksiyonel MRG (fMRG), PET, magnetoensefalografi; ileri yapısal görüntülemeler için voksel bazlı morfometri ve difüzyon tensor görüntüleme kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden elde edilen sonuçlar şöyle özetlenmiştir:

- Beyine gelen artmış nosiseptif girdiler nosiseptif sistemde nöroplastik değişikliklere yol açar. Bu durum kronik ağrıya dönüşüm ve kronik ağrının idamesinde rol oynar.

- Beyine ulaşan kronik nosiseptif girdiler somatosensöryel ve motor sistemlerde kortikal reorganizasyon ve maladaptif nöral plastisiteye neden olur.
- Kronik ağrı, geniş skala nöronal ağ konnektivitesinde temporal ve spasyal değişikliklerle ilişkilidir.
- Kronik ağrı beyinde makroskopik yapısal değişikliklere yol açar (108).

Diz OA hastalarında da fMRG ile fibromiyaljiye benzer, SS düşündüren bulgular saptanmıştır (109).

2.3.4.5. Genetik Tanı

Genetik mutasyonlar, reseptörlerin veya nörotransmitterlerin sentez ve salınımıyla ilişkili yapıların fonksiyonunu değiştirerek ağrıya yatkınlık yaratabilmektedir. Katekolamin-O-metil transferaz, sodyum kanal, guanosin trifosfat siklohidroksilaz, tip 2 ve 3 adrenerjik reseptörler, CNS potasyum kanal geni mutasyonları ağrı yatkınlığıyla ilişkilendirilmektedir (94).

SS tanısında yukarda bahsedilen yöntemler kullanılsa da altın standart bir tanısal yöntem henüz tanımlanmamıştır. Ağrı ve sensitizasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla geçerli tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi mümkün olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalardan ACR 1986 kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alan 62 hasta, ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre romatoid artrit tanısı alan 32 hasta ve diz ağrısı olmayan, diz eklemini etkileyebilecek mekanik, inflamatuvar, endokrin, dejeneratif, sistemik ek hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer dağılım gösteren 31 birey alınması planlandı. Aralık 2016- Aralık 2018 tarihleri arasında polikliniklere başvurup OA ve RA tanısı alan/tanısıyla takip edilen ardışık hastalardan dahil olma kriterlerini karşılayan 62 OA'lı hasta, 32 RA'lı hasta ve 31 sağlıklı kontrol araştırmaya dahil edildi. Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup (Karar no: 19-964-16 Tarih: 12/12/2016), tüm katılımcılar bilgilendirilmiş onam formu imzalamıştır.

Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Osteoartrit grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- 45-75 yaş aralığında olan
- ACR 1986 kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı almış olan
- En az 6 aydır diz ağrısı olan
- Bilgilendirilmiş onam alınmış olan hastalar

Dahil olmama kriterleri:

- Kontrol altında olmayan sistemik hastalık varlığı
- Kognitif bozukluk varlığı, kooperasyon kısıtlılığı

- Osteoartrit dışında kronik yaygın ağrılı hastalık (Fibromiyalji sendromu vb.), romatolojik hastalık, periferik nöropati varlığı
- Önkolda ağrı
- Değerlendirilecek diz ekleminde aktif artrit varlığı
- Değerlendirilecek dizde protez varlığı

Romatoid artrit grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- 45-75 yaş aralığında olan
- ACR/EULAR 2010 kriterlerine göre romatoid artrit tanısı almış olan
- En az 6 aydır diz ağrısı olan
- Bilgilendirilmiş onam alınmış olan hastalar

Dahil olmama kriterleri:

- Kontrol altında olmayan sistemik hastalık varlığı
- Kognitif bozukluk varlığı, kooperasyon kısıtlılığı
- Romatoid artrit dışında kronik yaygın ağrılı hastalık (Fibromiyalji sendromu vb.), periferik nöropati varlığı
- Önkolda ağrı
- Değerlendirilecek dizde protez varlığı

Kontrol grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- 45-75 yaş aralığında olan
- Diz ve önkolda ağrısı olmayan
- Diz eklemini etkileyebilecek mekanik, inflamatuvar, endokrin, dejeneratif, sistemik ek hastalığı olmayan
- Bilgilendirilmiş onam alınmış olan gönüllüler

Dahil olmama kriterleri:

- Kontrol altında olmayan sistemik hastalık varlığı
- Kognitif bozukluk varlığı, kooperasyon kısıtlılığı
- Diz osteoartriti tanısı almış olmak
- Kronik ağrılı hastalık, romatolojik hastalık, periferik nöropati varlığı

3.2. Demografik ve Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim, meslek, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, ağrı süreleri, diğer ağrılı bölgeleri, RA grubunda ek olarak hastalık süreleri ve seropozitif olup olmadıkları kaydedildi.

Tüm katılımcılara fizik muayene yapılarak dizlerde patellar şok ve sıcaklık artışı varlığı değerlendirildi, eklem hareket açıklığı ölçümü yapıldı. RA grubunda ek olarak hassas ve şiş eklem sayısı belirlendi, rutin poliklinik kontrollerinde bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)/ C- Reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi ve bu veriler kullanılarak RA için bir hastalık aktivasyon parametresi olan DAS 28 hesaplandı.

Anketleri okumak konusunda zorluk yaşayan tüm katılımcılara anketler araştırmacı tarafından okundu.

3.3. Ağrı ve Fonksiyonel Durum Değerlendirmesi

Ağrı şiddetinin değerlendirimi için Görsel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS) kullanıldı. VAS için katılımcılardan 0 hiç ağrı olmaması, 100 dayanılmaz ağrı durumunu ifade eden 100 mm'lik yatay çizgi üzerinde geçen haftaki ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi. Sonuç milimetre cinsinden kaydedildi.

Ağrı ve disabilite değerlendirimi için OA ve RA gruplarına Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası (Graded Chronic Pain Scale- GCPS) uygulandı. GCPS 7 sorudan

oluşur. İlk 3 soru ağrı şiddetini, son 4 soru disabilite düzeyini ölçer. Ağrı ve disabilite skorlarının birlikte değerlendirimi evreyi belirler. Evre 1 düşük ağrı şiddeti ve hafif disabilite, evre 2 yüksek ağrı şiddeti ve hafif disabilite, evre 3 orta derecede kısıtlayıcı şiddetli disabilite, evre 4 ileri derecede kısıtlayıcı şiddetli disabilite olarak tanımlanmıştır. Bu skalanın Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Özdemir-Karataş ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (110).

Ağrı ve fonksiyonel durum değerlendirmesi için OA grubuna ek olarak Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ölçeği uygulandı. WOMAC ölçeği ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç bölümden ve toplam 24 sorudan oluşur, her soru 0 ile 4 arasında puanlanır (0=yok, 4=çok şiddetli). Tüzün ve ark. tarafından WOMAC ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (111).

3.4. Radyografik Değerlendirme

Osteoartrit grubundaki tüm katılımcıların poliklinik değerlendirmeleri sırasında çekilmiş olan diz anteroposterior grafileri araştırmacı ve deneyimli bir fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından Kellgren-Lawrence (KL) radyografik evreleme sistemine göre değerlendirildi. RA ve kontrol gruplarındaki katılımcıların diz grafisi çekilmedi.

3.5. Santral Sensitizasyonun Değerlendirilmesi

Santral sensitizasyonun değerlendirilmesi için basınç ağrı eşiği ölçümü yapıldı ve Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory- CSI) uygulandı.

Basınç ağrı eşiği (BAE) ölçümü kantitatif duyu testi yöntemlerinden biri olup yüksek tekrarlanabilirliği ile stabil bir parametre olarak bulunmuş ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak belirlenmiştir (11). BAE ölçümü OA ve RA grubunda ağrılı dizden, eğer her iki diz de ağrılı ise daha şiddetli ağrı olan dizden, kontrol grubunda ise rastgele belirlenen bir dizden; diz ile aynı taraf tibialis anterior

kası üzerinden ve karşı taraf önkoldan yapıldı. Diz ölçümü medial eklem aralığı üzerinden, tibialis anterior (TA) kası ölçümü, tuberositas tibianın 5 cm distalinden, önkol ölçümü volar yüzde medial epikondilin 5 cm distalinden yapıldı. Diz OA'da en sık etkilenen kompartman medial tibiofemoral kompartman olduğundan diz ölçümü için medial eklem aralığı tercih edildi. Ağrının periferik yayılımını belirlemek için TA kası, uzak bir noktada sensitizasyon varlığını belirlemek için önkol değerlendirildi. Tüm noktalar kemik belirleyicilere göre işaretlenebilir yerlerden seçilerek ölçümlerin katılımcılarda aynı noktalardan yapılabilmesi sağlandı. Ölçümler için dijital basınç algometresi (J-Tech Commander Algometer) kullanıldı. Algometrenin 1 cm²'lik sert ucu ölçüm yapılacak noktalar üzerine cilde dik olarak yerleştirildi, katılımcı ağrı duyduğunu söyleyene kadar basınç kademeli olarak arttırıldı ve ağrı duyduğu sıradaki değer belirlendi. Her bölge için üçer ölçüm yapıldı, ölçümlerde ilgili bölgenin duyarlılaşmasını engellemek için prob hafifçe yer değiştirildi ve ölçümler arasında 30 saniye beklendi. İlk ölçüm deneme- öğrenme ölçümü olarak değerlendirildi, son iki ölçümün ortalaması alınarak kilopascal (kPa) cinsinden kaydedildi. Katılımcıların değerlendirme öncesi son 24 saatte analjezik almamış olmasına dikkat edildi, diğer medikal tedavilere (DMARD, antidepresan, pregabalin vb.) müdahale edilmedi.

Santral sensitizasyon ölçeği 25 sorudan oluşur. Her soru 0 ile 4 arasında puanlanır (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Kırk ve üzeri puan %81 duyarlılık, %75 özgüllük ile santral sensitizasyon varlığını gösterir (98). Santral sensitizasyon şiddeti ise 0-29 arası subklinik, 30-39 arası hafif, 40-49 arası orta, 50-59 arası şiddetli, 60 ve üzeri çok şiddetli olarak tanımlanmıştır (99). CSI Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Düzce tarafından gösterilmiştir (112).

3.6. Kronik Ağrıyla İlişkili Klinik Tabloların Değerlendirilmesi

Kronik ağrıyla ilişkili klinik durumlardan ağrı katastrofizasyonu, depresyon ve uyku problemleri değerlendirildi.

Ağrı katastrofizasyonu, Ağrı Katastrofizasyon Skalası (Pain Catastrophizing Scale- PCS) ile değerlendirildi. PCS hastaların ağrı sırasındaki duygu ve düşüncelerini

sorgulayan 13 sorudan oluşur, her soru 0 ile 4 arasında puanlanır (0=hiç, 4=her zaman). Otuz ve üzerindeki değerler klinik olarak anlamlı ağrı katastrofizasyonu varlığını gösterir (113). Bu skalanın Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Süren ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (114).

Depresyon, Beck Depresyon Envanteri (Beck Depression Inventory- BDI) ile değerlendirildi. BDI kişinin duygudurumunu değerlendiren 21 sorudan oluşur, her soru 0 ile 3 arasında puanlanır. Bu envanterin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından gösterilmiştir, bu çalışmada önerilen şekliyle 17 ve üzeri değerler depresyon varlığını işaret eder olarak kabul edilmiştir (115).

Uyku problemlerinin değerlendirilmesi için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (Insomnia Severity Index- ISI) kullanıldı. ISI birinci sorusu 3 alt başlık içeren toplam 5 sorudan oluşur, her soru ve alt başlık 0 ile 4 arasında puanlanır (0=sorun yok, 4=çok şiddetli sorun). On beş ve üzeri puan klinik olarak anlamlı uykusuzluğa işaret eder (116). Bu indeksin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Boysan ve ark. tarafından gösterilmiştir (117).

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ilişkin örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde primer sonuç değişkeni olarak basınç ağrı eşiği kullanıldı. Moss ve arkadaşlarının çalışmalarından yararlanılarak %80 güç ve %5 tip 1 hata ile minimum örnek büyüklüğü her grup için 22'ser birey olarak hesaplandı (R 3.0.1 açık kaynak program) (118). Çalışmamızda OA grubuna 62, RA grubuna 32, kontrol grubuna 31 kişi dahil edildi.

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyumları Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, medyan değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA testi ile, medyan değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher's kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken BAE dağılımı normal olmadığından Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Kümeli örneklemeler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken kümeli örneklemeler için korelasyon katsayısı hesaplama yöntemi kullanılmıştır.

Bireysel düzeyde hastalarda SS varlığının araştırılması ve hastaların ne kadarında basınç hiperaljezisi olduğunun gösterilebilmesi için, tüm katılımcıların BAE değerleri, üç bölge için ayrı ayrı olarak, sağlıklı kontrol grubunun verilerinden yararlanılarak oluşturulan normal BAE değerleriyle karşılaştırıldı. Kişisel düzeyde birimden bağımsız olarak bu karşılaştırmayı yapabilmek için z transformasyon kullanıldı. Z skorlarının hesaplanabilmesi için DFNS tarafından da önerildiği gibi, BAE değerlerinde normal dağılım sağlanması için logaritmik transformasyon yapıldı. Z skorları aşağıda belirtilen formül ile hesaplandı (102):

$$z \text{ skor} = (X_{\text{birey}} - \text{Ortalama}_{\text{kontrol}}) / \text{Standart sapma}_{\text{kontrol}}$$

Z transformasyondan sonra BAE değerlerinde normal dağılım sağlandı. Z skorunun $0 \pm 1,96$ olması, sağlıklı kontrol grubunun sonuçlarının dağılımının %95'ini temsil etmektedir. Sağlıklı kontrol grubu sonuçlarının %95 güven aralığı dışında kalanlar, yani z skoru $< -1,96$ veya $> 1,96$ olanlar anormal olarak tanımlandı. Negatif değerler hiperaljeziyi, pozitif değerler hipoaljeziyi temsil etmektedir.

$p < 0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya OA grubunda 62, RA grubunda 32, kontrol grubunda 31 olmak üzere toplam 125 kişi dahil edildi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1’de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	OA grubu		RA grubu		Kontrol grubu		p
	Sayı (n=62)	%	Sayı (n=32)	%	Sayı (n=31)	%	
Cinsiyet							1,000
Kadın	59	95,2	30	93,8	29	93,5	
Erkek	3	4,8	2	6,3	2	6,2	
Eğitim							<0,001
Okur-yazar değil	12	19,4	1	3,1	0	0	
İlkokul-ortaokul	35	56,5	21	65,6	5	16,1	
Lise- üniversite	9	14,5	8	25	26	83,9	
Bilinmiyor	6	9,7	2	6,3	0	0	
Meslek							
Ev hanımı	51	82,3	21	65,6	0	0	
Çalışan	6	9,7	5	15,7	28	90,3	
Emekli	5	8,1	6	18,8	3	9,7	
Ek hastalık							<0,001
Var	52	83,9	27	84,4	9	29	
Yok	10	16,1	5	15,6	22	71	
Ss ilişkili hastalık							0,124
Var	8	12,9	3	9,4	0	0	
Yok	54	87,1	29	90,6	31	100	
	Ort±SS Med (Min-Max)		Ort±SS Med (Min-Max)		Ort±SS Med (Min-Max)		
Yaş	60,7±7,7 59,5 (47-75)		58,3±6,6 57,5 (45-72)		49,3±4,2 49 (45-61)		<0,001
VKİ*	32,6±5,1 (21,1-44)		30,9±5,7 (21,7-46,9)		26,4±4,3 (19,4-37,8)		<0,001
Ağrılı bölge sayısı	3±1,1 3 (1-8)		...		0,4±0,6 0 (0-2)		<0,001
Diz ağrısı süresi (yıl)	6,9±6,6 5 (0,5-30)		8,8±9,1 5 (0,5-30)		...		0,653

*ortalama±standart sapma, diğerleri medyan (minimum-maksimum). Ss: Santral sensitizasyon VKİ: Vücut kitle indeksi Ort: Ortalama SS: Standart sapma Med: Medyan Min: Minimum Max: Maksimum

OA grubunda katılımcıların 3'ü (%4,8), RA grubunda 2'si (%6,3), kontrol grubunda 2'si (%6,5) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu ($p=1,000$). Katılımcıların yaş ortalamaları OA grubunda $60,7\pm7,7$, RA grubunda $58,3\pm6,6$, kontrol grubunda $49,3\pm4,2$ idi. Kontrol grubu, OA ve RA gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha gençti ($p < 0,001$). OA ve RA grupları arasında ise yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,768$). Yaşla kronik ağrı sıklığı arttığından ve herhangi bir kronik ağrı yakınması olmayanlar kontrol grubunda dahil edilebildiğinden kontrol grubunun yaş ortalaması daha düşük bulunmuştur. Kontrol grubunda eğitim süresi OA ve RA gruplarından daha yüksekken ($p < 0,001$), OA ve RA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,064$).

OA grubunun VKİ ortalaması $32,6\pm5,1$, RA grubunun $30,9\pm5,7$, kontrol grubunun $26,4\pm4,3$ idi. OA ve RA grup ortalamaları obez, kontrol grubu ortalaması fazla kilolu olarak sınıflandırılmaktadır. Kontrol grubunun VKİ ortalaması OA ve RA gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşükken (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p=0,002$), OA ve RA grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,285$).

Ağrılı bölge sayısı ortalaması OA grubunda $3\pm1,1$ iken kontrol grubunda $0,4\pm0,6$ idi. Ancak bölgeler tek tek sorgulanmadı, hastaların ifade ettiği ağrılı bölgelerin (bel, sağ el gibi) sayısı kaydedildi. OA grubunda hastaların %93,5'inin her iki dizde yakınması vardı. Kontrol grubuna kronik ağrısı olan hastalar dahil edilmedi, ancak değerlendirmenin yapıldığı gün ağrısı olmamak kaydıyla, diz ve önkol dışında akut herhangi bir ağrı yakınması olmuş olan kişiler dışlanmadı. RA grubunda ağrılı bölge sayısı değerlendirilmedi. OA grubunda ağrılı bölge sayısı kontrol grubundan anlamlı düzeyde fazlaydı ($p < 0,001$).

OA grubunda diz ağrısı süresi ortalama $6,9\pm6,6$ yıl, RA grubunda $8,8\pm9,1$ yıl idi. Her iki grupta da ağrı süresi 6 ay ile 30 yıl arasında değişmekteydi. Gruplar arasında diz ağrısı süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,653$). RA grubunda hastalık süresi 7 ay ile 33 yıl arasında değişmekte olup ortalama 15,5 yıldır.

OA grubunun %83,9'unda, RA grubunun %84,4'ünde, kontrol grubunun %29'unda tanı konulmuş en az bir ek hastalık vardı. Kontrol grubunda OA ve RA gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az sıklıkta ek hastalık tanısı

vardı ($p < 0,001$). OA grubunda en sık bildirilen ek hastalıklar %64,5 hastada görülen hipertansiyon (HT) ile %29 hastada görülen diabetes mellitus (DM) idi. RA grubunda da en sık bildirilen ek hastalıklar sırasıyla %56,3 ve %25 ile HT ve DM idi.

Tanı konulmuş santral sensitizasyon (SS) ilişkili hastalık OA grubunda 8 (%12,9), RA grubunda 3 (%9,4) hastada varken, kontrol grubunda hiçbir hastada yoktu. Gruplar arasında SS ilişkili hastalık varlığı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,124$). Ancak SS ilişkili hastalıklar tek tek sorgulanmadı, hastaların ek hastalıkları sorulduğunda bildirdikleri hastalıklar kaydedildi. Ayrıca daha önce FMS tanısı almış olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Bu nedenle bu değerler genellenebilir değildir. Çalışmada en sık bildirilen SS ilişkili hastalık depresyon olup, diğerleri anksiyete, migren/gerilim tipi baş ağrısı, irritabl barsak sendromu idi.

OA grubundaki hastaların indeks (daha ağırlı olan, BAE ölçümü yapılan) dizlerinin grafileri Kellgren-Lawrence (KL) radyografik evreleme sistemine göre incelendiğinde 7 hasta (%11,3) evre 1, 24 hasta (%38,7) evre 2, 18 hasta (%29) evre 3, 13 hasta (%21) evre 4 olarak değerlendirildi.

OA grubunda hastaların WOMAC ağrı skoru ortalaması $11,1 \pm 3,6$, tutukluk skoru ortalaması $3,5 \pm 2$, fiziksel fonksiyon skoru ortalaması $35,8 \pm 10,8$, WOMAC total skoru ortalaması $50,6 \pm 14,5$ idi.

RA grubunda hastaların 15'i (%46,9) DMARD, 17'si (%53,1) biyolojik ajan kullanıyordu. Tedavisiz hasta yoktu. Hastaların 27'si (%84,4) seropozitif, 5'i (%15,6) seronegatif. İki hastanın (%6,3) hastanın dizinde patellar şok vardı. DAS28 ortalaması $4,29 \pm 1,17$ idi, buna göre RA grubu orta düzeyde hastalık aktivitesine sahipti.

OA ve RA gruplarında NSAİİ kullanım sıklıkları sırasıyla %25,8 ve %31,3, pregabalin/gabapentin kullanım sıklıkları sırasıyla %6,5 ve %0, antidepresan kullanım sıklıkları sırasıyla %12,9 ve %6,3 iken kontrol grubunda hiçbir birey ilgili ilaçları kullanmıyordu. Çalışmada hiçbir katılımcı opioid kullanmıyordu. Gruplar arasında NSAİİ kullanımı açısından anlamlı fark varken ($p=0,004$), pregabalin/gabapentin ve antidepresan kullanımları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,180$ ve $p=0,860$).

Tablo 4.2. Grupların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları

Değişkenler	OA grubu	RA grubu	Kontrol grubu	p
	Ort±SS Med (Min-Max)	Ort±SS Med (Min-Max)	Ort±SS Med (Min-Max)	
VAS skoru	70 (36-100)	55 (10-100)	7 (0-65)	<0,001
PCS skoru	16 (1-40)	16,5 (1-69)	10 (0-42)	0,055
BDI skoru	14 (0-49)	19 (1-46)	5 (0-23)	<0,001
ISI skoru	8,5 (0-19)	5,5 (0-22)	3 (0-14)	0,008
GCPS ağrı skoru*	76,6±13,4 (50-100)	70±15 (40-100)	...	0,031
GCPS disabilite skoru	4 (0-6)	4 (1-6)	...	0,442
CSI skoru*	39,3±15,1 (1-68)	39,2±12,6 (12-61)	25,2±12,8 (4-49)	<0,001
BAE diz (kPa)	112,4±59,8 96 (15-277)	156,2±82,7 98 (34-295)	175,7±92,9 239 (96-631)	<0,001
BAE TA (kPa)	124,7±69,4 147 (15-495)	173,6±121,6 138 (26-526)	195,4±118,9 255 (96-840)	<0,001
BAE önkol (kPa)	282,4±148,6 165,5 (21-463)	333,2±196,2 178 (26-505)	270,7±162,7 219 (79-642)	0,036

*ortalama±standart sapma, diğerleri medyan (minimum-maksimum). VAS: Görsel analog skala PCS: Ağrı katastrofizasyon skalası BDI: Beck depresyon envanteri ISI: Uykusuzluk şiddeti indeksi GCPS: Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası CSI: Santral sensitizasyon envanteri BAE: Basınç ağrı eşiği TA: Tibialis anterior kası

VAS ile ölçülen ağrı şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda VAS skoru beklendiği üzere OA ve RA gruplarından anlamlı düzeyde düşüktü (ikisi için de $p<0,001$). OA grubunun VAS skoru RA grubundan sayısal olarak daha yüksek görünse de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,157$).

Grupların Ağrı Katastrofizasyon Skalası (PCS) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,055$). Bonferroni korreksiyonu ile gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldığında da kontrol grubu ile OA ve RA gruplarının skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (OA için $p=0,033$ RA için $p=0,034$). OA ve RA grupları arasında da anlamlı fark bulunmadı ($p=0,731$). Ağrı katastrofizasyonu olanlar (PCS skoru ≥ 30) OA grubunun %21,3, RA grubunun %25, kontrol grubunun %9,7'sini oluşturmaktaydı ve bu açıdan da gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,264$).

Grupların Beck Depresyon Envanteri (BDI) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). OA ve RA gruplarının skoru kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken (ikisi için de $p<0,001$), OA ve RA grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,125$). BDI'ye göre depresyonu olanlar (BDI skoru ≥ 17) OA grubunun %38,6, RA grubunun %54,8, kontrol grubunun %3,2'sini oluşturmaktaydı. OA ve RA gruplarında depresyon sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$).

Grupların Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,008$). OA grubunda ISI skoru kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken ($p=0,006$), RA ve kontrol grubu ile OA ve RA grubu arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,318$ ve $p=0,632$). ISI'ye göre klinik olarak önemli uykusuzluğu olanlar (ISI skoru ≥ 15) OA grubunun %11,3'ü, RA grubunun %12,5'i iken, kontrol grubunda hiçbir hastada klinik önemli uykusuzluk saptanmadı. Gruplar arasında uykusuzluk sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,134$).

Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası (GCPS), kronik ağrısı olanlar bu gruba dahil edilmediğinden kontrol grubuna uygulanmadı. OA grubunda GCPS ağrı skoru RA grubundan sayısal olarak küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,031$). GCPS disabilite ve total skorları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (ikisi için de $p=0,442$).

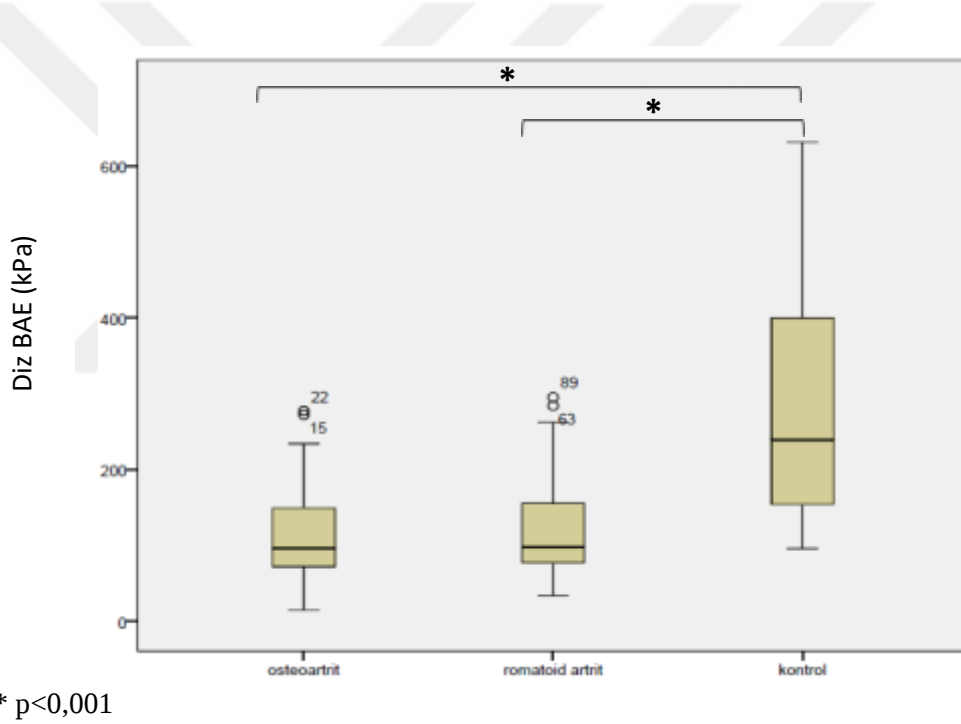
Tablo 4.3. Hastaların GCPS total skorlarına göre dağılımı

GCPS total skor	OA grubu	RA grubu	p
	n (%)	n (%)	
Evre 1	0 (%0)	1 (%3,1)	0,442
Evre 2	18 (%29)	10 (%31,3)	
Evre 3	22 (%35,5)	8 (%25)	
Evre 4	22 (%35,5)	13 (%40,6)	

Ki-kare testi. GCPS: Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası

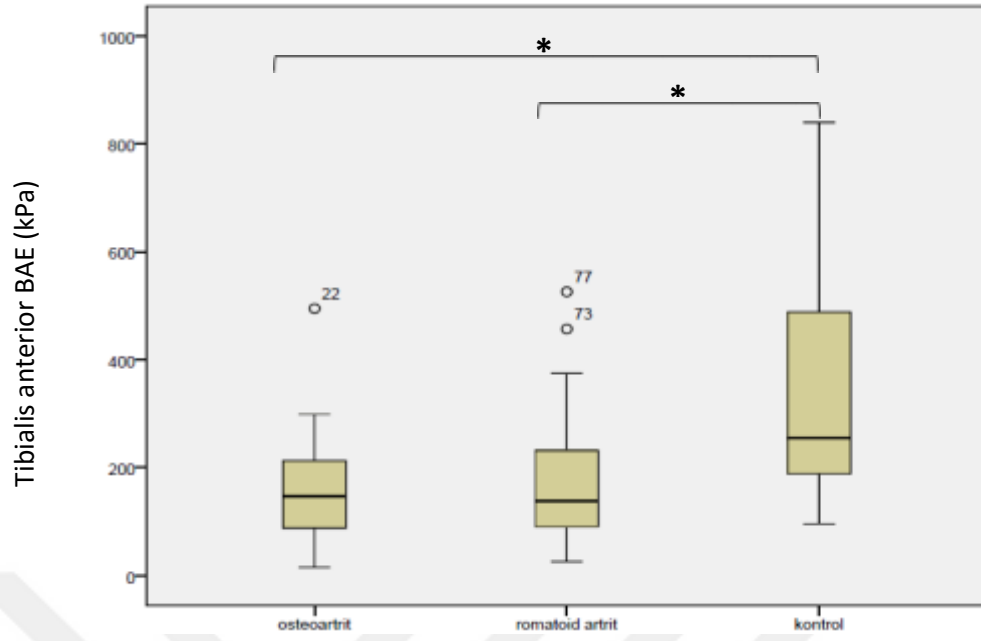
OA ve RA gruplarının Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI) skoru kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekken (ikisi için de $p<0,001$), OA ve RA grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). CSI'ye göre santral sensitizasyonu olanların (CSI skoru ≥ 40) sıklığı OA grubunda %53,2, RA grubunda %59,4, kontrol grubunda %12,9 idi. OA ve RA gruplarında santral sensitizasyon sıklığı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ($p<0,001$), OA ve RA grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,570$).

Diz, tibialis anterior kası (TA) ve önkol basınç ağrı eşiği (BAE) değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (diz: $p<0,001$ TA: $p<0,001$, önkol: $p=0,036$).



Şekil 4.1. Grupların diz BAE açısından karşılaştırılması

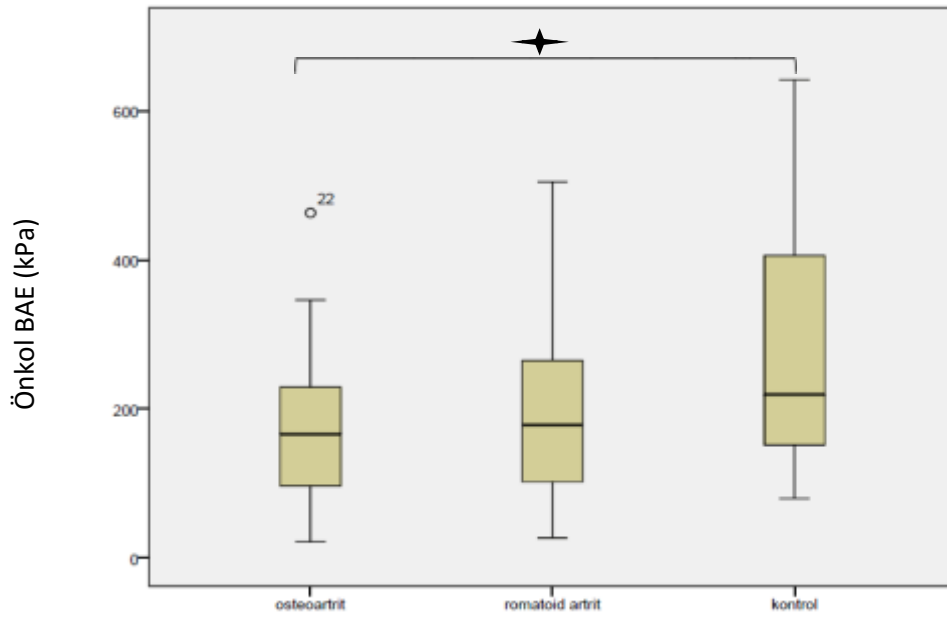
OA ve RA gruplarında diz BAE, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken (ikisi için de $p<0,001$), OA ve RA grupları arasında fark saptanmadı ($p=1,000$). OA ve RA gruplarında ağrılı eklem bölgesinde basınç hiperaljezisi varken, kontrol grubunda yoktu.



* $p < 0,001$

Şekil 4.2. Grupların m. tibialis anterior BAE açısından karşılaştırılması

OA ve RA gruplarında TA kası BAE, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken (ikisi için de $p < 0,001$), OA ve RA grubu arasında fark saptanmadı ($p = 1,000$). OA ve RA gruplarında ağırlı eklem bölgesi çevresinde basınç hiperaljezisi varken, kontrol grubunda yoktu.



* $p < 0,05$

Şekil 4.3. Grupların önkol BAE açısından karşılaştırılması

OA grubunda önkol BAE kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşükken ($p=0,033$), RA grubunda önkol BAE kontrol grubundan sayısal olarak düşük görünse de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,217$). OA ve RA grupları arasında da anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$). OA grubunda ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi varken, RA ve kontrol gruplarında yoktu.

OA grubunun demografik özelliklerinin ve değerlendirme ölçek sonuçlarının her üç bölge BAE değerleri ile ilişkisi, BAE değerleri normal dağılmadığından, Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Bulgular Tablo 4.4'te görülmektedir. Buna göre yaş, VKİ, ek hastalık varlığı, SS ilişkili hastalık varlığı, eğitim, ağırlı bölge sayısı, diz ağrısı süresi, KL evresi, NSAİİ/pregabalin/antidepresan kullanımı, VAS skoru, WOMAC skorları, PCS skoru, ISI skoru, GCPS disabilite skoru, CSI skoru ile BAE değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Erkek hasta sayısının azlığı nedeniyle cinsiyet ile BAE ilişkisi değerlendirilemedi. GCPS ağrı skoru ile TA ve önkol BAE arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf negatif korelasyon (sırasıyla $r=-0,270$ ve $r=-0,276$) saptandı (sırasıyla $p=0,036$ ve $p=0,030$). GCPS total skoru ile diz BAE arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf negatif korelasyon ($r=-0,251$) saptandı ($p=0,049$). Diz BAE ile TA BAE arasında güçlü ($r=0,700$), önkol BAE arasında orta düzeyde ($r=0,633$), istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu (ikisi için de $p<0,001$). Önkol BAE ile TA BAE arasında da istatistiksel olarak anlamlı güçlü ($r=0,727$) korelasyon vardı ($p<0,001$).

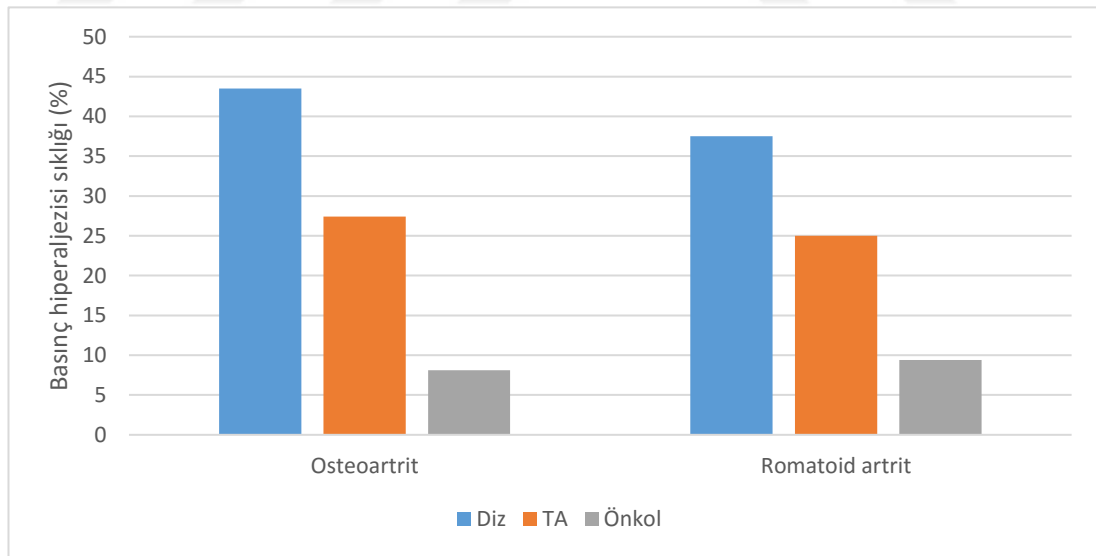
Tablo 4.4. Osteoartrit grubunda değerlendirilen parametreler ile üç bölgede BAE değerleri arasındaki ilişki

		Diz BAE	TA BAE	Önkol BAE
Yaş	r	0,026	0,010	-0,001
	p	0,838	0,941	0,994
Diz ağrısı süresi	r	-0,077	-0,138	0,010
	p	0,552	0,284	0,936
KL evresi	r	0,007	-0,006	0,127
	p	0,959	0,966	0,327
VAS skoru	r	-0,046	-0,071	0,057
	p	0,723	0,586	0,658
WOMAC ağrı skoru	r	-0,062	-0,013	-0,035
	p	0,630	0,920	0,785
WOMAC tutukluk skoru	r	-0,247	-0,173	-0,014
	p	0,053	0,178	0,914
WOMAC fiziksel fonksiyon skoru	r	-0,043	0,025	0,036
	p	0,737	0,844	0,779
WOMAC total skoru	r	-0,051	0,021	0,024
	p	0,696	0,869	0,854
PCS skoru	r	-0,124	-0,154	-0,122
	p	0,342	0,235	0,349
BDI skoru	r	-0,206	-0,125	-0,107
	p	0,124	0,355	0,427
ISI skoru	r	-0,218	-0,077	-0,157
	p	0,088	0,550	0,222
CSI skoru	r	-0,157	-0,191	-0,150
	p	0,222	0,137	0,245
GCPS ağrı skoru	r	-0,248	-0,270	-0,276
	p	0,052	0,034	0,030
GCPS disabilite skoru	r	-0,190	-0,115	-0,061
	p	0,139	0,374	0,639
GCPS total skoru	r	-0,251	-0,127	-0,103
	p	0,049	0,324	0,426
Diz BAE	r	1	0,700	0,633
	p	.	<0,001	<0,001
Önkol BAE	r	0,633	0,727	1
	p	<0,001	<0,001	.

Spearman korelasyon analizi. TA: Tibialis anterior kası KL: Kellgren-Lawrence VAS: Görsel analog skala WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi PCS: Ağrı katastrofizasyon skalası BDI: Beck depresyon envanteri ISI: Uykusuzluk şiddeti indeksi GCPS: Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası CSI: Santral sensitizasyon envanteri BAE: Basınç ağrı eşiği

Yapısal hasar şiddeti ile VAS ve CSI skoru arasındaki ilişki de ayrıca incelendi. KL evresi ile VAS skoru arasında ($r=0,091$ $p=0,480$) ve CSI skoru arasında ($r=-0,072$, $p=0,580$) istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Bireysel düzeyde hastalarda SS varlığının araştırılması için, tüm katılımcıların BAE değerleri, üç bölge için ayrı ayrı olarak, sağlıklı kontrol grubunun verilerinden yararlanılarak oluşturulan normal değerle, z transformasyondan yararlanılarak karşılaştırıldı. Buna göre OA grubunda hastaların %43,5'unda dizde, %27,4'ünde TA kasında, %8,1'inde önkolda basınç hiperaljezisi saptandı. RA grubunda ise hastaların %37,5'unda dizde, %25'inde TA kasında, %9,4'ünde önkolda basınç hiperaljezisi saptandı. OA ve RA gruplarında üç bölgede de hiperaljezi sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu (diz için $p=0,661$ TA ve önkol için $p=1,000$). Kontrol grubunda hiçbir katılımcıda hiçbir bölgede basınç hiperaljezisi bulunmadı. Önkolda basınç hiperljezisi olan hastaların tamamında diğer iki bölgede de hiperaljezi mevcuttu. Lokal hiperaljezide periferik sensitizasyonun etkisi dışlanamayacağından bu grubun özellikleri ayrıca değerlendirilmedi. Uzak noktada hiperaljezi saptanan grup ise hasta sayısı sağlıklı yorum yapmak için yetersiz olduğundan ayrıca değerlendirilmemiştir.



Şekil 4.4. OA ve RA gruplarında üç bölgede basınç hiperaljezisi sıklıkları

Ağrı şiddeti yüksek olan ve düşük olan OA hastalarının klinik farklılıklarını tespit etmek için OA grubu $VAS \geq 60$ ve $VAS < 60$ olarak iki gruba ayrıldı. İlk grup 41, ikinci grup 21 hastadan oluştu. Gruplar arasında yaş, VKİ, ağırlı bölge sayısı, diz ağrısı süresi, KL evresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında her üç bölgede BAE değerleri, WOMAC tutukluk, ISI, BDI, CSI skorları açısından, CSI skorları sayısal olarak farklı görünse de, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PCS skoru, GCPS ağrı, disabilite, total skorları, WOMAC ağrı, fiziksel fonksiyon, total skorları yüksek semptom grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Grupların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları tablo 4.5, 4.6 ve 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan OA’lı hastaların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları

Değişkenler	VAS ≥ 60 grubu	VAS < 60 grubu	p
	Ortalama $\pm$ SS Med (Min-Max)	Ortalama $\pm$ SS Med (Min-Max)	
WOMAC ağrı skoru	12 (5-20)	9 (2-23)	0,001
WOMAC tutukluk skoru	4 (0-8)	4 (0-6)	0,104
WOMAC fiziksel fonksiyon skoru	41 (18-61)	30 (6-46)	0,013
WOMAC total skoru	57 (27-89)	43 (9-62)	0,004
PCS skoru	20,5 (1-40)	8 (1-28)	0,007
BDI skoru	14 (0-49)	12,5 (1-45)	0,907
ISI skoru	9 (0-19)	8 (1-14)	0,277
GCPS ağrı skoru	80 (50-100)	66 (50-100)	0,003
GCPS disabilite skoru	4 (0-6)	2 (0-6)	<0,001
CSI skoru	41 (12-68)	28 (1-67)	0,057
Diz BAE (kPa)	110,1 $\pm$ 9,8 92 (15-277)	116,8 $\pm$ 11,9 114 (33-217)	0,537
TA BAE (kPa)	152,5 $\pm$ 13,6 145 (15-495)	163,5 $\pm$ 16,5 149 (54-299)	0,462
Önkol BAE (kPa)	177 $\pm$ 14,8 171 (21-463)	173,1 $\pm$ 20 147 (57-346)	0,970

Mann-Whitney U testi. VAS: Görsel analog skala WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi PCS: Ağrı katastrofizasyon skalası BDI: Beck depresyon envanteri ISI: Uykusuzluk şiddeti indeksi GCPS: Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası CSI: Santral sensitizasyon envanteri BAE: Basınç ağrı eşiği TA: Tibialis anterior kası

Tablo 4.6. Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan OA'lı hastaların KL evresi açısından karşılaştırmaları

KL evresi	VAS ≥ 60 grubu	VAS < 60 grubu	p
	n (%)	n (%)	
Evre 1	4 (%9,8)	3 (%14,3)	0,859
Evre 2	15 (%36,6)	9 (%42,9)	
Evre 3	13 (%31,7)	5 (%23,8)	
Evre 4	9 (%22)	4 (%19)	

Ki-kare testi. KL: Kellgren-Lawrence VAS: Görsel analog skala

Tablo 4.7. Ağrı şiddeti yüksek ve düşük olan OA'lı hastaların GCPS total skoru açısından karşılaştırmaları

GCPS total skoru	VAS ≥ 60 grubu	VAS < 60 grubu	p
	n (%)	n (%)	
Evre 1	0 (%0)	0 (%0)	0,001
Evre 2	6 (%14,6)	12 (%57,1)	
Evre 3	15 (%36,6)	7 (%33,3)	
Evre 4	20 (%48,8)	2 (%9,5)	

Ki-kare testi. GCPS: Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası VAS: Görsel analog skala

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kronik ağrılı diz osteoartritli hastaların basınç ağrı eşikleri (BAE), romatoid artritli hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılarak, diz osteoartritli hastalarda santral sensitizasyon (SS) varlığının araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak, demografik özellikler, fonksiyonel durum, yapısal hasar, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu, depresyon gibi kronik ağrı ve SS ile ilişkili olabilecek özelliklerin BAE ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Böylece santral sensitizasyonlu OA bir fenotip olabilir mi, bu fenotiple hangi klinik özellikler ilişkili olabilir sorularına cevap aranmıştır.

Doku hasarı ya da inflamasyon olan bölgede ağrı duyarlılığında artış (primer hiperaljezi) akut durumlarda koruyucu adaptif bir yanıt olarak görülebilir ve ön planda periferik sensitizasyon olarak değerlendirilir. Fakat kronik dönemde bu durum koruyucu bir cevap olmaktan çıkar, santral sinir sistemi değişikliklerinin oluşmasına, ağrının kronikleşmesine katkıda bulunan maladaptif bir süreç haline gelir. Bu süreç SS'ü başlatabilir, sürdürebilir ve SS da periferik ağrı duyarlılığında artışa katkı sağlayabilir (119). Yani bir kısır döngü başlamış olur. Hasar bölgesi dışında ağrı duyarlılığında artış (sekonder hiperaljezi) SS bulgusu olarak tanımlanmıştır (87). Çalışmamızda diz OA grubunda ağrılı diz eklemi (medial eklem aralığı), eklem çevresi (tibialis anterior kası) ve ağrısız uzak noktada (önkol) ölçülen basınç ağrı eşikleri (BAE) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Buna göre çalışmamızda diz OA hastalarında periferik sensitizasyon ve SS varlığına dair kanıt elde edilmiştir. Diz OA'da lokal ve uzak noktada basınç hiperaljezisi başka çalışmalarda da gösterilmiştir. Moss ve ark. 23 diz OA'lı hasta ve 23 kontrolü değerlendirdikleri çalışmalarında OA'lı hastalarda ağrılı bölgede ve ağrısız uzak noktalarda (önkol ve topuk) basınç ve soğuk hiperaljezisi saptamış, sıcak ağrı duyarlılığı açısından fark saptamamıştır (118). Wylde ve ark. da 107 OA'lı hasta ve 50 kontrolü değerlendirdikleri çalışmalarında OA grubunda ağrılı bölgede ve uzak noktada (önkol) basınç hiperaljezisi bulmuşlardır (10).

Çalışmamızda RA grubunda da diz eklemi ve eklem çevresi bölgelerde BAE kontrol grubuna göre daha düşük bulundu. Fakat önkol ölçümlerinde RA ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Edwards ve ark. 19 RA'lı hastanın dahil olduğu çalışmalarında RA grubunda 1. metakarpofalangeal eklem üzerinden ölçülen BAE kontrol grubundan düşük bulunurken, patellar tendon ve trapezius kası üzerinden yapılan ölçümler kontrol grubundan farklı bulunmamıştır (120). Bu çalışmada ölçüm bölgelerinde ağrı olup olmadığı belirtilmemiştir. Leffler ve ark.'nın 21 RA'lı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında ağrısız noktada basınç hiperaljezisi 5 yıldan uzun süreli hastalığı olan grupta gösterilmişken, 1 yıldan kısa süreli hastalığı olan grupta gösterilememiştir (121). Çalışmamızda RA grubunda ortalama hastalık süresi 15,5 yıldır ve hastaların %81'inin hastalık süresi 5 yıldan uzundur, ancak ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi gösterilemedi. Ölçüm yapılan bölgelerin ve ağrı durumlarının iyi tanımlandığı daha geniş çaplı araştırmalar bu konuda yararlı olabilir.

Çalışmamızda OA ve RA grupları arasında üç bölgede de BAE açısından fark saptanmadı. OA, RA, kontrol gruplarında BAE karşılaştıran 1989 tarihli bir çalışmada değerlendirilen bölgelerin ağrılı olup olmadığı belirtilmeksizin 3 kemik, 3 yumuşak doku bölgesinden yapılan ölçümlerde OA hastalarında BAE, kontrol ve RA grubundan yüksek bildirilmiştir (122). Bu bulgu güncel literatürle ve çalışmamızla uyumsuzdur. Bu çalışma dışında OA ve RA gruplarını BAE açısından karşılaştıran çalışma bulunmamıştır. Sistemik inflamatuvar özellik gösteren RA ile lokal düşük düzeyde inflamasyonla seyreden, mekanik özelliklerin ağrı patogenezinde daha ön planda olduğu OA'da, ağrılı lokal ve ağrısız uzak noktalarda BAE açısından fark olmaması, kronik eklem ağrısı nedeni olan bu hastalıkların yapısal hasara neden olan patolojik süreçlerinin farklılığından bağımsız olarak, kronik ağrı ortak paydası üzerinden SS ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. García-Fernández ve ark. 16'şar RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), FMS ve ağrısız hastada ACR'ın FMS tanısı için önerdiği 18 hassas nokta ve 6 kontrol nokta üzerinden yapılan ölçümlerde hastalarda ağrısız kontrol grubunda göre düşük BAE bildirmiştir. Hasta grupları arasında BAE açısından sayısal farklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (123). Bu bulgu da görüşümüzü desteklemektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında PCS skoru açısından anlamlı fark yoktu. Ayrıca gruplar arasında PCS'ye göre ağrı katastrofizasyonu saptanan kişilerin yüzdesi açısından da anlamlı fark yoktu. OA grubunda PCS skoru ile BAE arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Finan ve ark. 113 diz OA'lı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında düşük radyografik evre, yüksek ağrı şiddeti bildiren hastalarda PCS skorunun daha yüksek olduğunu bulmakla beraber lokal ve uzak nokta BAE ile PCS skoru arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (30). Wideman ve ark. da 117 diz OA hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında PCS ile lokal ve uzak nokta BAE arasında anlamlı ilişki bulmamıştır (124).

Çalışmamızda OA grubunda ISI skoru, kontrol grubundan yüksek, RA grubu ile benzer bulundu. Ancak gruplar arasında ISI'ya göre klinik olarak önemli düzeyde uykusuzluk saptanan kişilerin yüzdesi açısından anlamlı fark yoktu. Kronik ağrısı olanlarda uyku bozukluğunun görülebileceği ve uyku bozukluğunun ağrı algılanması üzerinde etkisi olabileceği bildirilmektedir (125). Sağlıklı kişilerde ve FMS'de uykusuzluğun hiperaljeziye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (126, 127). Çalışmamızda OA grubunda ISI skoru ile üç bölge BAE değerleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Campbell ve ark. uyku bozukluğu olan ve olmayan diz OA hastalarının basınç ağrı eşiklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında anlamlı fark saptamamıştır (128). Finan ve ark. ise diz OA'lı hastalarda uyku bozukluğu ile uzak nokta BAE arasında zayıf negatif korelasyon bulurken, lokal BAE ile anlamlı ilişki bulmamıştır (30).

Çalışmamızda OA ve RA gruplarının BDI skorları birbirleriyle benzer, kontrol grubundan yüksek bulundu. Kronik ağrısı olan kişilerde depresyon sıklığında artış olduğu bilinmektedir (129). Kronik ağrı ve depresyon arasında karşılıklı iki yönlü bir ilişki olduğu düşünülmektedir (130). Bevilacqua-Grossi ve ark. 30 diz OA'lı hastanın dahil olduğu çalışmalarında ağrısız uzak nokta BAE ile depresyon (Hasta sağlık anketi-9 ile değerlendirilmiş) arasında zayıf negatif korelasyon saptamış, lokal BAE ile ilişki bulmamıştır (131). Finan ve ark. 113 diz OA hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında lokal ve uzak nokta BAE ile depresyon (epidemiyolojik çalışmalar merkezi depresyon ölçeği ile değerlendirilmiş) arasında zayıf negatif korelasyon saptamıştır (30). Çalışmamızda ise OA grubunda BDI skoru ile BAE arasında ilişki

bulunmadı. Depresyonu olan kişilerde ağrı duyarlılığında azalma, BAE’de yükselme olduğunu bulan, bu nedenle depresyon ile ağrı arasındaki ilişkinin yalnızca ağrı duyarlılığı ile açıklanamayacağını ileri süren çalışmalar mevcuttur (132, 133). Çalışmamızda BDI skoru ile BAE arasında ilişki bulunmamasının nedeni bu veya hasta sayımızın az olması olabilir.

Çalışmamızda depresyon, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu gibi psikolojik özellikler açısından kronik ağrı grupları ile kontrol grubu arasında farklılıklar görülse de bu özellikler ile ağrı duyarlılığı arasında ilişki gösterilemedi. Bu durum kronik ağrıda SS ve ağrı duyarlılığında artışın tamamen psikolojik özelliklere atfedilemeyeceğini düşündürmektedir. Finan ve ark. da tanımlanan çalışmaları sonucunda bu yönde görüş bildirmiş ve psikolojik özelliklerin SS üzerine etkisini değerlendirebilmek için prospektif dizaynli çalışmaların daha yararlı olabileceğini önermiştir (30).

OA ve RA gruplarında ağrı şiddeti beklendiği üzere kontrol grubundan yüksekti. OA grubunda VAS skoru sayısal olarak daha yüksek görünse de, OA ve RA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. GCPS ağrı skoru ise OA grubunda RA grubuna göre rakamsal olarak küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. RA hastalarının geneli düzenli takipli hastalardı ve tamamı tedavi almaktaydı. OA’lı hastalar ise daha çok semptomlarının alevlendiği dönemlerde polikliniklere başvurduklarından RA grubundan daha yüksek düzeyde ağrı şiddeti bildirmiş olabilirler. OA grubunda VAS ve WOMAC ağrı skorları ile BAE arasında ilişki saptanmadı. Fakat GCPS ağrı skoru ile TA ve önkol BAE arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf negatif korelasyon bulundu. GCPS ağrı skoru hastaların yakın döneme ek olarak, son 6 aylık dönemdeki ağrı şiddetini de değerlendirmektedir. GCPS bu özelliği nedeniyle kronik ağrı popülasyonunda daha iyi bir değerlendirme ölçeği olup kronisite ile ilişkilendirilen SS ile daha iyi korelasyon göstermiş olabilir. Çalışmamıza göre 6 aylık dönemdeki ağrı şiddeti yüksek olan hastalar, ağrılı bölge çevresi ve ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi göstermektedir. Yani kronik süreçte devam eden şiddetli ağrının SS ile ilişkili olduğu görülmüştür. Başka çalışmalarda VAS ile lokal ve uzak nokta BAE arasında zayıf-orta düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (134, 135). Leung ve ark. ise 243 eklem

replasman cerrahisi listesindeki diz OA hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında lokal ve uzak nokta BAE ile WOMAC ağrı skoru arasında ilişki saptamamıştır (136).

Ağrı ve fonksiyonel durum ile BAE ilişkisi araştırıldığında, Bevilacqua-Grossi ve ark. WOMAC total skoru ile lokal ve uzak nokta BAE arasında negatif korelasyon bulmuştur (131). Imamura ve ark. da WOMAC alt skorları ile BAE arasında negatif ilişki saptamıştır (137). Çalışmamızda ise WOMAC total veya alt grup skorları ile BAE arasında ilişki bulunmadı. Fakat bir başka ağrı ve disabilite değerlendirme ölçeği olan GCPS total skoru ile diz BAE arasında istatistiksel olarak anlamlı, zayıf negatif korelasyon saptandı. Buna göre lokal olarak basınç hiperaljezisi olanlar daha fazla ağrı ve yeti yitimi ifade etme eğiliminde olabilirler.

Çalışmamızda OA grubunun CSI skoru kontrol grubundan yüksek, RA grubuyla benzer bulundu. OA grubunda CSI skoru ile BAE arasında ilişki bulunmadı. Gervais-Hupé ve ark. 133 diz OA'lı hastanın dahil olduğu çalışmalarında CSI skoru ile lokal ve uzak nokta BAE arasında zayıf negatif korelasyon bildirmişlerdir (138). Ancak aynı çalışmada diz OA hastalarında CSI'nın psikofiziksel test (QST) sonuçlarından ziyade somatizasyon, anksiyodepresif semptomlar gibi psikolojik faktörlerle daha güçlü ilişkili olduğu bildirilmiş, orta düzeyde duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle daha kapsamlı değerlendirme yöntemlerinin bir parçası olarak uygulanması önerilmiştir. Çalışmamızda ilişki bulunmamasının nedeni hasta sayımızın daha az olması veya bahsedildiği gibi CSI'nın diz OA'da SS tespiti için orta derecede duyarlı ve daha çok psikolojik faktörlerle ilişkili olmasından kaynaklanmış olabilir. Diz OA'da BAE ile CSI ilişkisini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Kronik bel ağrısı olan hastalarda CSI ile BAE ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada da zayıf negatif korelasyon bildirilmiş (139), altı aydan kısa süreli omuz ağrısı olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada ise ilişki saptanmamıştır (140).

Çalışmamızda KL evresi ile BAE arasında ilişki bulunmadı. Arendt-Nielsen ve ark. 48 diz OA'lı hastayı, Neogi ve ark. 2126 diz OA'lı hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında da KL evresi ile BAE arasında ilişki olmadığını bildirmişler (135, 141). Ayrıca çalışmamızda KL evresi ile VAS skoru ve CSI skoru arasında da ilişki saptanmadı. OA'da radyografik değişiklikler ile semptomların her zaman ilişkili olmadığı bilinmektedir. Bu da OA ağrı patogenezinde SS'un rolünü düşündüren

bulgularından biridir. Çalışmamıza ve diğer çalışmalara göre semptom varlığı ve şiddetinin yanı sıra SS da yapısal hasarın şiddetinden bağımsız görünmektedir. Bu bulgular yapısal hasarın düşük düzeyde de olsa SS'ü başlatabileceği ve sürdürebileceğini düşündürmektedir.

SS gelişiminde periferdeki ağrılı uyarının uzun süre devam etmesinin rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle ağrı süresi ile BAE arasında ilişki olması beklenebilir. Fakat çalışmamızda ve Neogi ve ark.'nın 2126, Skou ve ark.'nın 40 OA'lı hastayı değerlendirdiği çalışmalarında diz OA'da ağrı süresi ile BAE arasında ilişki bulunmamıştır (141, 142). Sensitizasyon gelişmesi için gereken süre bilinmemektedir. Çalışmamızda sadece kronik ağrılı hastalar değerlendirildiğinden, SS gelişecek kişilerde gelişmiş ve daha uzun süre bunun üzerinde bir etki yaratmamış olabilir.

Yaş ile BAE ilişkisine bakıldığında, kantitatif duyu testi protokolünün ve normal değerlerin tanımlandığı bir çalışmada el üzerinden yapılan ölçümlerde, kadınlarda BAE'nin 60 yaşa kadar arttığı, sonra azaldığı; erkeklerde 50 yaşına kadar arttığı, 60 yaşa kadar bir miktar azalıp plato çizdiği bildirilmiştir (143). Petersen ve ark. 133 diz OA hastasının dahil olduğu çalışmalarında yaş ile BAE arasında çok zayıf negatif korelasyon bulmuşlardır (144). Çalışmamızda yaş ile BAE arasında ilişki saptanmadı. Bu durum BAE'nin protokol çalışmasında tariflendiği gibi yaş ile lineer bir ilişkide olmamasından veya hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda OA grubunda ağrılı bölge sayısı beklendiği üzere kontrol grubundan daha fazla bulundu. OA grubunda ağrılı bölge sayısı ile BAE arasında ilişki saptanmadı. Lluch Girbes ve ark. umbilikus altı bölgenin diagramı üzerinde işaretlenen ağrı alanı ile lokal ve uzak nokta BAE arasında zayıf pozitif korelasyon bildirmişler (145). Vücut diyagramı veya yaygın ağrı indeksi gibi daha objektif bir metodun kullanılmamış olması çalışmamızda bu ilişkinin gösterilememesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda VKİ ile BAE arasında ilişki saptanmadı. Hochman ve ark. da çalışmalarında diz OA hastalarında VKİ ile termal ve basınç duyu ve ağrı eşikleri ile değerlendirdikleri SS arasında ilişki saptamamıştır (146).

Çalışmamızda ölçüm yapılan üç bölge BAE değerleri arasında orta-güçlü pozitif korelasyon saptandı. Finan ve Neogi'nin çalışmalarında da lokal ve uzak nokta BAE arasında orta-güçlü pozitif korelasyon bildirilmiştir (30, 141). Buna göre lokal olarak olarak basınç ağrı duyarlılığı artmışsa uzak noktada da basınç ağrı duyarlılığının yüksek olacağını öngörebiliriz. Hasar bölgesinde hiperaljezinin ağrısız uzak noktada hiperaljezi ile ilişkili olması da SS'un etkisi olarak düşünülebilir. Bir başka bakış açısıyla ise genel olarak basınç duyarlılığı yüksek kişiler hasar bölgesinde de daha yüksek duyarlılık gösteriyor olabilirler.

Kronik ağrı mı SS'u tetiklemektedir yoksa SS'a genetik, çevresel veya kişisel özellikleri ile yatkın kişiler mi kronik ağrı geliştirmektedir sorusu henüz cevaplanabilmiş değildir. Muhtemelen bu iki durum karşılıklı bir ilişki içindedir. Bu zamansal ve kişisel değişkenlerin etkisinin gösterilebilmesi için sağlıklı kişilerin prospektif olarak ağrı ve SS geliştirme olasılık ve süreleri açısından izlenmeleri yararlı olabilir.

Çalışmamızda grup düzeyinde değerlendirmeye ek olarak, hastalarda bireysel düzeyde basınç hiperaljezisi varlığı da değerlendirildi. OA grubunda hastaların %43,5'unda dizde, %27,4'ünde eklem çevresinde, %8,1'inde ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi saptandı. RA grubunda ise hastaların %37,5'unda dizde, %25'inde eklem çevresinde, %9,4'ünde ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi saptandı. OA ve RA gruplarında üç bölgede de hiperaljezi sıklıkları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda hiçbir katılımcıda hiçbir bölgede basınç hiperaljezisi bulunmadı. OA ve RA gruplarındaki benzer hiperaljezi sıklıkları kronik eklem ağrısı varlığında, yapısal hasarın nedeni olan patolojiden bağımsız olarak ağrı duyarlılığında artış olabileceği düşüncemizi desteklemektedir. Ağrı duyarlılığındaki artış sadece ağrı olan lokal bölgede değil, yakın yayılım alanı ve uzak noktada da görülmektedir. Bu bulgu da kronik eklem ağrısında SS rolünü desteklemektedir. Ancak bir başka bakış açısıyla her iki grubun da önemli bir kısmında ağrılı lokal ve ağrısız uzak noktada BAE kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. En güvenilir QST yöntemi olan BAE ölçümüyle elde ettiğimiz verilere dayanarak hiperaljezi ve SS'un tüm OA popülasyonuna genellenebilir bir özellik olmadığını, belirli bir altgrupta mevcut olduğunu düşünmekteyiz. Wylde ve ark. da 107 diz OA'lı hastayı değerlendirdikleri

çalışmalarında hastaların %32'inde lokal, %20'sinde uzak noktada basınç hiperaljezisi saptamıştır. Bu çalışmada en sık saptanan bozukluklar %34 hastada görülen lokal taktıl hipoestezi, ile lokal basınç hiperaljezisi. Sıcak ağrı duyarlılığı, soğuk, sıcak ve hafif dokunma algılama eşiği de değerlendirilmiş ve hastaların %29'unda hiçbir somatosensöryel bozukluk saptanmamıştır (10). Bu veri de görüşümüzü desteklemektedir.

SS'nun ağrının kronikleşmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Ağrı duyarlılığında değişiklikler gözlenen OA'lı hastaların tedavi seçenekleri de farklılık göstermektedir. Bu grup asetaminofen, NSAİİ gibi periferik nosiseptif mekanizmaları hedefleyen tedavilere daha az yanıt verip, santral etkili ilaçlardan daha iyi yarar görebilmekte (147), eklem replasman cerrahisinden sonra ağrıları devam edebilmektedir (148). Bu klinik ve terapötik farklılıkları göz önünde bulundurduğunda santral sensitizasyonlu OA hastalarının ayrı bir fenotip olarak tanımlanabileceğini, bu fenotipi erken tanımanın klinik pratikte yararlı olacağını düşünmekteyiz. Bunun için yapısal hasar ile uyumsuz, şiddetli ağrı ve disabilite bildirilen hastalarda ağrılı ve ağrısız bölgelerde basınç ağrı duyarlılığının araştırılmasını, ağrı şiddetinin kronik dönemi de kapsayacak şekilde, GCPS ile değerlendirilmesini önermekteyiz.

Ağrı şiddeti yüksek olan ve düşük olan OA hastalarının klinik farklılıklarını tespit etmek için hastalar VAS'a göre ≥ 60 ve < 60 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, VKİ, ağrılı bölge sayısı, diz ağrısı süresi, KL evresi, BAE değerleri, ISI, BDI, CSI skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PCS skoru, GCPS ağrı, disabilite, total skorları, WOMAC ağrı, fiziksel fonksiyon, total skorları ise yüksek semptom şiddeti bildiren grupta daha istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Bu bulgular ağrı şiddeti ile ağrıyı felaketleştirme davranışının ve fiziksel fonksiyon düzeyinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. King ve ark. çalışmalarında yüksek semptom şiddeti bildiren grupta WOMAC total ve alt grup skorlarını, GCPS total ve alt grup skorlarını, ağrılı bölge sayısını daha fazla ve diz ağrısı süresini daha uzun bulmuşlardır. Lokal BAE yüksek semptom grubunda anlamlı düzeyde düşüken, uzak nokta BAE gruplar arasında farklı bulunmamıştır (149). Finan ve ark. radyolojik evre ve ağrı şiddetine göre 4 gruba ayırdıkları diz OA

hastalarında yüksek semptom düşük radyografik evre grubunda diğer 3 gruptan anlamlı düzeyde yüksek PCS skoru; hafif semptom gruplarından daha yüksek uyku bozukluğu skoru (Pittsburgh uyku kalite indeksi ile değerlendirilmiş); her iki yüksek semptom grubunda da hafif semptom yüksek radyografik evre grubuna göre yüksek depresyon skoru (epidemiyolojik çalışmalar merkezi depresyon ölçeği ile değerlendirilmiş) bildirmişlerdir. Lokal BAE gruplar arasında benzer bulunurken, uzak nokta BAE ise ağrı şiddeti yüksek radyografik evresi düşük olan grupta, ağrı şiddeti düşük, radyografik evresi ileri olan gruptan anlamlı düşük bulunmuştur (30).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Erkek hasta sayısının az olması nedeniyle çalışma sonuçlarının tüm OA popülasyonuna genellenmesi mümkün değildir. Kontrol grubunun OA ve RA grubundan genç olması BAE üzerinde etkili bulunmasa da karşılaştırılan diğer değişkenler üzerine etki etmiş olabilir. Kantitatif duyu testi yöntemlerinden sadece BAE değerlendirilebilmiştir. Araştırmacı hasta gruplarına kör değildir. Ağrısız uzak noktada hiperaljezisi olan OA'lı hasta grubu az sayıda olduğundan ayrı bir analiz yapılamamıştır. Çalışma kesitsel nitelikte olduğundan bulunan gruplar arası farklara ve ilişkilere nedensellik atfetmek uygun olmayabilir. Çalışmamızda hasta sayısı OA ile kontrol grubu arasında BAE açısından fark olup olmadığını göstermek hedefiyle hesaplanmıştı. Bu hasta sayısı ikincil hedef olan BAE ile klinik değişkenlerin ilişkisini göstermek için yetersiz olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri ise kronik eklem ağrısı olan bir hasta kontrol grubunun da araştırmaya dahil edilmiş olması; santral sensitizasyonun geniş kapsamlı klinik değişkenlerle ilişkisinin değerlendirilmiş olması; grup düzeyinde karşılaştırma dışında kişisel düzeyde de basınç hiperaljezinin değerlendirilmesi olarak sıralanabilir. Çalışmamız OA ve RA'nın SS açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği literatürdeki az sayıdaki çalışmadan biridir. Ayrıca bu çalışma diz OA'da CSI kullanımını ve BAE ile ilişkisini değerlendiren literatürdeki ikinci çalışmadır.

6. SONUÇLAR

Diz OA grubunda basınç ağrı eşiği, hem ağrılı lokal nokta, hem eklem çevresi bölge, hem de ağrısız uzak noktada kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Bu bulgu diz osteoartritli hastalarda santral sensitizasyon varlığını desteklemektedir.

Diz OA'da lokal ve uzak nokta basınç ağrı eşikleri ile yaş, VKİ, diz ağrı süresi, ağrılı bölge sayısı, geçen bir haftadaki ağrı şiddeti, KL evresi, WOMAC total ve altgrup skorları, depresyon, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu, santral sensitizasyon skorları arasında ilişki saptanmamıştır. GCPS ile değerlendirilen kronik ağrı şiddeti ile eklem çevresi (TA kası) ve ağrısız uzak nokta BAE arasında zayıf negatif korelasyon bulunurken, eklemden ölçülen BAE değeri ile ilişki saptanmamıştır. GCPS total skoru ile değerlendirilen ağrı ve disabilite düzeyi ise ağrılı eklem BAE değeri ile zayıf negatif yönde ilişkili bulunmuştur. Eklem, eklem çevresi ve uzak nokta BAE değerleri ise birbirleriyle orta- güçlü derecede pozitif korelasyon göstermiştir. Buna göre kronik ağrı şiddeti ve disabilite düzeyi SS ile ilişkili olabilir. SS ile klinik değişkenlerin ilişkilerinin açıklanması için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Diz OA'lı ve diz ağrısı olan RA'lı hastalarda üç ölçüm bölgesinde de BAE değerleri ve basınç hiperaljezi sıklıkları benzer bulundu. Bu bulgu kronik eklem ağrısı varlığında, ağrı duyarlılığında artışın yapısal hasarın nedeni olan patolojiden bağımsız olduğunu düşündürülebilir.

Diz OA'lı hastalarda basınç ağrı duyarlılığında artış, ağrılı bölgede hastaların %43,5'unda, eklem çevresinde %27,4'ünde, ağrısız uzak noktada %8,1'inde saptandı. Bu bulgu hiperaljezi ve SS'un OA hastalarının bir kısmında görülen bir özellik olduğuna işaret etmektedir.

Diz OA'da ağrı şiddeti yüksek olan grupta PCS skoru, GCPS ağrı, disabilite, total skorları, WOMAC ağrı, fiziksel fonksiyon, total skorları, ağrı şiddeti düşük olan gruptan daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular ağrı şiddeti ile ağrıyı felaketleştirme davranışının ve fiziksel fonksiyon düzeyinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Ağrılı diz osteoartriti olan hastalarda santral sensitizasyon: mekanik basınç ile değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada kronik ağrılı diz osteoartritli hastaların basınç ağrı eşikleri (BAE), romatoid artritli (RA) hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırılarak, diz osteoartritli hastalarda santral sensitizasyon (SS) varlığının araştırılması amaçlanmıştır. İkincil olarak demografik özellikler, fonksiyonel durum, yapısal hasar, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu, depresyon gibi kronik ağrı ve SS ile ilişkili olabilecek özelliklerin BAE ile ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Böylece santral sensitizasyonlu osteoartrit (OA) bir fenotip olabilir mi, bu fenotiple hangi klinik özellikler ilişkili olabilir sorularına cevap aranmıştır.

Yöntem: Çalışmaya en az 6 aydır diz ağrısı olan 62 diz OA'lı ve 32 RA'lı hasta ile 31 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 125 kişi dahil edildi. Katılımcıların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), semptom süresi, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar) kaydedildi. OA grubunda yapısal hasar diz radyografileri ile Kellgren-Lawrence (KL) evreleme sistemine göre değerlendirildi. Yakın dönem ağrı değerlendirimi için görsel analog skala (VAS), ağrı ve fonksiyonel durum için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ve Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası (GCPS), depresyon için Beck Depresyon Envanteri (BDI), uykusuzluk için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI), ağrı katastrofizasyonu için Ağrı Katastrofizasyon Skalası (PCS) ölçekleri uygulandı. SS değerlendirmesi için Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI) uygulandı ve ağrılı eklem, eklem çevresi ve ağrısız uzak noktalardan dijital algometre kullanılarak BAE ölçümü yapıldı.

Bulgular: OA grubunda BAE, hem ağrılı eklem, hem eklem çevresi bölge, hem de ağrısız uzak noktada kontrol grubundan düşük bulundu. OA grubunda BDI, ISI, PCS, CSI skorları kontrol grubundan yüksek, RA grubuyla benzer bulundu. Diz OA'lı hastalarda basınç ağrı duyarlılığında artış, ağrılı dizde hastaların %43,5'unda,

eklem çevresinde %27,4'ünde, ağrısız uzak noktada %8,1'inde saptandı. OA ve RA gruplarında üç ölçüm bölgesinde de BAE değerleri ve basınç hiperaljezisi sıklıkları benzer bulundu. Diz OA'da üç bölgede BAE ile yaş, VKİ, diz ağrı süresi, ağrılı bölge sayısı, geçen bir haftadaki ağrı şiddeti, KL evresi, WOMAC total ve altgrup skorları, BDI, ISI, PCS, CSI skorları arasında ilişki saptanmadı. GCPS ile değerlendirilen kronik ağrı şiddeti ile, eklem çevresi ve uzak nokta BAE arasında zayıf negatif korelasyon bulundu. GCPS total skoru ile değerlendirilen kronik ağrı ve disabilite düzeyi ise eklem BAE değeri ile zayıf negatif yönde ilişkili bulundu. Üç bölge BAE değerleri arasında orta- güçlü pozitif korelasyon mevcuttu. Diz OA'da ağrı şiddeti yüksek olan grupta PCS skoru, GCPS ağrı, disabilite, total skorları, WOMAC ağrı, fiziksel fonksiyon, total skorları, ağrı şiddeti düşük olan gruptan daha yüksek bulundu.

Sonuç: Diz OA'lı hastalarda ağrılı eklem, eklem çevresi ve ağrısız uzak noktada basınç hiperaljezisi mevcuttur. Bu bulgu diz OA'da grup düzeyinde SS varlığını göstermektedir. Bireysel düzeyde değerlendirildiğinde ise diz OA'lı hastaların sınırlı bir grubunda basınç hiperaljezisi görülmektedir. Ağrısız uzak nokta BAE kronik ağrı şiddeti ile, lokal bölge BAE ise kronik ağrı ve disabilite düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, radyografik yapısal hasar şiddeti, yakın dönemdeki ağrı şiddeti, semptom süresi, depresyon, uykusuzluk, ağrı katastrofizasyonu, CSI skoru BAE ile ilişkili bulunmamıştır. OA ve RA gruplarında BAE değerleri ve basınç hiperaljezisi bulunan hasta sıklıkları benzerdir. Bu bulgu, kronik eklem ağrısı varlığında ağrı duyarlılığında artışın yapısal hasarın nedeni olan patolojiden bağımsız olduğunu düşündürülebilir.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, santral sensitizasyon, basınç ağrı eşiği

SUMMARY

Central sensitization in patients with painful knee osteoarthritis: assessment with mechanical pressure

Objective: The aim of this study was to investigate presence of central sensitization (CS) in patients with chronic symptomatic knee osteoarthritis (OA) by comparing the pressure pain thresholds (PPT) with rheumatoid arthritis (RA) and healthy control groups. Secondary aim was to investigate the relationships between PPT and features could be associated with chronic pain and CS, like demographic features, functional status, structural damage, insomnia, pain catastrophization, depression. Thus, we tried to elucidate, if OA with CS is a phenotype, and which clinical features may be associated with this phenotype.

Methods: A total of 125 participants, 62 knee OA patients and 32 RA patients who have knee pain for at least 6 months and 31 healthy controls were included in the study. Demographic features (age, sex, body mass index (BMI), duration of symptoms, comorbid diseases, medications) were recorded. Structural damage was assessed with knee radiographies of OA patients according to Kellgren-Lawrence (KL) grading system. Visual Analog Scale (VAS) for recent period pain assessment, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and Graded Chronic Pain Scale (GCPS) for pain and disability, Beck Depression Inventory (BDI) for depression, Insomnia Severity Index (ISI) for insomnia, Pain Catastrophization Scale (PCS) for pain catastrophization were performed. For CS assessment, Central Sensitization Inventory (CSI) was performed and PPTs were measured with digital algometer at painful joint, near joint area and painless remote region.

Results: In the OA group, PPTs were found lower than healthy controls at painful joint, near joint area and painless remote region. In OA group, BDI, ISI, PCS, CSI scores were higher than control group, and similar with RA group. In the OA group, high pressure pain sensitivity was found in 43,5% of the patients at the painful knee, in 27,4% of patients at near joint area, and in 8,1% of patients at painless remote

region. PPT values and frequencies of pressure hyperalgesia at all of three measurement sites were similar in OA and RA groups. Age, BMI, duration of symptoms, number of painful regions, pain severity over the past week, KL grade, WOMAC total and subgroup scores, BDI, ISI, PCS, CSI scores were not correlated with PPT in OA group. There was a weak negative correlation between chronic pain severity assessed by GCPS, and PPT at near joint area and remote region. The level of chronic pain and disability evaluated by GCPS total score was found to be weak negatively correlated with PPT at painful knee. There were moderate-strong correlations between PPT values of three measurement sites. In high symptom severity OA group, PCS score, GCPS pain, disability, total scores, WOMAC pain, physical function and total scores were higher than low symptom severity group.

Conclusion: Patients with knee OA had pressure hyperalgesia at painful joint, near joint area and painless remote region. This finding indicated presence of CS in patients with knee OA at group level. In individual level analysis, pressure hyperalgesia was seen in a limited group of patients with knee OA. PPT at painless remote region was correlated with chronic pain severity, PPT at local region was correlated with chronic pain severity and disability. PPT was not correlated with age, radiographic severity of structural damage, acute pain severity, duration of symptoms, pain catastrophization, depression, insomnia and CSI scores. PPT values and frequencies of patients with pressure hyperalgesia were similar in OA and RA groups. This finding suggested that increased pain sensitivity in the presence of chronic joint pain is independent of pathology, which is the cause of structural damage.

Key words: Knee osteoarthritis, central sensitization, pressure pain threshold

KAYNAKLAR

1. Balcı N. Osteoartrit Epidemiyoloji ve Klasifikasyon. In: Şebnem Ataman PY, editor. Romatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp; 2012. p. 649-58.
2. Tuncer S. Osteoartritte Klinik Tablo ve Değerlendirme. In: Şebnem Ataman PY, editor. Romatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp; 2012. p. 667-80.
3. Gündüz H. Osteoartritte Ağrı Patogenezi. Türkiye 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. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. Pain. 2011;152(3):566-72.
6. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
7. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. European journal of pain (London, England). 2014;18(10):1367-75.
8. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. Frontiers in molecular neuroscience. 2017;10:349.
9. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. Anesthesiology. 2007;106(4):864-7.
10. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(3):535-43.
11. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, Condon L, Moreton B, Wylde V, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and cartilage. 2012;20(10):1075-85.

12. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. Osteoarthritis and cartilage. 2007;15 Suppl A:A1-56.
13. Amanda E. Nelson MJM. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. Rheumatology. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1433-40.
14. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Erişim tarihi: 10.03.2019 [
15. Yesil H, Hepguler S, Ozturk C, Capaci K, Yesil M. Prevalence of symptomatic knee, hand and hip osteoarthritis among individuals 40 years or older: a study conducted in Izmir city. Acta orthopaedica et traumatologica turcica. 2013;47(4):231-5.
16. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization. 2003;81(9):646-56.
17. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instructional course lectures. 2005;54:465-80.
18. Ofluoğlu D. Osteoartrit. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 2067-84.
19. Aigner T SN, Salter DM. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. Rheumatology. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1462-76.
20. Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, Wright MO. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation. Biorheology. 2002;39(1-2):97-108.
21. 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.
22. Sharma L, Pai YC. Impaired proprioception and osteoarthritis. Current opinion in rheumatology. 1997;9(3):253-8.
23. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis and rheumatism. 1986; 29(8):1039-49.

24. MacGregor AJ, Li Q, Spector TD, Williams FM. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee. *Rheumatology* (Oxford, England). 2009;48(3):277-80.
25. Wright AA, Cook C, Abbott JH. Variables associated with the progression of hip osteoarthritis: a systematic review. *Arthritis and rheumatism*. 2009;61(7):925-36.
26. Roemer FW, Guermazi A, Javaid MK, Lynch JA, Niu J, Zhang Y, et al. Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(9):1461-5.
27. Roemer FW, Guermazi A, Niu J, Zhang Y, Mohr A, Felson DT. Prevalence of magnetic resonance imaging-defined atrophic and hypertrophic phenotypes of knee osteoarthritis in a population-based cohort. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(2):429-37.
28. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(6):1513-7.
29. Guermazi A, Niu J, Hayashi D, Roemer FW, Englund M, Neogi T, et al. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study). *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e5339.
30. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(2):363-72.
31. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(5):601-4.
32. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(12):1926-41.

33. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nature reviews Rheumatology*. 2012;8(12):729-37.
34. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(1):203.
35. Woolhead G, Gooberman-Hill R, Dieppe P, Hawker G. Night pain in hip and knee osteoarthritis: a focus group study. *Arthritis care & research*. 2010;62(7):944-9.
36. McAlindon T, Formica M, Schmid CH, Fletcher J. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain. *The American journal of medicine*. 2007;120(5):429-34.
37. Herrero-Beaumont G, Largo R. Osteoarthritis: Chondroitin sulfate - CONCEPT clear, uncertainties unchanged. *Nature reviews Rheumatology*. 2017;13(10):576-7.
38. McCleane G. Pain perception in the elderly patient. *Clinics in geriatric medicine*. 2008;24(2):203-11, v.
39. Altman RD. Clinical features of osteoarthritis. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. *Rheumatology*. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1447-53.
40. Lo GH, McAlindon TE, Niu J, Zhang Y, Beals C, Dabrowski C, et al. Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis and cartilage*. 2009;17(12):1562-9.
41. Remst DF, Blaney Davidson EN, van der Kraan PM. Unravelling osteoarthritis-related synovial fibrosis: a step closer to solving joint stiffness. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(11):1954-63.
42. Power JD, Badley EM, French MR, Wall AJ, Hawker GA. Fatigue in osteoarthritis: a qualitative study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2008;9:63.
43. Arola HM, Nicholls E, Mallen C, Thomas E. Self-reported pain interference and symptoms of anxiety and depression in community-dwelling older adults: can a temporal relationship be determined? *European journal of pain (London, England)*. 2010;14(9):966-71.

44. Holla JF, van der Leeden M, Peter WF, Roorda LD, van der Esch M, Lems WF, et al. Proprioception, laxity, muscle strength and activity limitations in early symptomatic knee osteoarthritis: results from the CHECK cohort. *Journal of rehabilitation medicine*. 2012;44(10):862-8.
45. KL M. Knee joint. In: KL M, editor. *Clinically oriented anatomy*: Wolters Kluwer; 2014. p. 634-44.
46. Reinhard Putz RP. *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası*: Beta Basım Yayın; 2008.
47. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Annals of the rheumatic diseases*. 2001;60(2):91-7.
48. 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 1991-94. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(11):2271-9.
49. Nguyen US, Zhang Y, Zhu Y, Niu J, Zhang B, Felson DT. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. *Annals of internal medicine*. 2011;155(11):725-32.
50. Kacar C, Gilgil E, Urhan S, Arikan V, Dundar U, Oksuz MC, et al. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. *Rheumatology international*. 2005;25(3):201-4.
51. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(4):507-15.
52. Loeser RF. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix. *Osteoarthritis and cartilage*. 2009;17(8):971-9.
53. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(9):673-6.

54. White DK, Neogi T, Zhang Y, Felson D, Lavalley M, Niu J, et al. The association of obesity with walking independent of knee pain: the multicenter osteoarthritis study. *Journal of obesity*. 2012;2012:261974.
55. Rogers MW, Wilder FV. The association of BMI and knee pain among persons with radiographic knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *BMC musculoskeletal disorders*. 2008;9:163.
56. Papalia R, Del Buono A, Osti L, Denaro V, Maffulli N. Meniscectomy as a risk factor for knee osteoarthritis: a systematic review. *British medical bulletin*. 2011;99:89-106.
57. Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2010;18(1):24-33.
58. Vingard E, Alfredsson L, Goldie I, Hogstedt C. Occupation and osteoarthritis of the hip and knee: a register-based cohort study. *International journal of epidemiology*. 1991;20(4):1025-31.
59. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(4):648-56.
60. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis and rheumatism*. 2007;56(1):129-36.
61. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: the Framingham Study. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(4):1032-7.
62. Ettinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES. I: Effects of comorbid medical conditions. *Journal of clinical epidemiology*. 1994;47(7):809-15.

63. Seavey WG, Kurata JH, Cohen RD. Risk factors for incident self-reported arthritis in a 20 year followup of the Alameda County Study Cohort. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(10):2103-11.
64. Ana M. Waldes TDS. Genetics of osteoarthritis. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. *Rheumatology*: Elsevier; 2015. p. 1477-82.
65. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(3):483-9.
66. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
67. Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, D'Agostino MA, Hammer HB, Hensor E, et al. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):651-5.
68. Conaghan PG, D'Agostino MA, Le Bars M, Baron G, Schmidely N, Wakefield R, et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3-year, prospective EULAR study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(4):644-7.
69. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Annals of internal medicine*. 2001;134(7):541-9.
70. Zhang Y, Nevitt M, Niu J, Lewis C, Torner J, Guermazi A, et al. Fluctuation of knee pain and changes in bone marrow lesions, effusions, and synovitis on magnetic resonance imaging. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(3):691-9.
71. Boegard T, Rudling O, Dahlstrom J, Dirksen H, Petersson IF, Jonsson K. Bone scintigraphy in chronic knee pain: comparison with magnetic resonance imaging. *Annals of the rheumatic diseases*. 1999;58(1):20-6.
72. Dieppe P, Cushnaghan J, Young P, Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(8):557-63.

73. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(12):1145-55.
74. Warsi A, LaValley MP, Wang PS, Avorn J, Solomon DH. Arthritis self-management education programs: a meta-analysis of the effect on pain and disability. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(8):2207-13.
75. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):433-9.
76. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2014;22(3):363-88.
77. Duivenvoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, Verhagen AP, Verhaar JA, Bierma-Zeinstra SM. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(3):Cd004020.
78. Warden SJ, Hinman RS, Watson MA, Jr., Avin KG, Bialocerkowski AE, Crossley KM. Patellar taping and bracing for the treatment of chronic knee pain: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(1):73-83.
79. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:Cd004376.
80. Tuncer T, Cay FH, Altan L, Gurer G, Kacar C, Ozcakil S, et al. 2017 update of the Turkish League Against Rheumatism (TLAR) evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatology international*. 2018;38(8):1315-31.
81. Tuncer T. et al. Evidence-Based Recommendations for the Management of Knee Osteoarthritis: A Consensus Report of the Turkish League Against Rheumatism. *Archives of Rheumatology*. 2012;27(1):1-17.

82. Ketenci A GG. Central pain. J PM&R-Special Topics. 2017;10(3):242-6.
83. Martucci KT, Mackey SC. Imaging Pain. Anesthesiology clinics. 2016;34(2):255-69.
84. Akinci A, Al Shaker M, Chang MH, Cheung CW, Danilov A, Jose Duenas H, et al. Predictive factors and clinical biomarkers for treatment in patients with chronic pain caused by osteoarthritis with a central sensitisation component. International journal of clinical practice. 2016;70(1):31-44.
85. Aronoff GM. What Do We Know About the Pathophysiology of Chronic Pain? Implications for Treatment Considerations. The Medical clinics of North America. 2016;100(1):31-42.
86. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain. Current medicinal chemistry. 2016;23(26):2908-28.
87. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
88. Young EE, Costigan M, Herbert TA, Lariviere WR. Heritability of nociception IV: neuropathic pain assays are genetically distinct across methods of peripheral nerve injury. Pain. 2014;155(5):868-80.
89. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nestler EJ, Zachariou V, Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. Trends in neurosciences. 2015;38(4):237-46.
90. Heim C, Ehler U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25(1):1-35.
91. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. Current rheumatology reviews. 2015;11(2):70-85.
92. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain. 2012;12(4):276-85.

93. Bushnell MC, Ceko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(7):502-11.
94. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*. 2005;14(1):135-43.
95. Rollman GB, Abdel-Shaheed J, Gillespie JM, Jones KS. Does past pain influence current pain: biological and psychosocial models of sex differences. *European journal of pain (London, England)*. 2004;8(5):427-33.
96. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2015;23(7):1043-56.
97. Meeus M, Vervisch S, De Clerck LS, Moorkens G, Hans G, Nijs J. Central sensitization in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012;41(4):556-67.
98. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2013;14(5):438-45.
99. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2017;17(2):166-75.
100. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Manual therapy*. 2010;15(2):135-41.
101. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. *Pain physician*. 2014;17(5):447-57.
102. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*. 2006;123(3):231-43.

103. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. *Osteoarthritis and cartilage*. 2011;19(6):655-8.
104. de Tommaso M, Sciricchio V, Ricci K, Montemurno A, Gentile F, Vecchio E, et al. Laser-evoked potential habituation and central sensitization symptoms in childhood migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2016;36(5):463-73.
105. Iannetti GD, Baumgartner U, Tracey I, Treede RD, Magerl W. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. *Journal of neurophysiology*. 2013;110(5):1107-16.
106. Curatolo M, Arendt-Nielsen L. Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*. 2015;26(2):175-84.
107. Baek SH, Seok HY, Koo YS, Kim BJ. Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PloS one*. 2016;11(2):e0149248.
108. Seifert F, Maihofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Current opinion in anaesthesiology*. 2011;24(5):515-23.
109. Pujol J, Martinez-Vilavella G, Llorente-Onaindia J, Harrison BJ, Lopez-Sola M, Lopez-Ruiz M, et al. Brain imaging of pain sensitization in patients with knee osteoarthritis. *Pain*. 2017;158(9):1831-8.
110. Ozdemir-Karatas M, Peker K, Balik A, Uysal O, Tuncer EB. Identifying potential predictors of pain-related disability in Turkish patients with chronic temporomandibular disorder pain. *The journal of headache and pain*. 2013;14:17.
111. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and cartilage*. 2005;13(1):28-33.
112. Düzce E. Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2019.

113. Sullivan MJ. http://sullivan-painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSTManual_English.pdf
114. Suren M, Okan I, Gokbakan AM, Kaya Z, Erkorkmaz U, Arici S, et al. Factors associated with the pain catastrophizing scale and validation in a sample of the Turkish population. *Turkish journal of medical sciences*. 2014;44(1):104-8.
115. Hisli N. Use of the Beck Depression Inventory with Turkish University Students: Reliability, Validity and Factor Analysis. *Turkish Journal of Psychology*. 1989.
116. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011;34(5):601-8.
117. Murat BOYSAN MG, Lütfullah BEŞİROĞLU, Temel KALAFAT. Psychometric properties of the Insomnia Severity Index in Turkish sample. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2010(11):248-52.
118. Moss P, Knight E, Wright A. Subjects with Knee Osteoarthritis Exhibit Widespread Hyperalgesia to Pressure and Cold. *PloS one*. 2016;11(1):e0147526.
119. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature medicine*. 2010;16(11):1248-57.
120. Edwards RR, Wasan AD, Bingham CO, 3rd, Bathon J, Haythornthwaite JA, Smith MT, et al. Enhanced reactivity to pain in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(3):R61.
121. Leffler AS, Kosek E, Lerndal T, Nordmark B, Hansson P. Somatosensory perception and function of diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in patients suffering from rheumatoid arthritis. *European journal of pain (London, England)*. 2002;6(2):161-76.
122. Gerecz-Simon EM, Tunks ER, Heale JA, Kean WF, Buchanan WW. Measurement of pain threshold in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, and healthy controls. *Clinical rheumatology*. 1989;8(4):467-74.

123. Garcia-Fernandez E G-ID, Pérez-Garcia M, Jiménez-Alonso J, Lopez-Chicheri I, Godoy JF. Differences in pressure-pain threshold between healthy women and patients with fibromyalgia syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *J Musculoskel Pain*. 2009;17(2):139-54.
124. Wideman TH, Finan PH, Edwards RR, Quartana PJ, Buenaver LF, Haythornthwaite JA, et al. Increased sensitivity to physical activity among individuals with knee osteoarthritis: relation to pain outcomes, psychological factors, and responses to quantitative sensory testing. *Pain*. 2014;155(4):703-11.
125. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(2):119-32.
126. Schuh-Hofer S, Wodarski R, Pfau DB, Caspani O, Magerl W, Kennedy JD, et al. One night of total sleep deprivation promotes a state of generalized hyperalgesia: a surrogate pain model to study the relationship of insomnia and pain. *Pain*. 2013;154(9):1613-21.
127. Agargun MY, Tekeoglu I, Gunes A, Adak B, Kara H, Ercan M. Sleep quality and pain threshold in patients with fibromyalgia. *Comprehensive psychiatry*. 1999;40(3):226-8.
128. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L, et al. Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients With and Without Insomnia. *Arthritis care & research*. 2015;67(10):1387-96.
129. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*. 2003;163(20):2433-45.
130. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural plasticity*. 2017;2017:9724371.
131. Bevilaqua-Grossi D, Zanin M, Benedetti C, Florencio L, Oliveira A. Thermal and mechanical pain sensitization in patients with osteoarthritis of the knee. *Physiotherapy theory and practice*. 2019;35(2):139-47.

132. Lautenbacher S, Sernal J, Schreiber W, Krieg JC. Relationship between clinical pain complaints and pain sensitivity in patients with depression and panic disorder. *Psychosomatic medicine*. 1999;61(6):822-7.
133. Dickens C, McGowan L, Dale S. Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Psychosomatic medicine*. 2003;65(3):369-75.
134. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(9):2907-16.
135. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010;149(3):573-81.
136. Leung YY, Lim Z, Fan Q, Wylde V, Xiong S, Yeo SJ, et al. Pre-operative pressure pain thresholds do not meaningfully explain satisfaction or improvement in pain after knee replacement: a cohort study. *Osteoarthritis and cartilage*. 2019;27(1):49-58.
137. Imamura M, Imamura ST, Kaziya HH, Targino RA, Hsing WT, de Souza LP, et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(10):1424-31.
138. Gervais-Hupe J, Pollice J, Sadi J, Carlesso LC. Validity of the central sensitization inventory with measures of sensitization in people with knee osteoarthritis. *Clinical rheumatology*. 2018;37(11):3125-32.
139. Kregel J, Schumacher C, Dolphens M, Malfliet A, Goubert D, Lenoir D, et al. Convergent Validity of the Dutch Central Sensitization Inventory: Associations with Psychophysical Pain Measures, Quality of Life, Disability, and Pain Cognitions in Patients with Chronic Spinal Pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2018;18(6):777-87.

140. Coronado RA, George SZ. The Central Sensitization Inventory and Pain Sensitivity Questionnaire: An exploration of construct validity and associations with widespread pain sensitivity among individuals with shoulder pain. *Musculoskeletal science & practice*. 2018;36:61-7.
141. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, Niu J, Arendt-Nielsen L, Woolf C, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(4):682-8.
142. Skou ST, Graven-Nielsen T, Rasmussen S, Simonsen OH, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Widespread sensitization in patients with chronic pain after revision total knee arthroplasty. *Pain*. 2013;154(9):1588-94.
143. Magerl W, Krumova EK, Baron R, Tolle T, Treede RD, Maier C. Reference data for quantitative sensory testing (QST): refined stratification for age and a novel method for statistical comparison of group data. *Pain*. 2010;151(3):598-605.
144. Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Finocchietti S, Hirata RP, Simonsen O, Laursen MB, et al. Age Interactions on Pain Sensitization in Patients With Severe Knee Osteoarthritis and Controls. *The Clinical journal of pain*. 2017;33(12):1081-7.
145. Lluch Girbes E, Duenas L, Barbero M, Falla D, Baert IA, Meeus M, et al. Expanded Distribution of Pain as a Sign of Central Sensitization in Individuals With Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Physical therapy*. 2016;96(8):1196-207.
146. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(9):1236-42.
147. Clauw DJ, Hassett AL. The role of centralised pain in osteoarthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35 Suppl 107(5):79-84.
148. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: an exploratory study. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(9):1253-6.
149. King CD, Sibille KT, Goodin BR, Cruz-Almeida Y, Glover TL, Bartley E, et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*. 2013;21(9):1243-52.

EKLER

EK-1. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

İsim: _____ Tarih: _____

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 numarayla 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-2. Ağrı Katastrofizasyon Skalası

Hasta No: _____ Yaş: _____ Cinsiyet: E() K() Tarih: _____

Herkes hayatının bir bölümünde ağrılı durumlarla karşılaşır. Bu durumlar baş ağrısı, diş ağrısı, eklem ağrısı veya kas ağrısı olabilir. Bunun yanında kişiler sıklıkla hastalık, yaralanma, dişle ilgili operasyonlar veya cerrahi sonucu da ağrıya maruz kalırlar.

Biz bu ankette ağrınız olduğunda ne hissettiğiniz ve düşündüğünüzle ilgileniyoruz. Aşağıda ağrıyla ilişkili olabilecek farklı duygu ve düşünceleri tanımlayan 13 cümle bulunmaktadır. Lütfen aşağıdaki skalayı kullanarak ağrınız olduğunda hissettiğiniz düşüncelerinizi ve duygularınızı derecelendiriniz.

0 – Hiç 1 – Biraz 2 – Orta Derecede 3 – Ciddi Şekilde 4 – Her zaman

Ağrım varken...

- 1 ☐ Ağrının bitip bitmeyeceği hakkında sürekli endişelenirim.
- 2 ☐ Bu duruma daha fazla katlanamayacağımı hissederim.
- 3 ☐ Bu ağrının korkunç olduğunu ve hiçbir zaman iyileşmeyeceğini düşünürüm.
- 4 ☐ Bu ağrının berbat olduğunu ve beni mahvettiğini hissederim.
- 5 ☐ Buna daha fazla dayanamayacağımı hissederim.
- 6 ☐ Ağrı daha da kötüleşecek diye korkarım.
- 7 ☐ Başka ağrılı durumları düşünüp dururum.
- 8 ☐ Tedirgin bir şekilde ağrının geçmesini isterim.
- 9 ☐ Ağrıyı aklımdan bir türlü çıkaramadığımı fark ederim.
- 10 ☐ Sürekli ağrının ne kadar acı verdiğini düşünürüm.
- 11 ☐ Ağrının durmasını ne kadar çok istediğimi düşünürüm.
- 12 ☐ Ağrının şiddetini azaltmak için yapabileceğim hiçbir şeyin olmadığını düşünürüm.
- 13 ☐ Ciddi bir durumun ortaya çıkıp çıkmayacağını merak ederim.

EK-3. Derecelendirilmiş Kronik Ağrı Skalası

1) Şu anda eğer 0 (sıfır)'ı ağrı yok olarak kabul edersek ve 10 rakamının da tahmin edilebilecek en yüksek ağrıyı gösterdiğini varsayarsak şu anki ağrınız aşağıdaki cetvel üzerinde nerededir? Lütfen işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2) Geçen 6 ay içinde en kötü ağrınız hangi şiddetteydi? Lütfen yukarıdaki soruya benzer olarak aşağıdaki cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3) Geçen 6 ay içinde ağrınız ortalama olarak kaç şiddetindeydi? Lütfen cetvel üzerinde işaretleyiniz.

Hiç yok En yüksek
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

4) Geçen 6 ay içerisinde ağrı nedeni ile kaç gün normalde yaptığınız işleri yapamadınız? (İşe veya okula gidememek gibi)

_____ gün

5) Geçen 6 ay içerisinde ağrınız günlük işlerinizi ne derecede etkiledi?

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6) Geçen 6 ay içinde ağrınız sosyal (Örneğin: Sinema tiyatroya gitme, arkadaş ziyareti) ve aile ilişkilerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7) Geçen 6 ay içinde ağrı normalde yapmakta olduğunuz işleri hangi oranda etkiledi? (Ev işleri dahil)

Hiç etkilemedi Aşırı etkilendi
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EK-4. Beck Depresyon Envanteri

Bu form son 1 hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Her şeyden sıkılıyorum.
5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
6. (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.
8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
9. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

- (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
10. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.
11. (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.
12. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
13. (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
14. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
15. (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
16. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
17. (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
18. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.

(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19. (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.

(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.

(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.

20. (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

(1) Eskisine oranla seксе ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21. (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK-5. Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

1. Lütfen şu andaki (örn., son 2 hafta içinde) uykusuzluk probleminizin/problemlerinizin **ŞİDDETİNİ** değerlendiriniz.

	Hiç	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli
a) Uykuya dalmakta güçlük:	0	1	2	3	4
b) Uykuyu sürdürmekte güçlük:	0	1	2	3	4
c) Çok erken uyanma problemi:	0	1	2	3	4

2. Son zamanlardaki uyku düzeninizden ne kadar memnunsunuz/memmuniyetsizsiniz?

Çok Memnun	Memnun	Nötr	Memnun Değil	Hiç Memnun Değil
0	1	2	3	4

3. Uyku probleminizin gün içindeki işlevselliğinizi (örn., gün içinde tükenmişlik, işte/günlük uğraşlarda çalışma potansiyeli, konsantrasyon, hafıza, duygu durum, vb.) ne ölçüde engellediğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Engelle-yici Değil	Biraz Engelle-yici	Oldukça Engelle-yici	Çok Engelle-yici	Çok Fazla Engelle-yici
0	1	2	3	4

4. Yaşam kalitenizin bozulması anlamında uyku probleminizin başkaları tarafından ne kadar fark edilebildiğini düşünüyorsunuz?

Kesinlikle Fark Edilemez	Biraz Fark Edilebilir	Oldukça Fark Edilebilir	Çok Fark Edilebilir	Çok Fazla Fark Edilebilir
0	1	2	3	4

5. Son zamanlardaki uyku probleminiz sizi ne kadar endişelendiriyor/strese sokuyor?

Kesinlikle Endişelendirmiyor	Biraz Endişelendiriyor	Oldukça Endişelendiriyor	Çok Endişelendiriyor	Çok Fazla Endişelendiriyor
0	1	2	3	4

EK-6. Santral Sensitizasyon Ölçeği

Santral sensitizasyon ölçeği	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sık sık	Her zaman
1. Uykudan uyandığımda yorgun ve dinlenmemiş hissediyorum.					
2. Kaslarımda katılık ve ağrı hissediyorum.					
3. Endişe ve kaygı ataklarım oluyor.					
4. Dişlerimi gıcırdatıyorum veya sıkıyorum.					
5. İshal ve/veya kabızlık sorunlarım var.					
6. Günlük işlerimi yaparken yardıma ihtiyaç duyuyorum.					
7. Parlak ışıklardan rahatsız oluyorum.					
8. Bedensel bir iş yaptığımda çok kolay yoruluyorum.					
9. Tüm vücudumda ağrı hissediyorum.					
10. Baş ağrılarım oluyor.					
11. Mesanemde rahatsızlık hissediyorum ve/veya idrar yaparken yanma oluyor.					
12. İyi uyuyamıyorum.					
13. Konsantre olmakta (dikkatimi yoğunlaştırmakta) güçlük çekiyorum.					
14. Kuruluk, kaşıntı veya döküntü gibi cilt problemlerim oluyor.					
15. Stres bedensel şikayetlerimi kötüleştiriyor.					
16. Üzgün ya da çökkün (depresif) hissediyorum.					
17. Enerjim düşüktür.					
18. Boyun ve omuzlarımda kas gerginliği hissediyorum.					
19. Çenemde ağrı hissediyorum.					
20. Parfüm gibi bazı kokular başımın dönmesine ve midemin bulanmasına neden oluyor.					
21. Sık sık idrara çıkıyorum.					
22. Geceleri uyumak için yattığımda bacaklarımda rahatsızlık ve huzursuzluk hissediyorum.					
23. Bazı şeyleri hatırlamakta güçlük çekiyorum.					
24. Çocukluğumda travma geçirdim.					
25. Cinsel organlarım etrafında ağrı hissediyorum.					