



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRININ
FONKSİYONEL KAPASİTE, EMOSYONEL DURUM, UYKU
KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Vijdan Yıldız ÖZKUL

RİZE – 2020



T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRININ
FONKSİYONEL KAPASİTE, EMOSYONEL DURUM, UYKU
KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Vijdan Yıldız ÖZKUL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Münevver Serdaroğlu BEYAZAL

RİZE – 2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocalarım Ana Bilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Gül Devrimsel'e, tez danışmanım Doç. Dr. Münevver Serdaroğlu Beyazal'a ve Dr. Öğretim Üyesi Murat Yıldırım'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan doktor arkadaşlarıma, uzman hekimlere, hemşirelere, fizyoterapistlere, sekreterlere ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Tezimin verilerini toplama aşamasında ve istatistik analizlerinde yardımlarını esirgemeyen tüm hekim arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Varlıklarıyla bana huzur ve mutluluk veren, her zaman yanımda olan sevgili eşim Muhammet Özkul ile canım oğlum Furkan ve canım kızım İpek'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Vijdan YILDIZ ÖZKUL

2020

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	Error! Bookmark not defined.
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. OSTEOARTRİT	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflandırılma	3
2.1.2. Epidemiyoloji	6
2.1.3. Risk Faktörleri	8
2.1.3.1. Sistemik Risk Faktörleri	8
2.1.3.2. Lokal Risk Faktörleri	11
2.1.4. Patogenez	14
2.1.5. Klinik	17
2.1.6. Osteoartritte Laboratuvar	21
2.1.7. Osteoartritte Görüntüleme	21
2.1.8. Preklinik ve Erken Osteoartrit	23
2.1.9. Tedavi	25
2.1.9.1. Non-farmakolojik Tedavi	26
2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi	27
2.1.10. Osteoartritte Ağrı	30
2.1.10.1. Osteoartritte Ağrı Mekanizmaları	32
2.1.10.2. Osteoartritlik Ağrının Mediatorleri	34
2.1.10.3. Osteoartrit Ağrısının Türleri	34
2.2. NÖROPATİK AĞRI	36
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji	36
2.2.2. Klinik Özellikler ve Tanı	38
2.2.3. Tedavi	43

3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. ETİK KURUL İZNİ.....	46
3.2. HASTALARIN TOPLANMASI	46
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ.....	46
3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	46
3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	47
3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEST VE ÖLÇEKLER	47
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	51
4. BULGULAR	53
4.1. Demografik ve klinik özellikler	53
4.2. Nöropatik ağrı, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının dağılımı	55
4.3. Nöropatik ağrısı olanlarda sosyodemografik, klinik özelliklerin, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçeklerinin dağılımı	56
4.4. Nöropatik ağrı skorları ve ilişkili özelliklerin korelasyonu	62
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	73
8. EKLER	95

ÖZET

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRININ FONKSİYONEL KAPASİTE, EMOSYONEL DURUM, UYKU KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Giriş: Osteoartrit progresif kartilaj hasarı, eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı ve eklem fonksiyonlarının kaybı ile karakterize kronik bir hastalıktır. OA, yaşlanan popülasyonda önde gelen sağlık problemlerinden biridir ve kişilerin hem sosyal performansını hem de günlük yaşam aktivitelerini ciddi şekilde kısıtlayan morbiditeye neden olur. OA'nın en yaygın görülen semptomu ağrıdır. OA'da izlenen ağrının etiyolojisi ve patofizyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak ağrının nosiseptif karakteri hastalarda izlenen hipersensitivite, yayılan ağrı ve karıncalanma gibi semptomları tam açıklayamamaktadır. Bu çalışmanın amacı diz OA hastalarında nöropatik ağrı komponentinin sıklığını değerlendirmek ve nöropatik ağrının fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Eylül 2019-Temmuz 2020 tarihleri arasında fizik tedavi polikliniğine başvuran, en az üç aydır diz ağrısı olan, 40-70 yaşları arasındaki, “American College of Rheumatology” (ACR) tanı kriterlerine göre diz OA teşhisi koyulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Nöropatik ağrıya neden olduğu bilinen komorbiditesi olanlar çalışmadan dışlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, çalışma durumu, komorbiditeleri, vücut kitle indeksi ve semptom süresi sorgulandı. Fizik muayenede, diz eklem hareket açıklığı (EHA) kaydedildi. Hastaların ayakta çekilen direkt grafileri Kellgren-Lawrence evrelemesine göre değerlendirildi. On puanlı bir likert skalasıyla istirahat (VASist), aktivite (VASakt) ve gece (VASgece) sırasındaki ağrı düzeyleri sorgulandı. Tüm hastalarda nöropatik ağrı seviyeleri “Douleur Neuropathique 4 Questions” (DN4) ve PainDETECT (PD-Q) ölçekleriyle değerlendirildi. Fonksiyonel durum değerlendirmesinde “Western Ontario and Mc Masters Universities Osteoarthritis Index” (WOMAC) and “Lequesne Knee OA Severity Index” (Lequesne) kullanıldı. Hastaların duygu-durumları “Beck Depresyon Envanteri” (BDE) ve “Beck Anksiyete Envanteri” ile değerlendirildi. Uyku kalitesinin değerlendirilmesinde “Pittsburg Sleep Quality Index” (PUKİ), yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde “Kısa form-36” (KF-36) tercih edildi. Çalışmamız 100 hasta ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $58,8 \pm 7,2$ yılı (46-70 yaş arası). Hastaların %79'u kadın, %21'i erkekti. DN4 ölçeğine göre ($DN4 \geq 4$) hastaların %46'sında ($n=46$), PD-Q skalasına ($PD-Q \geq 19$) göre hastaların %20'sinde ($n=20$) nöropatik ağrı eşlik etmekteydi. BDÖ ile değerlendirildiğinde hastaların %37'sinde ($n=37$) depresyon ve BAE ile değerlendirildiğinde %46'sında ($n=46$) anksiyete bozukluğu vardı. PUKİ skoruna göre hastaların %47'sinin ($n = 47$) uyku kalitesi kötüydü. Nöropatik ağrısı olan hastaların yaşı, cinsiyeti, eğitim düzeyi, mesleki durumu ve VKİ nöropatik ağrısı olmayanlara benzerdi ($p \geq 0,05$).

$DN4 \geq 4$ olan hastalarda semptom süresi daha uzun, sabah tutukluğu sıklığı ve süresi daha sık, Kellgren-Lawrence evresi, tüm VAS değerleri, PD-Q, WOMAC, Lequesne, BAE, PUKİ skorları $DN4 < 4$ olanlardan daha yüksek, KF-36'nın alt skorları olan fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve ağrı skoru ile sağ diz EHA daha düşüktü. $PD-Q \geq 19$ olan hastalarda semptom süresi, sabah sertliği süresi daha uzun, bel çevresi, tüm VAS değerleri, DN4, WOMAC, Lequesne, BDE, BAE, PUKİ skorları $PD-Q < 19$ olanlardan daha yüksekti, ancak KF-36'nın alt skorları olan fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon ve ağrı skoru ile sağ diz EHA daha düşüktü.

Sonuç: Diz OA ağrısı genel olarak nosiseptif karakterde bilinmesine rağmen, hastaların önemli bir kısmına nöropatik ağrı komponenti eşlik etmektedir. Diz OA hastalarında nöropatik ağrı komponenti; yüksek nosiseptif ağrı ve diz OA şiddeti, fonksiyonelliğin azalması, bozulmuş uyku ve yaşam kalitesi, depresyon ve anksiyete bozukluğuyla ilişkilidir.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, Nöropatik ağrı, Yaşam kalitesi, Fonksiyonel durum, Uyku kalitesi, Duygu-durum,

ABSTRACT

EFFECT OF NEUROPATHIC PAIN ON FUNCTIONAL CAPACITY, EMOTIONAL STATE, SLEEP QUALITY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a chronic disease characterized by progressive cartilage destruction, joint pain, limitation of movement and loss of function. OA is one of the leading health problems in the aging population and causes morbidity that severely restricts both social performance and daily living activities of individuals. The most common symptom of OA is pain. The etiology and pathophysiology of pain in OA is not completely clear. However, nociceptive components may not completely explain the symptoms such as hypersensitivity, referred pain and numbness. The aims of our study were to evaluate the existence of neuropathic pain (NP) component and to assess the effect of NP on functional capacity, emotional status, quality of sleep and quality of life in patients with knee OA.

Material and methods: Patients who applied to physical therapy outpatient clinics between September 2019 and July 2020, had knee pain for at least 3 months, aged 40-70, and knee OA diagnosis, according to “American College of Rheumatology” (ACR) diagnostic criteria were included in the study. Patients with diseases known to cause neuropathic pain were excluded from the study. Data including age, sex, educational status, working status, comorbidities, body mass index, symptom duration, presence and duration of morning stiffness, were obtained from patients. The presence of crepitation, knee range of motion (ROM) were evaluated on physical examination. The standing antero-posterior radiographs of the patients were evaluated using the Kellgren-Lawrence grading system. The rest, activity, and night pain of the patients were questioned using a 10-point likert scale (VASrest, VASactivity, VASnight, respectively). NP level in all patients was evaluated with the Douleur Neuropathique 4 Questions (DN4) and PainDETECT (PD-Q) scales. Western Ontario and Mc Masters Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and Lequesne Knee OA Severity Index (Lequesne) were used for functional status assessment. Beck Depression Inventory (BDI) and the Beck Anxiety Inventory (BAI) were preferred for the evaluation of the emotional states of the patients, the sleep quality of the patients was evaluated with the Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI). Short Form-36 (SF-36) was preferred in the evaluation of quality of life. Our study was performed on 100 patients with knee OA.

Results: The mean age of the patients was 58.8 ± 7.2 years (between the ages of 46-70). 79% of the patients were women and 21% were men. NP accompanied 46% of the patients ($n=46$) according to the DN4 scale ($DN4 \geq 4$) and 20% ($n=20$) of the patients according to the PD-Q scale ($PD-Q \geq 19$). 37% of the patients ($n=37$) had depression when evaluated with BDI, and 46% ($n=46$) had anxiety disorder when evaluated with BAI. Sleep quality was poor in 47% of the patients ($n=47$) according to the PSQI score. Age, sex, education level, professional status and BMI of patients with NP were similar to those without NP ($p \geq 0.05$).

In patients with $DN4 \geq 4$, symptom duration, frequency and duration of morning stiffness, Kellgren-Lawrence grade, all VAS values, PD-Q, WOMAC, Lequesne, BAI, PSQI scores were higher than those with $DN4 < 4$ ($p < 0.05$ for all analyses), but physical functioning, social functioning and pain subscores of SF-36, right knee ROM were lower. In patients with $PD-Q \geq 19$, symptom duration, duration of morning stiffness, waist circumference, all VAS values, DN4, WOMAC, Lequesne, BDI, BAI, PSQI scores were higher than those with $PD-Q < 19$ ($p < 0.05$ for all analyses), but physical functioning, social functioning and pain subscores of SF-36, right knee ROM were lower.

Conclusion: Although pain in knee OA is generally considered as nociceptive, a significant portion of patients have neuropathic component. NP component is associated with higher levels of nociceptive pain, severity of knee OA, reduced functionality, impairment in quality of sleep, quality of life, depression and anxiety levels.

Key words: Knee Osteoarthritis, Neuropathic pain, Quality of life, Functional status, Sleep quality, Mood

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Osteoartrit alt-gruplarının ACR sınıflandırma kriterleri.....	4
Tablo 2. Osteoartrit için K-L radyografik derecelendirme sistemi	5
Tablo 3. El, kalça ve diz osteoartriti ACR sınıflandırma kriterleri	5
Tablo 4. El, diz ve kalçalarda radyografik OA prevalansı	7
Tablo 5. El, diz ve kalçalarda semptomatik* OA prevalansı	7
Tablo 6. Spor aktiviteleri ve OA arasındaki potansiyel ilişkiler.....	13
Tablo 7. Osteoartritte patofizyolojiye katkıda bulunan faktörler ve etkileri	15
Tablo 8. Osteoartritte eklem tutulumları.....	18
Tablo 9. Osteoartritte görülen semptomlar ve bulgular	19
Tablo 10. Osteoartritte klinik prezentasyon	20
Tablo 11. Osteoartritte patoloji-radyoloji korelasyonu	23
Tablo 12. Diz osteoartritte farklı egzersiz modaliteleri	26
Tablo 13. OA tedavisinde kullanılan diğer non-farmakolojik tedavi yöntemleri.....	27
Tablo 14. Nöropatik ağrının bilinen potansiyel etyolojileri ve anatomik sınıflandırılması.....	37
Tablo 15. Nöropatik ağrıda belirti ve semptomlar	39
Tablo 16. Nöropatik ağrı için yaygın kullanılan onaylanmış tarama araçları.....	40
Tablo 17. Nöropatik ağrıda farmakoterapi.....	43
Tablo 18. Diz OA'lı hastaların sosyodemografik özellikler	53
Tablo 19. Diz OA'lı hastaların klinik özellikler.....	54
Tablo 20. Nöropatik ağrı, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının dağılımı	55
Tablo 21. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında sosyodemografik özelliklerin dağılımı	57
Tablo 22. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında klinik özelliklerin dağılımı	58
Tablo 23. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında diz fonksiyonları, duygu-durum, uyku ve yaşam kalitesi skorlarının dağılımı	59
Tablo 24. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında sosyodemografik özelliklerin dağılımı	60
Tablo 25. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında klinik özelliklerin dağılımı	61
Tablo 26. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında diz fonksiyonları, duygu-durum, uyku ve yaşam kalitesi skorlarının dağılımı	62
Tablo 27. DN4 skorlarının sosyodemografik, klinik özellikler, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçekleri ile korelasyonu	63
Tablo 28. PD-Q skorlarının sosyodemografik, klinik özellikler, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçekleri ile korelasyonu	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. OA risk faktörleri	8
Şekil 2. Osteoartrit süreci ve tedavi yaklaşımları	24
Şekil 3. Osteoartritin alt grupları	25
Şekil 4. Biyo-psiko-sosyal çerçevede osteoartritteki ağrı deneyimi	31
Şekil 5. Nöropatik ağrı için güncellenmiş evreleme sisteminin akış şeması.....	41
Şekil 6. Nöropatik ağrı durumlarında ağrının nöroanatomik dağılımı.....	42
Şekil 7. DN4 ve PD-Q ölçeklerine göre nöropatik ağrı varlığı	56



KISALTMALAR

A	:	Ağrı altölçeği
ACL	:	Anterior cruciate ligaman
ACR	:	American College of Rheumatology
ADAMTS5	:	A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5
AIDS	:	Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ANA	:	Anti-nökleer antikor
AV	:	Arteriovenöz
BAE	:	Beck Anksiyete Envanteri
BDE	:	Beck Depresyon Envanteri
BMP	:	Kemik morfojenik protein
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
CGRP	:	Kalsitonin geni ile ilgili peptid
COMP	:	Serum kartilaj oligomerik matriks proteini
CTX	:	C-terminal çapraz bağlı tip II kollajen
DIF	:	Distal interfalangeal
DISH	:	Diffüz idiyomatik iskelet hiperostozu
DM	:	Diyabetes mellitus
DN4	:	Douleur Neuropathique 4
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
E/V	:	Enerji/vitalite altölçeği
ECM	:	Ekstraselüler matriks
EHA	:	Eklem hareket açıklığı

ERG	:	Emosyonel rol güçlüğü altölçeğı
ESH	:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FF	:	Fiziksel fonksiyon altölçeğı
FRG	:	Fiziksel rol güçlüğü altölçeğı
GABA	:	Gaba aminobütirik asit
GİS	:	Gastrointestinal sistem
GSA	:	Genel sağlık algısı altölçeğı
HA	:	Hyalünorik asit
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	:	İnsan immün yetmezlik virüsü
HT	:	Hipertansiyon
IL	:	İnterlökin
KAH	:	Koroner arter hastalığı
K-L	:	Kellgren-Lawrence
KMY	:	Kemik mineral yoğunluğu
LANSS	:	The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
Lequesne	:	Lequesne Diz Osteoartirit Şiddet Endeksi
MKF	:	Metakarpofalangeal eklem
MMP	:	Matriks metalloproteinaz
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NeuPSIG	:	The Special Interest Group on Neuropathic Pain
NGF	:	Sinir büyüme faktörü
NPQ	:	Neuropathic Pain Questionnaire
NPSI	:	Neuropathic Pain Symptom Inventory

NSAİİ	:	Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar
OA	:	Osteoartrit
OARSI	:	Osteoarthritis Research Society International
PD-Q	:	PainDETECT Ölçeği
PIF	:	Proksimal interfelangeal
PUKİ	:	Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
RA	:	Romatoid artrit
RS	:	Ruhsal sağlık altölçeği
SAPS	:	Senescence-associated secretory phenotype
SF-36	:	Kısa form-36
Sİ	:	Sosyal işlevsellik altölçeği
SNRI	:	Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü
SSS	:	Santral siniri sistemi
TENS	:	Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TLR	:	Tol-like reseptör
TNF	:	Tümör nekrozis faktör
TRPV1	:	The transient receptor potential cation channel subfamily V member1
VAS	:	Vizüel analog skala
VİP	:	Vazoaktif intestinal peptid
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
WOMAC	:	The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu ortaya çıkan, fokal kıkırdak hasarı, subkondral kemik sklerozu ve sinoviyopati ile karakterize, yaşla birlikte sıklığı artan, dünya çapında en yaygın görülen eklem hastalığıdır (1,2). Sinoviyal eklem dokularının onarımı ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan aktif bir hastalık sürecidir ve tüm eklem bir hastalığı olarak kabul edilir (1).

Ortalama yaşam süresinin artması ve obezite oranlarındaki artış nedeniyle OA sıklığı giderek artmaktadır (3). Hızla artan OA insidansı, işe devamsızlık, erken emeklilik ve önemli ölçüde artan sağlık bakım maliyetleri açısından önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir (4). OA'nın 2020 yılıyla birlikte engelliliğin önde gelen dördüncü nedeni olması beklenmektedir (5).

Osteoartrit hastaları arasında en yaygın semptom ağrıdır ve çoğu hastanın tıbbi yardıma başvurmasının nedeni budur (6). OA'daki ağrı deneyimi kompleks ve çok boyutlu bir yapıya sahiptir. Ağrının altında yatan etiyoloji multifaktöriyeldir ve biyopsikososyal bir çerçevede ele alınmalıdır (7).

Osteoartrit ağrısı, bireyler arasında ve hastalığın farklı evrelerinde değişiklik gösterir. Bu heterojen ağrı özellikleri, OA ağrısının değerlendirilmesini zorlaştırır. OA ağrısının nörobiyolojik mekanizmaları karmaşıktır ve hem periferik hem de santral sinir sistemi süreçlerini içerir. OA ağrısının nedenlerini ortaya koymak, en uygun tedaviyi uygulamak ve yaşam kalitesini arttırmak için önemlidir (1).

Osteoartrit ağrısı, klasik olarak, hasarlı bir eklem anormal yüklenmesinden kaynaklanan nosiseptif bir ağrı durumu olarak kabul edilir. Eklem biyomekaniğindeki değişiklikler, nosiseptif sinir uçları üzerindeki mekanik kapılı iyon kanallarını açarak bu ağrı tipinin oluşmasına yol açar. Bazı hastalarda inflamatuvar bir ağrı bileşeni vardır. Eklem kıkırdağının hasarlanmasıyla subkondral kemikteki sinirler, inflamatuvar mediatörler açısından zengin olan eklem içi ortama maruz kalır. Sinovyum ve menisküs gibi diğer eklem dokularındaki duyu sinirleri de bu pro-aljezik moleküller ile temas halindedir, bu da periferik sensitizasyona ve inflamatuvar ağrı oluşumuna yol açar. Sürekli nosiseptör uyarılması,

omuriliğin dorsal boynuzundaki ikinci sıra nöronların uyarılabilirliğinin artmasına neden olur. Bu santral sensitizasyon süreci ile nosiseptif sinyaller ve hissedilen ağrı artar (1,8). Santral sensitizasyonun OA hastalarında klinik tabloya önemli bir etkisi olabileceği gösterilmiştir (9).

Osteoartritte karşımıza çıkabilen farklı ağrı türlerinin belirlenmesi, tedavinin temelini belirleyeceği için önemlidir. Nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı, farklı nörobiyolojik mekanizmaları olan farklı ağrı türleridir (10). Gerçek doku hasarının veya potansiyel olarak dokuya zarar veren uyaranların neden olduğu nosiseptif ağrının aksine, nöropatik ağrı, sinir sisteminin hasarı ve/veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar (11,12).

OA tedavisinin amacı ağrı kontrolü, fonksiyonun iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır (13). Genel olarak, OA ağrısının kaynağının nosiseptif olduğu düşünülür, ancak yapılan çalışmalarda OA hastalarının kayda değer bir kısmında nöropatik ağrı bileşenleri saptanmıştır (14). Son zamanlarda yapılan bir sistematik inceleme, diz veya kalça OA'sı olan kişilerde nöropatik ağrı prevalansının %23 ile önemli bir düzeyde olduğunu göstermektedir (15). Nöropatik ağrı, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi yaygın olarak kullanılan analjeziklere yanıt vermez, bu nedenle ağrı yönetimi için nöropatik ağrının tanımlanması ve tedavinin bu temelde planlanması gereklidir (1). Ayrıca, bu tür hastalarda yaşam kalitesi de önemli ölçüde azalır. Kronik ağrısı olan hastalar aynı zamanda uykuyu başlatma ve sürdürmede güçlük çekerler ve uyku yoksunluğu ağrıyı şiddetlendirme potansiyeline sahiptir. Uyku yoksunluğu aynı zamanda hem anksiyete hem de depresyon ile ilişkilidir ve bu koşulların her ikisi de uyku bozukluklarını şiddetlendirebilir. OA ve nöropatik ağrıda ilişkili bu tür komorbiditelerin değerlendirilmesi ve gerekirse tedavisi etkin bir ağrı yönetimi için önemlidir (16).

Çalışmamızda, kliniğimize başvuran ve ACR (*American College of Rheumatology*) klinik ve radyolojik kriterlerini karşılayan diz OA tanılı hastalarda nöropatik ağrı sıklığının tespit edilmesi ve nöropatik ağrının fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırılma

Osteoartrit, sinovyal eklemleri etkileyen, kıkırdak kaybı, kemik remodellingi, eklem deformitesi ve düşük dereceli sinovyal inflamasyonla karakterize kronik bir hastalıktır ve en yaygın artrit formudur. Günümüzde, eklem kıkırdağındaki değişikliklere ek olarak subkondral kemik, ligamentler, eklem kapsülü, sinovyal membran ve periartiküler kasların da dahil olduğu tüm eklem bir hastalığı olarak kabul edilmektedir. Yaygın olarak tanımlandığı gibi pasif dejeneratif bir hastalık değil, eklem dokularının onarımı ve yıkımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanan aktif dinamik bir durumdur (1).

Hastalığın ilerlemesi genellikle yavaştır, ancak ağrı ve dizabilite ile sonuçlanan eklem yetmezliğine yol açabilir. Fiziksel etkilerinin yanı sıra olumsuz psikolojik, sosyolojik ve ekonomik sonuçlarla da ilişkilidir (17). OA, romatoid artrit (RA) ve diğer eklem hastalıklarına oranla çok daha yaygındır ve sağlık sistemleri üstünde önemli bir maliyet yükü oluşturur (18).

Osteoartrit, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişir. Ortalama yaşam süresinin artması ve obezite prevalansındaki artış nedeniyle OA sıklığı giderek artmaktadır. Dünya çapındaki tahminler, şu anda 250 milyondan fazla insanın OA'dan etkilendiğini göstermektedir (3).

Osteoartrit için prevalans ve insidans tahminleri, farklı OA tanımları, farklı eklem tutulumları ve heterojen bir hasta popülasyonuna bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (19). OA klinik, radyolojik veya subjektif olarak tanımlanabilir. Çalışmalarda kullanılan farklı tanımlamalar nedeniyle OA sıklıkları arasında karşılaştırma yapmak zorlaşmaktadır (17). Radyolojik OA, eklem aralığında daralmanın eşlik ettiği veya etmediği bir osteofit varlığı ile tanımlanır. Klinik OA, OA ile uyumlu fizik muayene bulguları (Heberden ve Bouchard nodülleri gibi) ile tanımlanır. Semptomatik OA, radyolojik OA ile birlikte ağrı veya sertlik gibi eklem şikayetlerinin varlığı olarak tanımlanır (20).

Osteoartrit, etkilenen eklemlere ve etiyolojiye göre çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. En sık görülen tipi idiyopatik OA, diğer adıyla primer OA'dır. Sekonder OA'da ise altta yatan bir neden söz konusudur, ancak primer OA ile benzer patolojik özellikleri gösterir. 1986 yılında ACR tarafından yapılan sınıflandırma halen yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1) (21).

Tablo 1. Osteoartrit alt-gruplarının ACR sınıflandırma kriterleri

I. İdiyopatik	II. Sekonder
A. Lokalize 1. El (Heberden ve Bouchard nodülleri [nodal], eroziv interfalangeal artrit [non-nodal], skafometakarpal, skafotrapezial) 2. Ayak (halluks valgus, halluks rijidus, çekiç parmak, talonaviküler) 3. Diz a. Medial kompartman b. Lateral kompartman c. Patellofemoral kompartman (kondromalazi) 4. Kalça a. Eksentrik (süperior) b. Konsantrik (aksiyel, medial) c. Diffüz 5. Omurga (özellikle servikal ve lomber) a. Apofizyal b. İntervertebral (disk) c. Spondiloz (osteofitler) d. Ligamentöz (hiperostoz-DISH) 6. Diğer bölgeler (Omuz, temporomandibuler, sakroiliak, ayak bileği, dirsek, akromioklaviküler) B. Generalize: Yukarıdaki bölgelerden üç veya daha fazlasını içeren (Kellgren-Moore) 1. Küçük (perifer) eklem ve omurga 2. Büyük (santral) eklem ve omurga 3. Miks (perifer ve santral) eklem ve omurga	A. Post-travmatik B. Konjenital veya gelişimsel bozukluklar 1. Lokalize a. Kalça hastalıkları (Legg-Calvé-Perthes, konjenital kalça çıkığı, epifiz kayması, yüzeyel asetabulum) b. Mekanik ve lokal faktörler (alt ekstremit bacak uzunluğunda eşitsizlik, aşırı valgus/varus deformitesi, hipermobilité, skolyoz, obesite [?]) 2. Generalize a. Kemik displazileri (epifizyal displazi, spondilopofizyal displazi) b. Metabolik hastalıklar (hemokromatozis, okronozis, Gaucher hastalığı, hemoglobinopati, Ehlers-Danlos sendromu) C. Kalsiyum depozisyon hastalıkları 1. Kalsiyum pirofosfat depozisyon hastalığı 2. Apatit artropatisi 3. Destruktif artropati (omuz, diz) D. Diğer kemik ve eklem bozuklukları (avasküler nekroz, romatoid artrit, gut, septik artrit, Paget hastalığı, osteopetrozis, osteokondritis) E. Diğer hastalıklar 1. Endokrin hastalıklar (DM, akromegali, hipotiroidizm, hiperparatiroidizm) 2. Nöropatik artropati (Charcot eklemi) 3. Diğer çeşitli hastalıklar (aşırı soğuk nedeni ile hasarlanma, Kashin-Beck hastalığı, Caisson hastalığı)

DISH: Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu, DM: Diyabetes mellitus

Osteoartritin radyografik olarak tanımlanması on yıllarca altın standart olarak kabul edilmiş ve radyografik hastalığı tanımlamak için birçok yöntem geliştirilmiştir. Kellgren-Lawrence (K-L) radyografik derecelendirme skalası ve atlası bu amaçla en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdendir (20). Bu genel eklem skoruması OA'yı 0 ile 4 arasında beş seviyede derecelendirir, OA'yı belirli bir osteofitin varlığı ile tanımlar ve eklem boşluğu daralması, skleroz, kistler ve deformite varlığında daha şiddetli olarak tanımlar (Tablo 2) (22).

Tablo 2. Osteoartrit için K-L radyografik derecelendirme sistemi

Evre	Sınıflandırma	Tanımlama
0	Normal	Osteoartrit lehine bulgu yok
I	Şüpheli	Çok küçük osteofit, önemi belirsiz
II	Hafif	Kesin osteofit, eklem aralığı korunmuş
III	Orta	Eklem boşluğunda orta düzeyde daralma
IV	Şiddetli	Subkondral skleroz ve eklem aralığında belirgin daralma

Primer OA için en sık kullanılan kriterler klinik ve/veya radyolojik bulgulara göre oluşturulan ACR diz, kalça ve el OA sınıflandırma kriterleridir (Tablo 3). Bu kriterlerin tanı kriterleri olmadığına dikkat edilmelidir. Bu sınıflandırmalar, araştırmalar arasındaki standardizasyon amacıyla kullanılmaktadır (21-24).

Tablo 3. El, kalça ve diz osteoartriti ACR sınıflandırma kriterleri**El Osteoartriti**

Klinik → 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 3, 5

1. Son bir ayın çoğu gününde el eklemlerinde ağrı veya tutukluk
2. Seçilmiş 10 el ekleminin* ≥ 2 tanesinde sert doku genişlemesi
3. Şişlik bulunan MKF eklem sayısı ≤ 2 olması
4. ≥ 2 DIF ekleminde sert doku genişlemesi
5. Seçilmiş 10 el ekleminin* ≥ 1 tanesinde deformite

Kalça Osteoartriti

Klinik ve Radyografik → 1, 2, 3 veya 1, 2, 4 veya 1, 3, 4

1. Son bir ayın çoğu gününde kalça ağrısı
2. ESH ≤ 20 mm/saat (laboratuvar)
3. Femoral ve/veya asetabuler osteofit (radyografik)
4. Kalça eklem boşluğunda daralma (radyografik)

Diz Osteoartriti

Klinik → 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5

1. Son bir ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon
3. Sabah tutukluğunun 30 dakikanın altında olması
4. Yaş ≥ 38
5. Diz muayenesinde kemik genişlemesinin tespit edilmesi

Klinik ve Radyografik → 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6

1. Son bir ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında osteofit varlığı
3. Osteoartrit lehine sinovyal sıvı bulguları
4. Yaş ≥ 40
5. Sabah tutukluğunun 30 dakikanın altında olması
6. Aktif eklem hareketi sırasında krepitasyon

* Bilateral 2. ve 3. proksimal ve distal interfalangeal eklemler ile 1. karpometakarpal eklemler

MKF: Metakarpofalangeal, DIF: Distal interfalangeal, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

2.1.2. Epidemiyoloji

Diz, kalça, el, faset eklemler ve ayak eklemleri, OA'dan en fazla etkilenen bölgelerdir. Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (1,25). Tüm eklemlerde, radyografik OA semptomatik OA'ya oranla daha sık gözlenmektedir. Radyolojik olarak OA kriterlerini karşılayan bir hastada her zaman OA kliniği mevcut olmayabilir. Ayrıca, radyolojik bulgular ve semptomların şiddeti arasında her zaman korelasyon yoktur, ancak her bir eklem ayrı ayrı ele alındığında radyografi ile ağrı arasında bir ilişki kurulabileceği de ileri sürülmektedir. El ekleminde bu ilişki en az iken, kalça OA'sında radyolojik bulguların şiddeti ve semptom varlığı arasında daha fazla ilişki mevcuttur. Özellikle kalça ekleminde osteofit varlığı ve eklem aralığında daralma olan hastalar semptomatik olmaya daha eğilimli olarak bildirilmiştir (26).

Ağrı sıklığı, etkilenen eklem bölgesine göre değişmektedir. Erkeklerde ve kadınlarda, yapısal olarak el OA olan hastaların yalnızca %15'ine yakın bir kısmında ağrı olduğu gösterilmiştir. Bu oran dizde yaklaşık %50 iken, yapısal kalça OA'sında daha yüksek oranlarda ağrı görülmektedir (27). Bir ekleminde semptomatik OA gelişen hastalarda multipl eklem tutulumu olma olasılığı daha yüksektir ve bu eğilim generalize OA adı verilen klinik duruma işaret eder. Bu tip OA'da diz, kalça, servikal ve lomber omurganın yanı sıra el eklemleri de (proksimal interfalangeal eklemler, distal interfalangeal eklemler, başparmak karpometakarpal eklemi) etkilenir. Bu varyant özellikle 65 yaş üzerindeki kadınlarda daha siktir ve poligenik kalıtımın özelliklerini taşıyabilir (27).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2003 yılında yayınladığı rapora göre dünya çapındaki OA tahminleri 60 yaş ve üzerindeki erkeklerin %9,6'sının ve kadınların %18'inin semptomatik OA'ya sahip olduğu yönündedir. 2020 yılıyla birlikte engelliliğin önde gelen dördüncü nedeni olması beklenmektedir ve bu nedenle önemli bir halk sağlığı sorunudur (5).

Osteoartrit prevalans çalışmalarında çoğunlukla diz, el ve kalça OA sıklıkları değerlendirilmiştir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 65 yaş üzerinde yapısal OA sıklığı, el eklemlerinde %60, dizde %33 ve kalçada %5 olarak rapor edilmiştir. 50 yaşından sonra kadınlarda yapısal OA sıklığı erkeklere göre daha fazladır ve bu fark el ve diz OA'sında belirgindir (27).

Tablo 4 ve Tablo 5'te, çeşitli çalışmalardaki el, diz ve kalça eklemlerindeki radyografik ve semptomatik OA prevalansları gösterilmiştir (28).

Tablo 4. El, diz ve kalçalarda radyografik OA prevalansı

Anatomik bölge, yaş	Çalışma	Radyografik OA prevalansı		
		Erkek	Kadın	Total
El eklemleri, ≥ 26	<i>Framingham OA study (29)</i>	25,9	28,2	27,2
Diz				
≥ 26	<i>Framingham OA study (30)</i>	14,1	13,7	13,8
≥ 45	<i>Framingham OA study (30)</i>	18,6	19,3	19,2
≥ 45	<i>Johnston County OA Project (31)</i>	24,3	30,1	27,8
≥ 60	<i>NHANES III (32)</i>	31,2	42,1	37,4
Kalça, ≥ 45	<i>Johnston County OA Project (33)</i>	25,7	26,9	27,0

Tablo 5. El, diz ve kalçalarda semptomatik* OA prevalansı

Anatomik bölge, yaş	Çalışma	Semptomatik OA prevalansı		
		Erkek	Kadın	Total
El eklemleri, ≥ 26	<i>Framingham OA study (29)</i>	3,8	9,2	6,8
Diz,				
≥ 26	<i>Framingham OA study (30)</i>	4,6	4,9	4,9
≥ 45	<i>Framingham OA study (30)</i>	5,9	7,2	6,7
≥ 45	<i>Johnston County OA Project (31)</i>	13,5	18,7	16,7
≥ 60	<i>NHANES III (32)</i>	10,0	13,6	12,1
Kalça, ≥ 45	<i>Johnston County OA Project (33)</i>	8,7	9,3	9,2

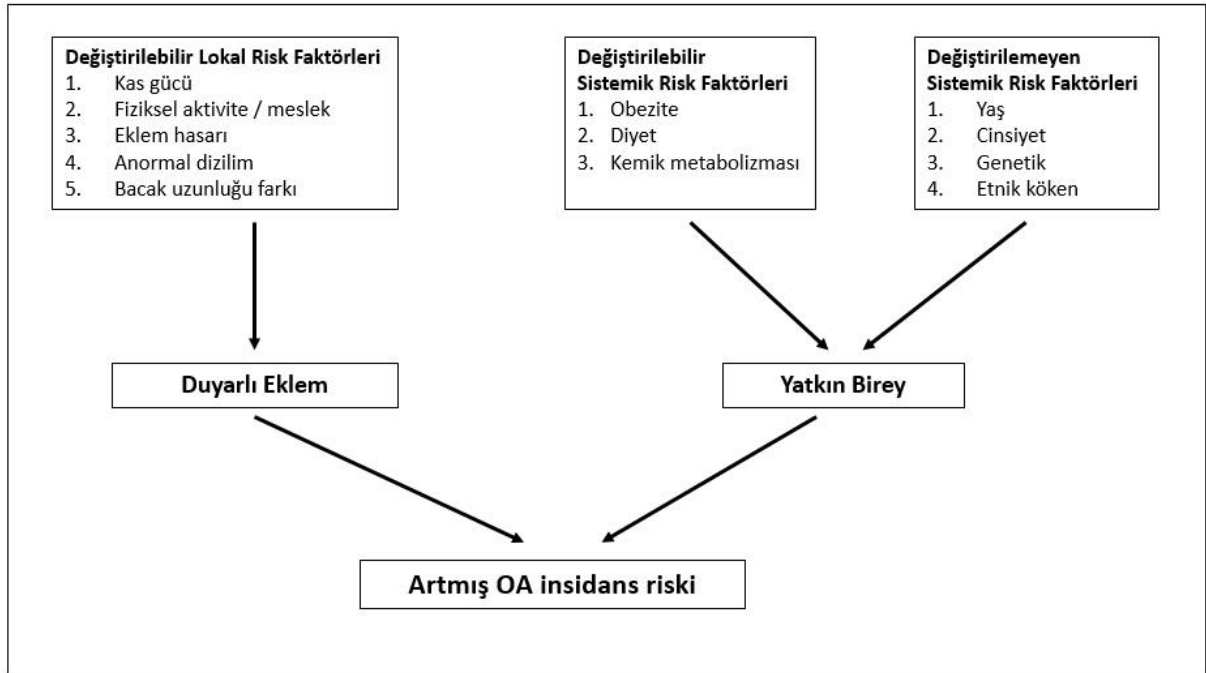
* Eklem semptomları ve semptomatik eklemden OA'nın radyografik değişiklikleri

Osteoartrit omurga ve ayak eklemlerinde sık olarak görülmesine rağmen prevalans çalışmaları azdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile erkeklerin %60'ında, kadınların ise %67'sinde faset eklem OA saptanmıştır. Ciddi faset eklem OA saptanan hastalarda, artmış bel ağrısı sıklığı bildirilmiştir (34). Artan yaşla birlikte dejeneratif disk hastalığı da çok yaygın olarak görülmektedir. Kadın bireylerin değerlendirildiği bir popülasyon çalışmasında, %91 oranında anterior osteofit ve %68 oranında disk aralığında daralma

saptanmıştır (35). Ayak ağrısı ile birinci basamağa başvuran hastaların %17'sinde semptomatik ayak OA'sı (%8 birinci metatarsofalangeal eklem OA) saptanmıştır (36).

2.1.3. Risk Faktörleri

Birçok çalışmada, OA ile ilişkili olabilecek risk faktörleri üzerinde durulmuştur. OA ile ilişkili risk faktörlerinin bilinmesi ve değiştirilebilir-önlenebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması, hastalığın kişi ve toplum üzerine olan etkisini en aza indirecektir. Bu risk faktörleri sistemik ve lokal-eklemle ilişkili risk faktörleri olarak iki ayrı başlıkta incelenebilir (Şekil 1) (19,37).



Şekil 1. OA risk faktörleri

2.1.3.1. Sistemik Risk Faktörleri

Sosyodemografik

Yaş, OA için en iyi bilinen risk faktörlerinden biridir. Yaşla birlikte artan OA insidansı, çeşitli risk faktörlerinin kümülatif maruziyeti ve eklem yapılarında biyolojik yaşa bağlı değişikliklerin bir sonucudur (38).

Yaşlanma ile birlikte sarkopeni, proprioepsiyon ve denge kaybı, eklem laksitesinde artış, menisküs dejenerasyonu, normal kemik dokusunun bozulması OA'ya yatkınlığı artırır (39). Kondrositler ve kıkırdak dokusu daha az anabolik ve daha fazla katabolik aktivite

gösterir. Kondrosit sinyal yollarındaki dengesizlik sonucunda artmış matriks metalloproteinaz (MMP) ve agreganaz üretimi, OA'nın gelişimi ve progresyonu için önemli bir rol oynamaktadır. Bu, hücresel yaşlanmaya ve yaşlanma ile ilişkili salgı fenotipi (*senescence-associated secretory phenotype-SASP*) olarak adlandırılan durumun gelişmesine bağlı olabilir. SASP, OA kıkırdağında bulunan sitokinlerin, kemokinlerin ve MMP'lerin çoğunun artan üretimiyle karakterize edilir. Mitokondrial disfonksiyon, artmış oksidatif stres, otofaji ve hücre ölümü OA yatkınlığına yol açan diğer önemli mekanizmalardır (40,41).

Kadınlarda el, ayak ve diz OA sıklığı erkeklere oranla daha fazladır. Kalça OA ile ilgili veriler değişkenlik göstermekle birlikte erkek/kadın oranı diğer bölgelere göre artmıştır (37). Hormonal faktörlerin OA gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilse de sonuçlar tutarsızdır. Erkekler ve kadınlar arasındaki farkın diğer risk faktörleriyle (kıkırdak hacminde azalma, kemik kaybı veya kas gücü eksikliği) açıklanabileceği öne sürülmüştür (42).

Kadınların özellikle diz OA'sından daha sık ve şiddetli etkilendiği gösterilmiştir. Diz anatomisi, hareket dinamikleri, genetik faktörler ve hormonal etkilerdeki farklılıklar bu durumda rol oynayabilir. Anatomik farklılıklar arasında daha dar femurlar, daha ince patellalar, daha büyük quadriseps açıları ve tibial kondil boyutundaki farklılıklar yer alır. Kadınlar, erkeklerden daha fazla ön ve arka makas kuvveti, daha fazla uzama ve valgus momentleri göstermektedir. Özellikle menopoza sonrası kadınlarda artrit gelişme riski artmıştır ve bu durum, östrojenin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (43).

Genetik

Osteoartrit, önemli bir genetik bileşene sahiptir. Monogenik çalışmalar çoğunlukla ekstrasellüler matriks (ECM) ile ilişkili genleri tanımlarken, tüm genom ve aday gen çalışmaları OA'nın karmaşıklığını ortaya çıkarmıştır. Birçok genin hastalık riskine hafif-orta derecede katkıda bulunduğu rapor edilmiştir. Genetiğin yaygın OA formlarına katkısının %39-%65 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve OA'lı bireylerin birinci derece akrabalarında 2-3 kat artmış risk mevcuttur (44).

Genetik faktörlerin, el ve kalça OA'sında %60 ve diz OA'sında %40 oranında rol oynadığı düşünülmektedir (42). OA ile ilişkili monogenetik bozukluklarda nadir mutasyonların büyük bir etkisi vardır ve erken başlangıçlı OA ile sonuçlanır. Aksine, geç başlangıçlı OA genellikle multifaktöriyeldir ve diğer risk faktörleriyle birlikte birçok yaygın DNA varyantından kaynaklanır. Bu yaygın varyantların etki büyüklüğü genellikle küçüktür

(3,45). “Kromozom 2q” ile nodal OA, “kromozom 11q” ile kalça OA ve “kromozom 7q22” ile diz OA bağlantısı gösterilmiştir (37).

Tanımlanan genlerden bazıları, kemik morfojenik proteinleri (BMP) (GDF5) ve Wnt sinyal yolağının (DOT1L) aracılık ettiği iskelet gelişimi ile ilgili görünmektedir; diğer genlerin kırıkta metabolizması (CHST11) ile ilgili olduğu bilinmektedir. Tanımlanan genlerin çoğunun işlevsel rolü hala açıklanmayı beklemektedir (44).

Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite, diz OA için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (46). Obez hastalar daha erken OA geliştirir ve daha şiddetli semptomlara, daha yüksek enfeksiyon riskine ve total eklem protezi için daha fazla teknik zorluklara sahiptir. Diz eklemde biyomekanik yüklenmeye ek olarak interlekin (IL) -1 β , IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışının düşük dereceli inflamasyon yoluyla OA riskini arttırdığı öne sürülmektedir. Bu inflamatuvar faktörler, kondrositlerde katabolik süreci uyarmak için nükleer faktör- κ B (NF- κ B) sinyal yolunu tetikleyebilir ve MMP’lerin up-regülasyonu yoluyla ECM yıkımına yol açabilir (47).

Yakın tarihli bir meta-analizde, artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile radyografik ve/veya klinik el OA arasındaki bağlantı rapor edilmiştir (48). Obezite ve kalça OA arasındaki ilişkinin daha zayıf olduğu bildirilse de son yıllardaki iki çalışmada kalça OA’ında obezitenin bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (19). Kilo kaybı ile özellikle diz OA hastalarında semptomatik düzelme gösterilmiştir (49).

Daha önce yapılmış çok az çalışma hiperlipidemi ve OA arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Birleşik Krallık’ta yapılan bir vaka kontrol çalışması, hiperlipideminin yeni başlangıçlı el OA için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (50). Chingford çalışmasında, daha yüksek seviyelerde yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün radyografik el OA insidansını azalttığı gösterilmiştir (51). Yüksek sistolik kan basıncı ile artmış radyografik diz OA insidansı arasında bir ilişki rapor edilmiştir (52). Diyabetes mellitus ile el veya diz OA arasındaki bir ilişki saptanmamıştır (53). Framingham çalışmasının verileri incelendiğinde, metabolik sendrom ile radyografik el OA arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (54).

Diyet, C ve D vitamini

D vitamini kıkırdak ve kemik metabolizmasında önemli bir rol oynadığından, düşük seviyelerinin OA riskini artırabileceği varsayılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir (19). D vitamini yetersizliği ve diz OA'sı olan hastalarda D3 vitamini takviyesi ile radyolojik progresyonda ve ağrı skorlarında azalma izlenmemiştir (55). Başka bir çalışmada ise 25-hidroksi vitamin D düzeyi sürekli yeterli seviyelerde olan hastalarda, D vitamini düzeyi sürekli olarak yetersiz olan hastalara kıyasla daha az tibial kartilaj kaybı, daha az efüzyon sinoviti ve daha iyi fiziksel işlevsellik rapor edilmiştir (56).

C vitamini, birçok serbest radikal ve reaktif oksijen türleri ile reaksiyona giren, oldukça etkili antioksidan özelliklere sahip suda çözünen bir vitamindir. Çalışmalar, diyetle C vitamini alımının, oksidatif strese azalma ile ilişkili olarak kıkırdak kaybı ve OA riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Antioksidan etkilerine ek olarak, apoptozda azalma, pro-inflamatuar sitokinlerin ve MMP'lerin ekspresyonlarında azalma gibi faydaları da bulunmaktadır (57,58).

Osteoartritte, diyetle yüksek lifli gıda alımı orta-şiddetli diz ağrısı gelişme riskini azaltmıştır (59). Daha fazla lifli gıda alımı, daha düşük semptomatik diz OA riski ile ilişkilidir, ancak radyografik diz OA ile ilişkisi belirsizdir (60). Akdeniz diyetini daha fazla uygulayan kişilerde, klinik ve radyografik diz OA prevalansı daha düşük saptanmıştır (61).

Kemik Yoğunluğu ve Kütlesi

Yüksek kemik mineral yoğunluğu (KMY), alt ekstremitte OA'sı için bir risk faktörüdür. Yüksek sistemik KMY'nin erken yapısal diz OA bulgularını öngördüğü gösterilmiştir (19). Yüksek omurga ve total kalça KMY, klinik semptomları olmayan erişkinlerde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ölçülen tibiofemoral kıkırdak defektlerinin progresyonuyla ilişkilendirilmiştir (62). Yakın zamanlı bir çalışmada, yüksek kemik kütlesi ile radyografik el OA bulguları ilişkili bulunmuştur (63).

2.1.3.2. Lokal Risk Faktörleri

Kemik / Eklem Şekli

Kemik şekli, özellikle kalça eklemine OA riskine katkıda bulunabilir (64). Asetabular indeks, kalça OA'nın şiddeti ve ilerlemesi ile güçlü şekilde ilişkilidir. Femoral tip femoroasetabuler impingement deformitesi veya asetabular displazisi olanlarda, deformitesi olmayanlara kıyasla kalça OA gelişme riskinin iki katına çıktığı rapor edilmiştir.

Eklem şeklinin diğer birçok bölgede de OA gelişme riskini ve progresyonunu etkilediği gösterilmiştir (19).

Kas Gücü

Kas gücü ve OA arasındaki ilişki, eklem ve kasa bağlı olarak değişiklik gösterebilir (64). Quadriceps kas güçsüzlüğü, kadınlarda radyografik ve semptomatik diz OA için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir, ancak aynı etki erkeklerde gösterilememiştir (65). Ön çapraz bağ (ACL) yaralanması olan hastalarda, yüksek uyluk kası kesit alanı ve yüksek kas/yağ oranı, diz OA'ya karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (66). Diğer taraftan, radyografik diz OA'sı olmayan kişilerde, daha yüksek total ekstansör ve vastus medialis kas kütlelerinin zamanla patellofemoral kıkırdak kaybını arttırdığı bulunmuştur (67). Ayrıca ekstansör-fleksör kas kütleleri oranı ile patellofemoral kıkırdak hasarlanması arasında güçlü bir pozitif ilişki gösterilmiştir. Benzer şekilde, adolesan erkeklerde daha yüksek diz ekstansör kuvveti, orta yaşta daha fazla diz OA riski ile ilişkili bulunmuştur (68).

El OA'sında kavrama gücünün artması, OA riskinin artışı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (69). Ancak yakın tarihli bir çalışmada, düşük kavrama gücünün radyografik el ve diz OA ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Özellikle eklem aralığında daralma ve düşük kavrama gücü en güçlü ilişkiyi göstermiştir (70).

Anormal Dizilim

Diz eklemine dizilim anormallikleri, diz OA'nın kuvvetli bir prediktörüdür (19). Diz eklemine normalde yükün %60-80'i medial kompartmandan iletilir. Artmış varusta eklem medial kısmı, artmış valgusta ise eklem lateral kısmı daha fazla yüke maruz kalır (71). Bununla birlikte, dizilim ve diz OA insidansı arasındaki ilişki açık değildir. Anormal dizilim ile ilgili çalışmalarda daha ziyade OA progresyonu ele alınmıştır. Varus deformitesinin, diz OA'nın bir sonucu olarak da ortaya çıkabileceği de göz ardı edilmemelidir (71,72).

Anormal Eklem Yüklenmesi

Eklemlerin tekrarlayan kullanımı daha büyük OA riski ile ilişkilendirilmiştir. Belirli mesleklerde ve spor faaliyetlerinde bu risk artışı gösterilmiştir. Çömelerek çalışma ile diz OA, uzun süre ayakta durma ve kaldırma ile kalça OA, el becerisi gerektiren işler ile el OA arasında bir ilişki söz konusudur (73-75). Spor faaliyetleri ve OA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda veriler ise çelişkilidir. Risk artışı gösterilen sporlarda, risk

ilişkisinin sporun kendisinden mi yoksa meydana gelen yaralanmaların sonucundan mı kaynaklandığı belirsizdir. Son yıllarda yapılan spor ve OA arasındaki potansiyel ilişkiyi inceleyen çalışmalar Tablo 6’da özetlenmiştir (19).

Tablo 6. Spor aktiviteleri ve OA arasındaki potansiyel ilişkiler

Çalışma	Aktivite	Etkiler
Alentorn-Geli ve ark. (76)	Koşma (hobi olarak) Futbol	Diz ve kalça OA riskinde azalma
Driban ve ark. (77)	Uzun mesafe koşu Ağırlık kaldırma Güreş Futbol	Diz OA prevalansında artma
Vigdorichik ve ark. (78)	Hentbol Atletizm Hokey Uzun mesafe koşu	Radyolojik kalça OA’sında artma Radyolojik kalça OA riskinde artış yok

Travma / Cerrahi

Travma, OA patofizyolojisinde en iyi bilinen prediktörlerden biridir. Özellikle dizde travmaya bağlı yaralanmalar önemli bir risk faktörüdür. ACL yaralanması, menisküs yırtığı ve direkt eklem kıkırdak hasarı daha sonraki diz OA gelişimi ile bağlantılıdır (19). Bu yaralanmalar sonrasında diz OA gelişimini önlemek amacıyla cerrahi rekonstrüksiyon gerekli olmayabilir (64). Bilgisayar simülasyon modelinde, ömür boyu diz OA riski, cerrahi olarak tedavi edilen ACL yırtığı olanlar ile cerrahi olmayanlar arasında minimal farklılık göstermiştir (79). Başka bir çalışmada, parsiyel menisektomi öyküsü olması bir yıl içinde artmış diz OA insidansı ile ilişkili bulunmuştur (80).

Pre-radyografik Lezyonlar

Son yıllarda, MRG ile tespit edilebilen pre-radyografik lezyonların prediktif değeri üzerine çalışmalar yapılmıştır. Efüzyon ve Hoffa sinoviti (infrapatellar yağ yastıkçığında

hiperintensite) radyografik diz OA gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Diz ekleminde kemik iliği, kartilaj ve menisküs anormalliklerinin de radyografik OA riskini arttırdığı rapor edilmiştir (19,81).

2.1.4. Patogenez

Osteoartrit, öncelikle fokal kıkırdak hasarı, kemik sklerozu ve sinoviyopati ile karakterizedir. OA yaşla güçlü bir şekilde ilişkilidir, ancak OA'daki kemik ve kıkırdak değişiklikleri normal yaşlanmadan farklıdır. Kıkırdak ve eklem dejenerasyonunu açıklamaya çalışan hipotezler arasında kronik mekanik (aşırı) yük, matriks proteolizi, kıkırdak matriksi ve kondrositlerde yaşa bağlı değişiklikler ve bozulmuş hücresel fenotipe neden olan kondrositlerin genomik DNA'sında artan hasar bulunur. Pro-inflamatuar sitokinlerin üretimi ve inflammatuar sinyal yollarının aktivasyonu, OA patogenezinde önemli bir rol oynar. OA'nın patogenezinde eklem uyumsuzluğu, laksite, kas güçsüzlüğü, travma ve ağır fiziksel yüke ek olarak bozulmuş propriyosepsiyon ile oluşan eklem biyomekaniğinde değişiklikler de önemlidir (2).

Osteoartrit patogenezinin geleneksel dogması “aşınma ve yıpranma”dan kaynaklanıyordu; yani, ağırlık taşıyan eklemlerin kronik aşırı yüklenmesi, eklem kıkırdağı yüzeylerini yavaşça yıpratır ve bu da sonuç olarak eklem yetmezliğine neden olur. Ancak, son yıllarda araştırmacılar OA'nın bu basitleştirilmiş açıklamanın ötesinde çok daha karmaşık bir hastalık olduğunu fark ettiler. Gerçekten de, sistemik inflamasyon (özellikle doğal bağışıklık sistemi), genetik risk, lokal çevresel faktörlerin etkisiyle ve yaşlanmayla oluşan epigenetik yanıtlar ve biyomekanik değişikliklerin hepsi bir bütün olarak OA'nın gelişimine katkıda bulunur (Tablo 7) (82).

Tablo 7. Osteoartritte patofizyolojiye katkıda bulunan faktörler ve etkileri

Mekanizma	Sonuçlar
Yaşlanma	➤ Hücresel yaşlanma ➤ Sistemik inflamasyonda artış ➤ Periartiküler yapıların yükü absorbe etme yeteneğinde azalma
Genetik risk	➤ Belirsiz ➤ Hücrelerin gelişiminde ve remodelingde ve vitamin A metabolizmasında potansiyel defektler ➤ Kartilaj kalsifikasyonu
Epigenetik risk	➤ Kartilajı yıkan enzimler ve inflamatuvar sitokinler için uygun genetik çevre oluşturma ➤ Kısmen yaşlanma riskine katkıda bulunur
Travma	➤ Lokalize kartilaj defektlerine neden olur ➤ Ekstrasellüler matriks yıkım ürünleri artar ➤ Subkondral kemik, ligamentler ve kaslar üzerindeki stres artar
İnflamasyon	➤ Kıkırdak yıkım ürünleri kronik sistemik inflamasyonu stimüle eder ➤ Sinovit immün yanıtı aktive eder, vasküler permeabiliteyi artırır ve inflamatuvar hücrelerin ekleme migrasyonunu teşvik eder
Obezite	➤ Sistemik inflamasyon artar, parakrin etkilere yol açar, kronik eklem inflamasyonunda kötüleşmeye neden olur. ➤ Ekleme binen yük artar.

Osteoartritik süreçte en belirgin değişiklikler proteoglikanlarda ve kollajen ağında ortaya çıkmaktadır. İlk olarak, kollajen ağının gevşemesine sekonder artiküler kıkırdakta su içeriği artar, bunun sonucunda yumuşak ve şişmiş bir kıkırdak karşımıza çıkar (2). Proteoglikan konsantrasyonu hastalığın başlangıcında artarken hastalığın progresyonu ile birlikte konsantrasyonu azalır ve glikozaminoglikan zincirlerinin boyu kısalmır. Proteoglikan kaybı belirli bir eşiğe ulaştıktan sonra artmış su içeriği de normal düzeylerinin altına inmeye başlar (2,83).

Osteoartrit eklemlerindeki ilk değişiklikler kıkırdaktaki matriks değişiklikleri ile birlikte sinovyal tabakadaki inflamasyon (sinovit) ve kemik iliği içindeki fokal değişikliklerdir (fibroz, nekroz ve trabeküler anormallikler ile karakterize kemik iliği lezyonları) (84,85). OA'nın ileri evrelerinde, eklem kıkırdağının erozyonu, subkondral kemik değişiklikleri ve diarthrodial eklemlerde eklem ünitesinin işlev kaybı meydana gelir. Makroskopik olarak, eklem boşluğının daralması, kemiğin subkondral sklerozu, hipertrofik osteofit oluşumu ve subkondral kist oluşumu gözlenir. Orta ile şiddetli OA vakalarında, özellikle maksimum yüklenme bölgelerinde, kıkırdağın düzensiz yeniden büyümesi ve kıkırdak fibrilasyonu gösterilebilir (82).

Eklem kıkırdağı OA gelişimi sırasında önemli değişikliklere uğrar. Bir eklem fiziksel yükünün çoğunluğunun eklem dışı yapılar (kas, menisküs, subkondral kemik) tarafından taşınmasına rağmen, normal kıkırdak, eklem hareket aralığı boyunca düşük sürtünmeli bir yüzey sağlar. Kıkırdak dokusu, kollajen lifleri ve sürtünmeyi azaltan bir protein olan lubrikin ile kaplanmış proteoglikanlardan oluşan, sıkı dokunmuş bir ECM içine gömülü nispeten az, uzun ömürlü, metabolik olarak aktif olmayan kondrositlerden oluşur (82). OA süreci ilerledikçe, kondrositler çoğalmaya ve toplanmaya başlar, anabolik süreç yerini katabolik sürece bırakır. Bu değişim, özellikle "A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 5" (ADAMTS5) ve matriks metalloproteinazlar MMP-9 ve MMP-13'ün etkisiyle ECM'nin aktif olarak parçalanmaya başlamasıyla sonuçlanır (86). OA kondrositlerindeki epigenetik regülasyonlar bu değişikliklere katkı sağlar (87). Dikkat çekici bir şekilde, bu transkriptomik kayma, diğer vücut dokularında görülen yaşılanmış hücrelerin SASP'de görülen hücresel değişikliklere çok benzemektedir, bu da OA gelişiminin artan yaş ile birlikte meydana gelen hücresel yaşılanmanın bir sonucu olduğunu düşündürmektedir (88).

Osteoartrit sürecini tetikleyen olay veya olaylar açık değildir ve büyük olasılıkla multifaktöriyeldir. OA'da kıkırdak hasarlanması başladığında eklem hasarını ilerleten ve daha da hızlandıran pro-inflamatuar bir ortam meydana gelir. Çeşitli ECM bileşenleri, tehlike ilişkili moleküler paternleri (*danger-associated molecular patterns*-DAMP) tanıyan toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla makrofajların ve diğer antijen sunan hücrelerin doğal immün reseptörlerini uyarır (89,90). Bu immün stimülasyon ve bundan kaynaklanan sitokin üretimi, katabolik enzimlerin üretimini daha da uyarır. Kıkırdak homeostazının bozulmasında kompleman kaskadı da rol oynar. Progresif OA hastalarının sinovyal sıvısında TNF- α ve IL-6 dahil olmak üzere inflamatuvar belirteçlerin arttığı gözlenmektedir (91).

Ayrıca, OA hastalarında düşük seviyeli sistemik inflamasyon da görülür. Örneğin, lökositlerdeki bazal prostaglandin E2 sentaz seviyeleri OA hastalarında yükselmiştir. Ayrıca, lökositlerdeki IL-1 β , TNF- α ve siklooksijenaz 2 düzeyleri de yükselmiştir ve bu hızlı radyolojik progresyonla ilişkilidir (92).

Kıkırdak, OA gelişimi sırasında geniş çaplı değişikliğe uğrayan tek doku değildir. Subkondral kemik, doğrudan kalsifiye kıkırdağın altında yer alan ince bir kortikal tabakadır. Trabeküler bir yapıda olmamasına rağmen oldukça fazla gözeneğe sahiptir ve bu kanallarda kıkırdak yüzeyine kadar ulaşabilen arterler, damarlar ve sinirler yer alır (93). OA gelişimi sırasında, hasarlanmış kıkırdak dokusunun altındaki subkondral kemik üzerindeki stres önemli bir ölçüde artarak reaktif kalınlaşmaya neden olur ve radyografik görüntüde subkondral sklerozu oluşturur (94). OA'nın diğer bir ayırt edici özelliği olan osteofitler, periosteumdan köken alır (95). Eklem instabilitesine yanıt olarak geliştiği düşünülen reaktif bir oluşumdur; osteofitlerin gelişiminde BMP-2 kilit rol oynamaktadır. İnflamatuar bir sitokin olan TNF- α da osteofit oluşumunda rol oynamaktadır (82).

Kemik iliği lezyonları başlıca semptomatik OA eklemlerinde bulunur. Bazen bu bölgeler hatalı olarak sadece “kemik iliği ödemi” olarak adlandırılırlar. Bu lezyonların boyutu, hem eklem ağrısı hem de gelecekteki radyografik eklem aralığı daralması ile yüksek oranda ilişkilidir (96,97).

Kıkırdaktan farklı olarak, sinovyum zengin bir şekilde innerve edilir ve yüksek oranda vaskülarizedir. Erken OA, bir dereceye kadar sinovyal inflamasyon veya sinovit ile karakterizedir. Sinovyal hipertrofi ve hiperplazi gibi histolojik bulgular, mononükleer hücrelerin (T ve B lenfositleri, doku makrofajları, monositler) infiltrasyonu ve artmış anjiogenez ile karakterizedir. İnflame sinovyal doku IL, TNF- α , MMP, BMP gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinleri ve katabolik faktörleri salgılar (98,99).

2.1.5. Klinik

Osteoartrit, artrit en yaygın şeklidir ve yaygınlığı tüm dünyada artmaktadır. Hem nosiseptif hem de nöropatik kaynaklı ağrı, hastalar için en rahatsız edici semptomdur ve OA ile ilgili doktora başvuruların çoğunu oluşturur. Eklem disfonksiyonu ve OA ağrısı, yaşam kalitesinin ve engelliliğin önemli belirleyicilerindendir. Eller, dizler, kalçalar ve ayaklar primer OA'nın en sık etkilediği bölgelerdir (6).

Etiyolojide bir neden tespit edilmezse OA'nın “primer” olduğu düşünülürken, travma veya önceki inflamatuvar eklem hastalığı gibi tetikleyicilerin varlığında “sekonder” olarak

tanımlanır. Özellikle primer OA görülmesi beklenmeyen eklemlerde OA varlığında sekonder nedenler düşünülmelidir (Tablo 8) (100).

Tablo 8. Osteoartritte eklem tutulumları

Primer OA’da tipik olarak tutulan eklemler
- Distal interfalangeal eklemler - Proksimal interfalangeal eklemler - Birinci karpometakarpal eklemler - Akromioklavikuler eklemler - Kalça eklemleri - Diz eklemleri - Birinci metatarsofalangeal eklemler - Servikal ve lomber omurganın faset eklemleri
Primer OA’da tutulum beklenmeyen eklemler *
- Dirsek eklemleri - El bileği eklemleri - Omuz (glenohumeral) eklemleri - Ayak bileği eklemleri - Metakarpofalangeal eklemler - 2. – 5. metatarsofalangeal eklemler

** Bu eklemlerin tutulumu durumunda sekonder nedenler sorgulanmalı ve araştırılmalıdır*

Hastalık tanımları genellikle sınıflandırma kriterleriyle karıştırılır. Sınıflandırma kriterleri, OA’lı hastalar üzerinde yapılan sistematik çalışmaların karşılaştırılabilir olması için yararlıdır. Bu kriterler rutin klinik kullanım için tasarlanmamıştır ve birincil teşhis aracı olarak kullanılmamalıdır. OA tanısı, kriterler veya laboratuvar sonuçları temelinde değil klinik olarak konur (101).

Osteoartrit, onlarca yıl boyunca asemptomatik olarak kalabilen, yavaş ilerleyen bir hastalık sürecidir. Primer OA vakalarının çoğunda, dejeneratif süreçler semptomların başlangıcından yıllar önce başlamıştır. Klinik hastalık belirgin hale geldiğinde, semptomlar zaman içinde hem daha şiddetli hale gelir hem de karakteristik olarak önemli ölçüde

değişime uğrar. Ek olarak, özellikle hastalığın erken dönemlerinde, hastalar ağrılı eklem alevlenmeleri yaşayabilirler (102,103). Osteoartrit hastalarında sık görülen semptom ve bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir (6).

Tablo 9. Osteoartritte görülen semptomlar ve bulgular

Semptomlar	Bulgular
- Ağrı - Geçici tutukluk - Kozmetik deformiteler (özellikle eller) - Fonksiyon kaybı - Hareket kısıtlılığı - Eklemlerden ses gelmesi - Güçsüzlük – yorgunluk - Eklem boşalması hissi	- Krepitus - Şişlik - Deformite - Hassasiyet - Sert doku genişlemesi - Bozulmuş yürüyüş paterni - Eklem hareket açıklığında azalma - İnstabilite

Osteoartrit herhangi bir sinovyal eklemden ortaya çıkabilir. Bununla birlikte, bazı eklemler yaygın olarak etkilenir ve diğerleri nadiren tutulur. Dizler, kalçalar, eller ve ayaklar en sık tutulan bölgelerdir. Semptomatik OA için ortak şikayetler olmasına rağmen, semptomların karakteri ve prezentasyonu eklemden ekleme değişebilir (Tablo 10) (82).

Ağrı: OA hastaları arasında en yaygın semptomdur ve çoğu hastanın tıbbi yardıma başvurmamasının nedeni budur. OA’daki eklem ağrısı genellikle eklem kullanımı ile kötüleşirken, eklem sertliği genellikle uzun süre hareketsiz kalındığında artar. Hastalığın ilerlemesi ile semptomlar, özellikle ağrı, daha kalıcı hale gelir ve gece ağrısı nedeniyle uyku kalitesi bozulabilir (6).

Deformite: OA ile ilişkili eklem dejenerasyonunun temel bir sonucu osteofit oluşumudur. Bunlar yüzeysel eklemlerde deformite olarak fark edilir. Ağrıdan sonra, el OA’nın en yaygın prezentasyonu, DIF eklemlerde (Heberden nodülleri) veya PIF eklemlerde (Bouchard nodülleri) osteofitlerin neden olduğu kozmetik sorunlardır. Özellikle genişleme esnasında ağrılı olabilir, ancak genellikle asemptomatiktir. Benzer şekilde, diz OA’sındaki osteofitler de görsel olarak belirgin olabilir (6).

Tablo 10. Osteoartritte klinik prezentasyon

Tutulan eklem	Klinik prezentasyon
Diz	Erken: Merdiven inme-çıkma gibi yorucu aktivitelerde ağrı Orta: Günlük aktiviteler sırasında ağrı Geç: Sürekli istirahat ağrısı
Kalça	Erken: İç rotasyon ve tam fleksiyona neden olan aktiviteler sırasında ara sıra ağrı Orta: Yürüyüş gibi aktiviteler sırasında ağrı Geç: Sürekli istirahat ağrısı
El	Erken: Tekrarlayan hareketlerde ağrı ve nadiren tutukluk Orta: Belirli hareketlerle tetiklenen ağrı, çoğu gün tutukluk. Heberden ve Bouchard nodülleri gelişebilir Geç: Küçük hareketlerle ağrı, kavramada zorlanma
El: Eroziv OA	Distal interfalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde hızlı progresyon gösteren ağrı ve tutukluk

Şişlik: Diz OA'sında sıklıkla efüzyon gelişebilir ve genellikle hastalar tarafından şişlik olarak tarif edilir. Çoğunlukla sıcaklık artışı ve kızarıklık bulunmaz. Efüzyon etkilenen tüm eklemlerde olabilir, ancak el eklemlerinde efüzyon genellikle beklenmez ve kalça eklemi efüzyonunda derinde olduğu için şişlik hissedilmez (6,104).

Tutukluk: İnflamatuar artritlerin aksine, uzun süreli sabah tutukluğu OA'nın bir özelliği değildir. Bununla birlikte, hastalar uzun süre oturduktan sonra kalkarken veya ayakta dururken tutukluk hissedebilirler. Bu durum “pelteleşme” olarak da tanımlanır ve kısa sürelidir (<30 dakika) (105,106).

Krepitus: Biyomekanik olarak, hiyalin kıkırdak sürtünmesiz artikülasyon için idealdir. Kıkırdak dejenerasyonu ilerledikçe, yüzey pürüzsüzlüğünü kaybeder ve bir eklemi pasif hareket sırasında palpe ederken bir gıcırtı hissi (krepitus) gelir. Bu, kıkırdak yıpranmasının bir işaretidir ve klinik semptomların gelişmesinden önce dizlerde sıklıkla mevcuttur. Krepitus, anormal bir eklemi belirtir, normal eklemlerde eklem hareketine eşlik edebilen klikten farklıdır (6).

Eroziv OA: El eklemlerinde OA, bazen ağrılı inflamasyon ve interfalangeal eklemlerde erozyonlarla karşımıza çıkar. El OA vakalarının küçük bir kısmını oluşturan bu varyant, eroziv OA veya inflamatuvar OA olarak bilinen ayrı bir antite olarak kabul edilir. Nodal OA'a göre daha erken yaşlarda başlar ve kadınlarda sık görülür (107,108). Lokal inflamasyon ve ellerin küçük eklemlerinin, özellikle interfalangeal eklemlerin, radyografik olarak belirgin erozyonlarının eşlik ettiği ağrılı osteofitlerle karakterizedir. Eroziv OA'da ağrı ve fonksiyon kaybı fazladır, hatta inflamatuvar artritlerden bile daha fazla olabilir (109). Sinovit ve erozyonlar patolojik olarak romatoid pannustan ayırt edilemez olsa da, eroziv OA sistemik bir hastalık değildir ve DIF eklemlerin eroziv OA'ya karakteristik katılımı ile RA'dan ayrılır. Eroziv OA, ayrıca DIF eklemlerinde dekstrüktif inflamatuvar lezyonlar görülebilen psoriatik artrit ile karıştırılabilir, ancak eroziv OA genellikle simetrik ve spondilit, sakroiliit veya kutanöz psoriasis ile ilişkili değildir (6).

2.1.6. Osteoartritte Laboratuvar

Osteoartritte laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı normal sınırlardadır. Romatoid faktör ve anti-nükleer antikorlar (ANA) negatiftir. Sinovyal sıvı incelemesi, özellikle efüzyon bulunan eklemlerde ayırıcı tanı için önemli olabilir. OA'da sinovyal sıvı, normal vizkositede, açık ve sarı renklidir. Sinovyal sıvıda bulunan lökositlerin sayısı 1000-2000/mm³'ün altındadır. Kristallerin görülmesi beklenmez ve kültür sonuçları negatiftir (100,110).

Osteoartritin erken tanısı, prognozu ve tedavi izlemi konusunda biyokimyasal belirteçler, özellikle tip II kollajenin yapım ve yıkım ürünleri, sinovyal doku türevi belirteçler, önemli araştırma konusu olmuştur (111). Kıkırdak yıkım belirteçlerinden en bilineni serum kartilaj oligomerik matriks proteini (COMP)'dir. Artmış düzeylerinin ilerleyici hastalık ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. COMP düzeyleri, RA gibi eklem hasarı yapan diğer hastalıklarda da yükselebilir (112,113). Diğer önemli bir biyomarker da C-terminal çapraz bağlı tip II kollajen (CTX-II)'dir. Artmış idrar CTX-II düzeylerinin OA hastalarında yüksek olduğu ve diz OA'nın radyografik şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (114).

2.1.7. Osteoartritte Görüntüleme

Çeşitli görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ile OA patogenezinde önemli bilgiler elde edilmiştir, ancak rutin uygulamada genellikle gerekli değildir. Çünkü periferik eklem OA'nın hem tanı hem de progresyonu genellikle klinik olarak değerlendirilebilir.

Konvansiyonel radyografi, klinik pratikte ve epidemiyolojik çalışmalarda OA'nın görüntülenmesinde en uygun yöntemdir (115).

Konvansiyel radyografiler, üç boyutlu yapıların iki boyutlu projeksiyon görüntüleridir. Aynı eklem radyografik görüntüleri, eklem yük taşırken, fleksiyonda veya rotasyonda değişiklikler gösterebilir (116). OA'nın radyografik şiddetinin ve progresyonunun en doğru şekilde değerlendirilmesi ve çalışmalar arasında standart oluşturulması amacıyla çekim prosedürlerine uyulmalıdır. Standartlaştırılmış radyografik prosedürler, X ışınlarını eklem boşluğunun kenarlarından geçecek şekilde konumlandırarak eklem radyografik görüntüsünde herhangi bir bozulmayı en aza indirir (117). Alt ekstremitenin büyük eklemlerinde eklem boşluğu daralması değerlendirilirken daima yüklenmede radyografik görüntüler kullanılmalıdır (100).

Osteoartritin önemli radyografik özellikleri (100):

- Ankiloz beklenmez.
- Kemik mineralizasyonu normaldir.
- Subkondral skleroz ve osteofitler görülür.
- Kıkırdakta kalsifikasyon gözlenmez.
- Çeşitli derecelerde eklem boşluğunda daralma gözlenir.
- PIF ve DIF eklemlerinde sırasıyla Bouchard ve Heberden nodülleri görülür.
- Tipik eklem tutulum bölgelerinde OA bulguları izlenir (primer OA).
- Erozyon beklenmez (Eroziv OA'da "martı kanadı" işareti).
- Yıllar içinde yavaş ilerleme gözlenir.
- Spesifik tırnak veya yumuşak doku anormallikleri yoktur.
- Dejeneratif disk hastalığında vakum işareti (dejenere disk boşluğunda nitrojen toplanması) görülür.

Radyografik-patolojik korelasyon: Yaşlanma ile birlikte ön planda kıkırdak ile ilgili anormallikler olmaktadır. Dejeneratif eklem hastalıklarında ise kıkırdağa ek olarak kemik ve diğer intraartiküler ve periartiküler yapılarda değişiklikler gözlenmektedir (115). OA'da

patolojik değişiklikler ve konvansiyonel radyografilerde görüntülenen ilgili eklemin karakteristik radyografik özellikleri Tablo 11’de gösterilmiştir (118).

Tablo 11. Osteoartritte patoloji-radyoloji korelasyonu

Patolojik Değişiklik	Radyolojik Anormallik
Kıkırdak fibrilasyonu, erozyon	Lokelize eklem aralığı daralması
Eklem köşelerinde yeni kemik oluşumu	Osteofit
Subkondral yeni kemik oluşumu	Skleroz
Miksoid dejenerasyon	Subkondral kistler
Trabeküler kompresyon	Kemik kollapsı
Osteokondral yüzeyin parçalanması	Osseoz cisimler (Eklem faresi)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), OA’da patolojik süreçler ve potansiyel ağrı kaynakları hakkında değerli bilgiler sağlar ve tüm eklemi görsel olarak inceleme imkanı sunar. Kıkırdak anormallikleri, sinovit ve efüzyon, fibrokartilaj ve ligament anormallikleri, subkondrol kemik iliği lezyonları ve kistler, osteofitler, kemik erozyonu, kemiğin üç boyutlu görüntülenmesi ve periartiküler kaslar hakkında değerli bilgiler sağlar (115).

Ultrasonografi, eklemlerin çok düzlemli olarak değerlendirilmesini sağlar, ancak değerlendirebildiği dokular MRG’ye göre daha sınırlıdır. Klinik pratikte eklemlerin dinamik olarak değerlendirilmesine ve ayırıcı tanısına olanak sağlar; ayrıca bir rehber olarak intraartiküler tedavilere olanak sağlar (119).

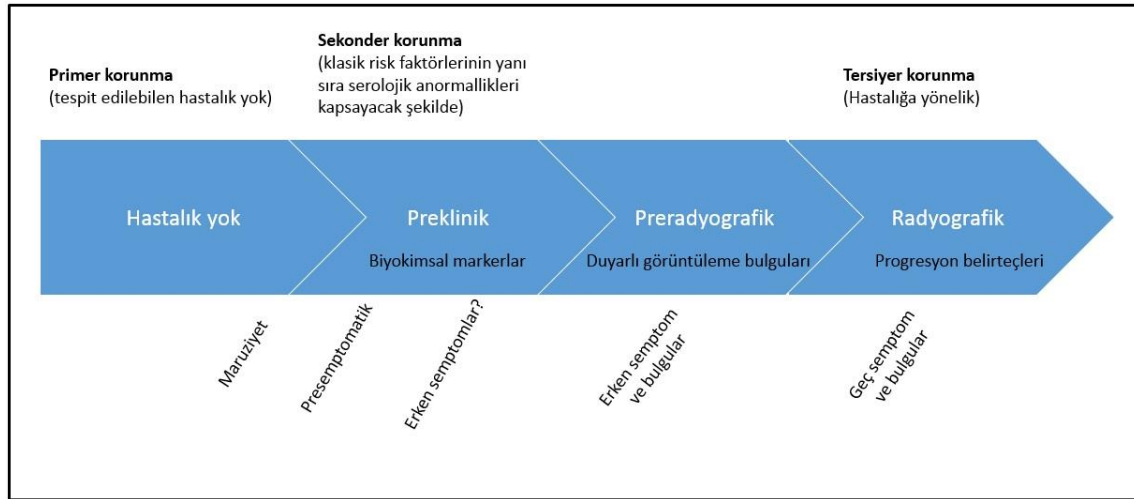
2.1.8. Preklinik ve Erken Osteoartrit

Klinik OA genellikle eklem boşluğu daralması ve osteofit oluşumu da dahil olmak üzere OA’nın radyografik değişikliklerinin varlığını belirtir. Bununla birlikte, hastalığı daha erken tanımlayabilmeye ihtiyaç vardır, çünkü bu, temel hastalık mekanizmalarını anlamak ve geri dönüşü olmayan eklem hasarından önce müdahale etmek için en iyi fırsatı sağlayacaktır (120).

Preklinik OA, ultrasonografi veya MRG gibi hassas görüntüleme yöntemleriyle saptanan anormalliklerden daha önce serolojik anormallikler ile karakterize edilen erken hastalık fenotipi olarak tanımlanabilir. Alternatif olarak, semptomların ortaya çıkmasından önceki evre olarak tanımlanabilir (120,121). Preklinik OA'nın varlığına dair en güçlü kanıt, büyük bir eklem yaralanmasından sonra gözlenen biyomarker değişiklikleri ve patolojik süreçlerdir (122,123).

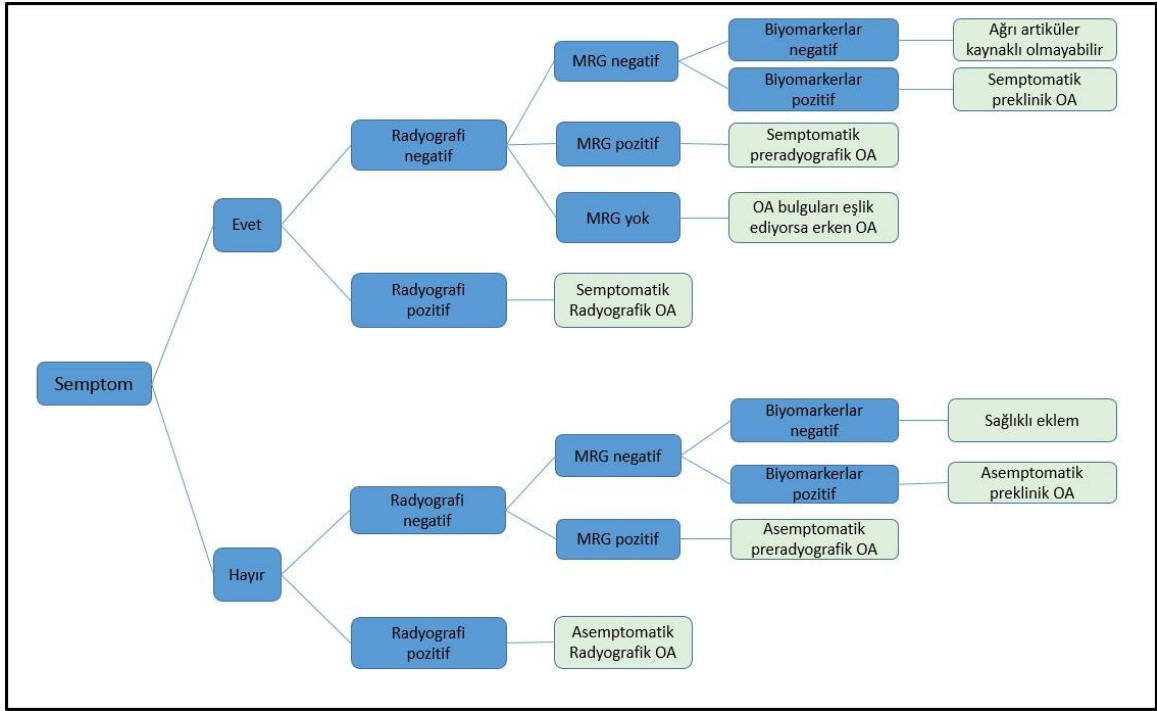
Erken OA, radyografide çok az veya hiç OA bulgusu ile birlikte fizik muayenede eklem hassasiyeti veya krepitus gibi bulgularla birlikte eklem ağrısının varlığı olarak düşünülebilir. OA risk faktörleri, preklinik ve erken OA'nın tespitinde işlevsel değildir. OA'da erken tanı ve müdahale, hastalık sürecinin daha iyi yönetilmesine olanak sağlayacak ve böylece tıbbi maliyetleri, morbidite ve özlülülüğü azaltacaktır (124,125).

Preklinik aşamadan başlayarak patolojik süreçleri de içeren yeni bir OA paradigmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun için OA'yı tamamen radyografik bir hastalıktan ziyade preklinik, pre-radyografik ve radyografik aşamaları içerecek şekilde sınıflandırmak gereklidir. Hastalığın bulunduğu aşamaya göre primer, sekonder veya tersiyer korunma planlanabilir (Şekil 2). Tüm radyografik OA'lar progrese olmadığı gibi, preklinik veya pre-radyografik OA sonraki aşamalara ilerlemeyebilir (120,125).



Şekil 2. Osteoartrit süreci ve tedavi yaklaşımları

Bu bilgiler doğrultusunda OA hastaları semptomların varlığına, fizik muayene bulgularına, radyografik bulgulara, daha duyarlı görüntüleme (MRG gibi) sonuçlarının ve biyomarkerların pozitif veya negatif olmasına göre kategorize edilebilir (Şekil 3) (120).



MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, OA: Osteoartrit

Şekil 3. Osteoartritin alt grupları

2.1.9. Tedavi

Osteoartrit tedavisinin amacı ağrıyı azaltmak, fiziksel fonksiyonların optimizasyonu, sağlıklı ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmek ve yapısal hasarın ilerlemesini engellemek veya geciktirmektir. OA yönetimi hastalık fenotipi ve eşlik eden komorbiditeler dikkate alınarak kişiye göre düzenlenmelidir. OA'nın yönetimi, non-farmakolojik ve farmakolojik yöntemlerin bir kombinasyonunu gerektirir (126,127).

Hasta eğitimi, kilo kontrolü ve egzersiz, OA'nın non-farmakolojik yönetiminin temel taşlarıdır. Asetaminofen, NSAİİ ve nonopioid analjezikler dahil olmak üzere oral ve topikal farmakolojik tedaviler ağrıyı hafifletmede genellikle etkilidir. İntraartiküler glukokortikoidler kalça ve diz OA'nın semptomatik tedavisinde, özellikle efüzyon varlığında faydalıdır. İntraartiküler hiyalüronat ürünleri kalça ve diz OA'nın semptomatik tedavisinde faydalı olabilir. Tedavi planı hasta ile birlikte kararlaştırılmalı ve üzerinde anlaşmaya varılmalıdır. Bilgilendirme tedavilerin potansiyel yararlarını ve yan etkilerini içermelidir (128).

2.1.9.1. Non-farmakolojik Tedavi

Hasta Eğitimi

Tüm kılavuzlar, semptomatik OA'sı olan hastaların yönetimi için hasta eğitiminin temel tedavinin ayrılmaz bir parçası olması gerektiği konusunda hemfikirdir. Nispeten düşük maliyet ve yan etkilerin olmaması, bunu OA olan tüm hastalar için temel bir tedavi haline getirmektedir. Verilecek eğitim, kişinin hastalık algılarına ve eğitim kapasitesine göre kişiselleştirilmelidir (129,130).

Egzersiz

Bir fiziksel egzersiz programı belirli hedeflere sahip olmalıdır: ağrıyı azaltmak, eklem hareketlerini arttırmak veya korumak, kas gücünü arttırmak veya korumak, hareketliliği ve fiziksel aktiviteyi geliştirmek, fonksiyonel sınırlamaları azaltmak (128).

Son sistematik meta-analizler, egzersiz tedavisinin semptomatik OA'lı insanlar için orta derecede olumlu faydaları olduğu yönündedir. Kas güçlendirme, esneklik ve aerobik egzersiz kombinasyonlarını içeren programlar, ağrı ve dizabilite için yürüyüş gibi genel aktivitelerden daha faydalıdır. Çalışmaların çoğu diz OA'sı olan hastaları içerir; ancak el OA çalışmalarında da egzersiz tedavisinin yararlı etkileri bildirilmiştir (131,132).

Egzersiz programı her hastanın ihtiyacına, toleransına ve tercihlerine göre uyarlanmalı, yüksek darbeli faaliyetlerden kaçınılmalı ve başarıyı artırmak için egzersizlere uzun süreli uyum sağlanmalıdır. Diz OA'sı olan hastalar üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu gösterilen farklı egzersiz yöntemleri Tablo 12'de gösterilmiştir. Egzersizler haftada üç kez yapılmalıdır ve yanıtı değerlendirmek için hasta en az 12 seans tamamlamalıdır (133).

Kilo Kaybı

Kilo kontrolü başta olmak üzere yaşam tarzı modifikasyonları OA tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Semptomatik alt ekstremitte OA'sı olan fazla kilolu tüm hastalar için kilo kaybı önerilir (134). Vücut ağırlığının %5'i kadar kilo kaybının bile hem ağrı hem de fiziksel fonksiyonda önemli bir iyileşme ile ilişkili olduğuna dair tutarlı kanıtlar vardır (126). Kilo kaybı ile kıkırdak dejenerasyonunun ilerlemesinin de yavaşladığı gösterilmiştir (135). OA tedavisinde kullanılan diğer non-farmakolojik tedaviler Tablo 13'te özetlenmiştir (126,127).

Tablo 12. Diz osteoartritinde farklı egzersiz modaliteleri

Aerobik / dayanıklılık	Yürüme, merdiven çıkma ve bisiklete binme gibi aktiviteleri içerir. Fonksiyonel durumu ve solunum kapasitesini geliştirebilir. Özellikle bisiklete binme hastalar için daha caziptir. Diz ağrısında ve fiziksel dizabiltide %10-12 oranında azalma gösterilmiştir.
Direnç / kuvvet	İzometrik, izotonik, izokinetik ve dinamik modaliteler araştırılmıştır. Çoğu çalışmada quadriceps, kalça abdükörleri, hamstring ve baldır kasları değerlendirilmiştir. Aerobik egzersizlere benzer şekilde gücü, fiziksel fonksiyonu ve ağrı skorlarını iyileştirir.
Denge / propriosepsiyon	Nefes alma tekniklerini kullanırken farklı postürlere adapte olmak için yavaş ve yumuşak hareketler kullanılan Tai Chi gibi modaliteleri içerir.
Germe	Hastaların eklem hareket açıklığının korunmasına veya artmasına ve esnekliğe yardımcı olacaktır.

2.1.9.2. Farmakolojik Tedavi

Topikal ajanlar

En yaygın olarak kullanılan topikal ajanlar, kapsaisin, lidokain ve NSAİİ içeren preparatlardır. Kapsaisin ve NSAİİ preparatlarının el ve diz OA hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde bazı topikal NSAİİ'nin oral tedaviler kadar etkili olabileceği, ek olarak çok daha az gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri olduğu rapor edilmiştir (128,136). Semptomatik diz OA'sı olan hastalarda, özellikle yaşlı hastalarda topikal ajanların birinci basamak olmasa bile yararlı bir seçenek olarak kabul edilmesi gerektiği açıktır (137).

Tablo 13. OA tedavisinde kullanılan diğer non-farmakolojik tedavi yöntemleri

Asistif araçlar, breysler ve kinezyotape	Baston ve yürüteç gibi yürümeye yardımcı cihazlar kullanımı önerilirken, diz OA'sında breysleme ve ayak tabanı kamaları kullanımı konusunda veriler yetersizdir.
Termal fizik tedavi modaliteleri	Sıcak uygulama ve terapötik ultrason gibi tedavi modalitelerinin diz OA'sında kısa süreli etkileri gösterilmiştir, uzun dönem etkileri konusunda veriler yetersizdir.
Balneoterapi	Özellikle çoklu eklem OA'sı olan hastalarda önerilmektedir.
Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	Ağrı üzerine kısa dönem etkilidir, uzun dönem etkileri konusunda veriler yetersizdir.
Akupunktur	Tedavi etkinliği ile ilgili veriler tutarsızdır. Çoğunlukla önerilmemekle birlikte koşullara göre uygulanabileceği de belirtilmiştir.
Tai Chi	Kısa ve orta dönemde etkinliği gösterilmiştir.

Asetaminofen (parasetamol)

Asetaminofen tarihsel olarak etkinliği, güvenliği ve maliyetine bağlı olarak hafif ile orta derecede ağrıda OA hastaları için ilk basamak farmakolojik tedavi olarak önerilmiştir. Ancak, fonksiyonel iyileşme veya tutukluk üzerinde bir etkisi yoktur (129,138). Özellikle son yıllarda, asetaminofenin terapötik dozlarda bile yan etkileri olabileceğine dikkat çekilmiş ve kullanımının uygun doz ve sürede olması gerektiği vurgulanmıştır (139).

Non-steroid anti-inflamatuar İlaçlar

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, OA'nın yönetimi için yaygın olarak kullanılmaktadır (140). Sistematik bir incelemede, NSAİİ'lerin OA ile ilişkili ağrıda asetaminofenden daha etkili olduğu, ancak GİS advers olayları nedeniyle tedaviyi bırakma riskinin %50 daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (138). NSAİİ'ler orta ile şiddetli ağrısı olan, ancak önemli komorbiditeleri olmayan, asetaminofenden yeterli yanıt alamayan hastalarda önemli bir alternatif sağlar. *Osteoarthritis Research Society International*

(OARSI), orta komorbidite riski olan hastalarda bir proton pompası inhibitörünün (PPI) birlikte reçete edilmesini, ancak yüksek komorbidite riskinin varlığında (GİS kanaması, miyokard infarktüsü, kronik böbrek yetmezliği vb.) kullanılmaması gerektiğini belirtmektedir (126).

Santral Etkili Analjezikler

Serotonin ve norepinefrin re-uptake inhibitörü olan duloksetinin, OA'lı hastalarda kronik diz ağrısını hafifletmede etkili olduğu gösterilmiştir. Kalıcı ağrısı olan hastalarda tek başına veya NSAİİ'lerle kombinasyon halinde kullanılabilir (141,142). Opioid analjeziklerin, özellikle kısa süreli ağrının giderilmesi için etkili olduğu gösterilmiştir; bununla birlikte, yan etki profilleri nedeniyle uzun süreli tedavide mümkün olduğunca kullanılmamalıdır (143). Tramadol (zayıf bir μ -opiod antagonisti ve serotonin re-uptake inhibitörü) OA hastalarında tek başına veya asetaminofen veya NSAİİ'lerle kombinasyon halinde kullanılabilir (144).

İntraartiküler Tedaviler

Glukokortikoidler

Osteoartritli hastaların tedavisi için çeşitli kılavuzlarda intraartiküler glukokortikoidler önerilmektedir. Çeşitli sistematik incelemeler ve meta-analizler, kalça ve diz OA için intraartiküler glukokortikoidlerin etkinliğini ve güvenliğini destekler (128). Etkinliğin başlangıcı hızlıdır ve maksimum etkinliğe 1 haftadan daha kısa sürede ulaşılır; yanıt süresi steroid preparasyonuna ve OA'nın özelliklerine bağlıdır. Hastaların önemli bir kısmında 3 aya kadar klinik semptomlarda rahatlama sağlar. Özellikle altta yatan bir sinovit veya efüzyon varlığında daha iyi bir yanıt verir (145,146). Hem ACR hem de OARSI uygun hastalarda intraartiküler glukokortikoid kullanılmasını önermektedir (126,127).

Hyaluronik asit preparatları

Hyaluronik asit (HA), tekrarlayan D-glukuronik asit ve N-asetilglukozamin birimlerinden oluşan sülfatlanmamış bir glikozaminoglikandır. HA, horoz tırağı, köpekbalığı derisi, sığır gözü, sığır burun kıkırdağı, tavşan beyni ve kalbi dahil olmak üzere çeşitli hayvan dokularında bulunur. İnsan vücudunda, yumuşak bağ dokularının ekstrasellüler matriksinde en yüksek miktarda bulunur (147). HA, sinovyal eklemlerde viskoelastisitenin ve lubrikasyonun korunmasını sağlar, fibroblastların metabolik özelliklerini iyileştirir ve fibroblast proliferasyonunu düzenler. Antioksidan ve anti-

inflatuar etki gösterir. Eklem fonksiyonunu, hareketliliği iyileştirir ve sertliği azaltır (148).

Viskosuplementasyon, ağrıyı hafifletmek ve fonksiyon kapasitesini iyileştirmek amacıyla normal sinoviyal sıvı ve kıkırdığın önemli bir bileşeni olan yüksek moleküler ağırlıklı bir polisakkarit olan hyaluronik asit preparatlarının intraartiküler enjeksiyonunu ifade eder (128). Elde edilen kanıtlar, intraartiküler hyaluronik asit enjeksiyonlarının intraartiküler salin enjeksiyonuna oranla 26 haftaya kadar küçük fakat önemli bir semptomatik iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Etkinlik başlangıcı, intraartiküler glukokortikoidlerden daha yavaştır, ancak etkinlik süresinin daha uzun sürdüğü görülmektedir (149).

Glukozamin sülfat

Glukozamin, kitinden türetilmiş bir amino şekerdir. Bu ajanların kullanımı ile ilgili çok fazla tartışma vardır; randomize plasebo kontrollü çalışmaların sistematik incelemelerinden elde edilen kanıtlar değişkendir. Ticari olarak üretilen glukozamin sülfat, diz OA'sı olan hastalarda ağrıyı azaltmada etkilidir, ancak gıda takviyesi olarak üretilen glukozamin sülfat etkili değildir. Bu tutarsızlığın nedenleri oldukça tartışmalıdır ve şu anda belirsizdir (128).

Kondroitin sülfat

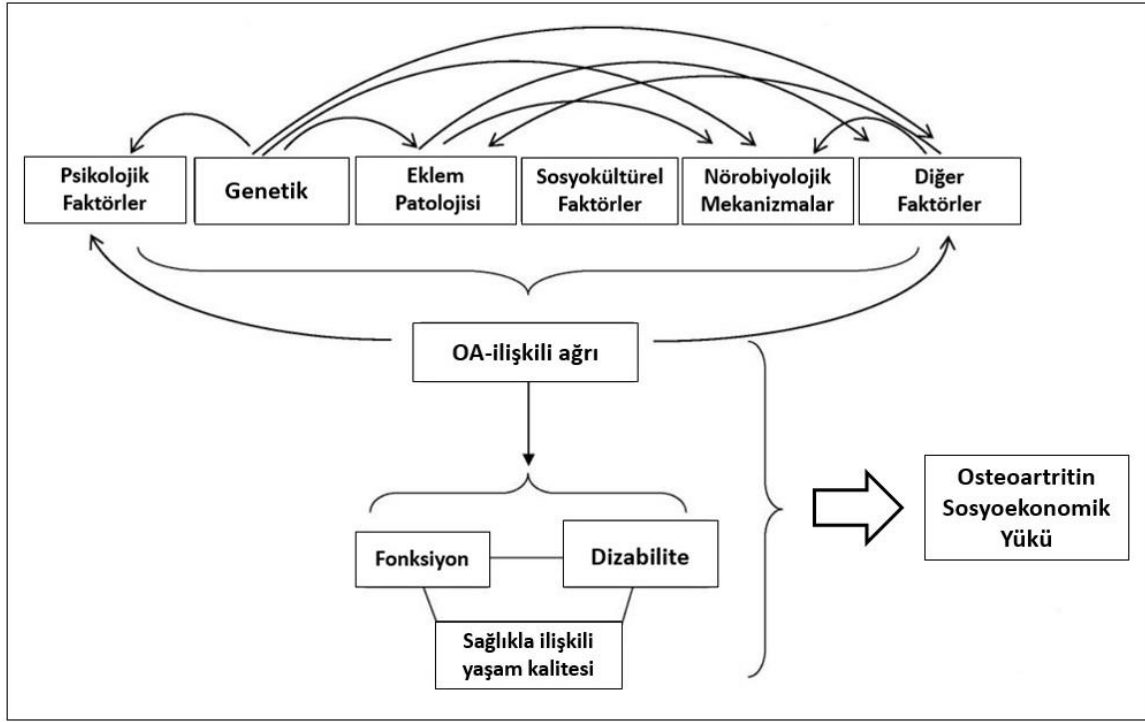
Kondroitin sülfat, kollajen oluşumunda rol oynayan bir makromoleküldür. Kullanım mantığı, semptomatik etkinlik için mevcut veriler, glukozamin sülfat için tartışılanlara çok benzerdir (128).

Diaserin

Diaserin, IL-1 üretimini inhibe ettiği ve kıkırdak bozulmasını ve OA'nın preklinik modellerinde kıkırdak lezyonlarının gelişimini azalttığı gösterilen bir antrakinon türevidir. Ağrı için küçük bir etki büyüklüğü ve işlevsellik için klinik olarak anlamlı olmayan bir etki büyüklüğü rapor edilmiştir (150).

2.1.10. Osteoartritte Ağrı

Osteoartritteki ağrı deneyimi karmaşık ve çok boyutlu bir yapıya sahiptir. Ağrının altında yatan etiyoloji çok faktörlüdür, çoğunlukla biyopsikososyal bir çerçevede ele alınmalıdır (Şekil 4) (7).



Şekil 4. Biyo-psiko-sosyal çerçevede osteoartritteki ağrı deneyimi

Ağrı, eklem sertliği ve azalmış fonksiyon OA'nın ana semptomlarıdır. Azalmış hareket açıklığı, instabilite, şişlik, krepitus, kas güçsüzlüğü ve ağrıya bağlı psikolojik sorunlar da OA hastalarında yaygın olarak görülmektedir. OA hastalarında kronik yorgunluk da yaygındır ve bu da artan ağrı farkındalığına ve depresyona yol açabilir. Bu semptomlar arasında ağrı, klinik karar vermede en baskın ve temel itici güçtür. Kötü ağrı yönetimi, total eklem replasmanının ana nedenidir (1).

Kalça veya diz OA'lı hastalarda iki temel ağrı türü vardır: biri intermittant ancak şiddetli, diğeri ise zemindeki sürekli ağrı veya sızlamadır. Aralıklı yoğun ağrı, özellikle zamanı öngörülemediğinde yaşam kalitesi üzerinde en büyük etkiye sahiptir. Genellikle, OA'nın erken evrelerinde, bir aktivite tarafından tetiklenen öngörülebilir ağrı görülürken, özellikle geceleri olan sürekli ağrı OA'nın orta aşamalarında meydana gelme eğilimindedir. OA'nın ileri evrelerindeki hastalarda, devamlı ağrı ve öngörülemeyen ağrı epizodları görülür (151). Ayrıca, istirahat ağrısı ve hareket ağrısı da OA ağrısının iki farklı özelliğidir. OA ağrısı, esas olarak gün içinde ve tipik olarak hareket veya fiziksel aktiviteler sırasında ortaya çıkar, ancak çoğu hasta, hastalığın ileri evreleri ile ilişkili olan geceleri istirahat ağrısı yaşayabilir. OA'lı hastaların farklı analjeziklere farklı yanıt verdiği gösterilmiştir, bu da hastalıkla ilişkili birçok farklı ağrı fenotipi olabileceğini düşündürmektedir (1,152).

Osteoartrit hastalarında, etkilenen eklemler anormal mekanik yüklenmeye maruz kalırlar. Bu konu özellikle diz eklemine iyi bir şekilde ortaya konmuştur. Ambulasyon sırasında OA'lı diz eklemine daha büyük bir yük binmektedir ve bu yük ile ağrının büyüklüğü arasında ilişki vardır (153). Eklem kıkırdağının biyomekanik fonksiyonu, altındaki subkondral kemiğe gelen basıncı tamponlamaktır. Kıkırdak dejenerasyonu olurken subkondral kemik, skleroz, kemik kistleri, mikrofraktürler ve osteonekroz gelişimi gibi remodeling sürecine girer. Her biri ağrı oluşturabilen bu değişiklikler radyografik olarak gösterilebilir ve MRG ile gözlemlenen kemik iliği lezyonlarıyla ilişkili olabilir. Eklem replasmanından elde edilen osteokondral bileşke örneklerinin değerlendirilmesinde, normalde zayıf vaskülarize ve innerve olan alanlarda artan anjiyogenez ve sempatik ve duyuşal nörovasküler infiltrasyon gösterilmiştir (6,10).

OA ile ilişkili yapısal değişikliklerin aksine ağrı subjektiftir ve hem periferik hem de santral nöral mekanizmaları içerir. Bu nörofizyolojik süreçler sadece nörokimyasal faktörler tarafından değil, aynı zamanda çevresel, psikolojik ve genetik faktörlerle de modüle edilebilir (154).

2.1.10.1. Osteoartritte Ağrı Mekanizmaları

Eklem Nosisepsiyonu

OA'nın patolojik özelliği, osteofitler, skleroz ve kistler gibi kemik değişiklikleri ile birlikte eklem kıkırdağının hasarı ve remodelingidir. Artan eklem kıkırdağı kaybı, subkondral kemiğin remodelingi, osteofit oluşumu ve sinovit ile eşzamanlı olarak ortaya çıkan eklem boşluğu daralmasının gelişmesine yol açar. Çalışmalar, ağrının kemik iliği lezyonları, sinovit ve eklem efüzyonu ile güçlü, ancak kıkırdak hasarı ile daha zayıf bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (1,155). İnflamasyon, OA'nın gelişiminde çok önemli bir rol oynar ve ayrıca kronik ağrıya da katkıda bulunur. Proteazlar, prostaglandinler, nöropeptidler ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin yol açtığı bir dizi olayı tetikler. Hayvan çalışmaları, sitokinlerin ve kemokinlerin doğrudan eklem nosiseptörlerine etki ederek ağrı oluşumuna katılabileceğini göstermiştir. Eklem nosiseptörlerinin uyarılması, eklem kıkırdağının ve menisküsün neovaskülarizasyonu ile daha da desteklenir (156,157).

İnsanlarda diz eklemi, nosisepsiyon, vazoregülasyon ve propriyosepsiyon gibi eylemleri gerçekleştiren hem duyuşal hem de sempatik periferik sinir lifleri tarafından innerve edilir (158). Duyuşal sinirler, eklem kapsülü, sinovyum, bağlar, menisküs, periost ve subkondral kemiği innerve eden ince, miyelinli Aδ (grup III; hızlı iletim) ve miyelinsiz

C (grup IV; yavaş iletim) liflerinden oluşur. Sinoviyal membranı, eklem kapsülünü, periartiküler bursayı, yağ yastıkçığını, bağları, menisküsleri ve komşu kemik periostunu innerve eden kalın miyelinli Aβ lifleri (grup II), zararlı olmayan mekanosensasyon ve propriyosepsiyondan birincil derecede sorumludur (4).

Eklem kıkırdağı innerve olmadığı için ve normal fizyolojik koşullarda avasküler olduğundan, yukarıda açıklanan zengin şekilde innerve edilmiş dokular OA'da nosisepsiyon kaynağıdır. Duyusal ve sempatik sinirler, vasküler kanallar yoluyla hem hafif hem de şiddetli OA'da eklem kıkırdağında görülebilir. Aβ lifleri eklem hareketiyle aktive olurken, Aδ ve C lifleri inflamatuvar araçlar gibi zararlı mekanik, termal ve kimyasal uyarılarla aktive olur. Aδ lifleri, periferden omuriliğin dorsal boynuzunda lamina I ve V'ye uzanırken, C lifleri dorsal boynuzun lamina II'sindeki ikinci sıra nöronlarla sinaps yapar (158,159).

Periferik Sensitizasyon

İnflamatuvar koşullarda, nosiseptif sistemde bir aşırı uyarılma durumu gelişir ve normalde zararsız olan uyarılarla aktive edilebilir. Periferik sensitizasyon, inflamasyonun başlamasından sonraki ilk saatler içinde indüklenir ve haftalarca devam edebilir. Eklem nosiseptörlerinin çoğu normal koşullarda sessizdir ancak eklem hasarı oluştuğunda uyanır, bu da artritte eklem ağrısı hissinin yoğunlaşmasına yol açar (160). Birçok inflamatuvar mediatör ve doku hasarı ile ilişkili moleküler ürünler, yüksek eşikli nöronlarda eksitasyon eşiğini düşürür ve bu eklem nosiseptörlerinin hem zararlı olmayan hem de zararlı ağrılı uyarılara yanıt verme olasılığını artırır. Sinyaller daha sonra asendan yollarla daha yüksek santral sinir sistemi bölgelerine gider ve burada ağrı olarak yorumlanır ve bir davranış yanıtı oluşturulur. İntrinsik ve ekstrinsik faktörler, ekleminden beyne giden ağrı yolağı boyunca ağrı duyarlılığını değiştirme potansiyeline sahiptir (159,161).

Santral Sensitizasyon

Osteoartrit ağrısı, sorunun kaynağı perifer olmasına rağmen tamamen periferik değildir. OA ağrısı aynı zamanda omurilik ve beyindeki nosiseptif süreçlerde multipl modalite değişikliklerini içerir. Santral sensitizasyon, periferik sensitizasyonun tersine, anormal bir yanıt verme durumunu temsil eder. Santral sensitizasyon, SSS plastisitesinden kaynaklanır ve spontan nöronal aktiviteyi artırarak, aktivasyon eşiklerini azaltarak ve reseptif alanın genişlemesiyle aşırı ağrı duyarlılığına neden olur. Çalışmalar, ağrı şiddeti ile eklem hasarının derecesi arasında uyumsuzluk olduğunu göstermektedir (1). Santral sensitizasyon OA hastalarında serebral görüntüleme ve kalitatif duyuusal testlerle

gösterilmiştir. Santral sensitizasyon, daha yüksek bir ağrı yoğunluğu ve süresi, daha fazla sayıda ağrılı alan ve daha yaygın ağrı ile kendini gösterir (162).

2.1.10.2. Osteoartrit Ağrının Mediatörleri

Osteoartritin bir zamanlar artritin inflamatuvar olmayan bir formu olduğu düşünülse de, proinflamatuvar ajanların eklem içine salındığı ve sinovitin OA ağrısı ile yüksek oranda korelasyon gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Hasarlı dokuda çeşitli sitokinler, proteazlar, nöropeptidler, kemokinler, prostaglandinler, nörotrofinler ve lipidler lokal olarak salınır ve bu da periferik sensitizasyona yol açan bir dizi olayı indükler (1,163). Bu araçlar, eklem nosiseptörlerinin mekanik eşiğini düşürerek nosisepsiyonun başlamasına ve eklem ağrısına yol açar (160). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, IL-6 ve IL-8'in hareket sırasındaki ağrı ile ilişkili olduğunu, TNF- α 'nın ise dinlenme ve harekette ağrı ile ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır, bu da farklı ağrı mediatörlerinin ağrının spesifik özelliklerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (164). Dorsal kök gangliyonlarında oluşan ağrı mediatörleri arasında sinir büyüme faktörü (NGF), kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), vanilloid reseptörü 1, opioid reseptörleri, CC-kemokin ligandı 2 ve CC-kemokin reseptörü 2 bulunur. Substans P, serotonin ve glutamat, beyin düzeyindeki osteoartrit ağrının mediatörleridir. Mast hücre triptaz ve nötrofil elastaz gibi serin proteazların, proteaz ile aktive olan reseptör-2'yi aktive ederek eklemlerde pro-nosiseptif etki yaptığı gösterilmiştir (1). Bu nedenle, bu enzimler sadece eklem dokularını degrade etmekten sorumlu değildir, aynı zamanda eklem ağrısını oluşturan sinyal molekülleri olarak da görev yapabilmektedir (165).

2.1.10.3. Osteoartrit Ağrısının Türleri

Farklı OA ağrı türlerinin belirlenmesi, tedavinin temelini belirleyeceği için önemlidir. Nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı, farklı nörobiyolojik mekanizmaları olan farklı ağrı türleridir (10).

Osteoartrit ağrısı, klasik olarak, hasarlı bir eklem anormal yüklenmesinden kaynaklanan nosiseptif bir ağrı durumu olarak kabul edilir. Eklem biyomekaniğindeki değişiklikler, nosiseptif sinir uçları üzerindeki mekanik kapılı iyon kanallarını açacak ve bu spesifik ağrı tipinin oluşmasına yol açacaktır. Bazı hastalarda inflamatuvar bir ağrı bileşeni vardır. OA eklemi bozulduğunda, subkondral kemikteki sinirler, inflamatuvar mediatörler açısından zengin olan eklem içi ortama maruz kalır. Sinovyum ve menisküs gibi diğer eklem dokularındaki duyu sinirleri de bu pro-aljezik moleküller ile temas halindedir, bu da periferik

sensitizasyona ve inflamatuvar ağrı oluşumuna yol açar. Sürekli nosiseptör uyarılması, omuriliğin dorsal boynuzundaki ikinci sıra nöronların uyarılabilirliğinin artmasına neden olabilir. Bu santral sensitizasyon süreci, nosiseptif sinyalleri artırır, böylece ağrı hissini de artırır. Bu ikinci sıra nöronların, osteoartrit ekleminden uzak dokulardan da girdi aldığı göz önüne alındığında, santral sensitizasyon daha geniş ağrı dağılımından sorumludur (1,8).

Gerçek doku hasarının veya potansiyel olarak dokuya zarar veren uyaranların neden olduğu nosiseptif ağrının aksine, nöropatik ağrı, sinir sisteminin hasarı ve/veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Nöropatik ağrı, periferik sinir liflerini (A β , A δ ve C lifleri) ve merkezi sinir sistemindeki sinirleri içeren 'somatosensör sistemin bir lezyonu veya hastalığının neden olduğu ağrı' şeklinde tanımlanabilir. OA gelişimi sırasında, hasarlı eklemden, dorsal kök gangliyonlarında ve omurilikte sinir hasarının meydana gelebileceği gösterilmiştir (11,12). OA'da sinir hasarına yol açan mekanizmalar ve mediatörler belirsizdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, lizofosfatidik asidin OA sinoviyal sıvıda up-regüle olduğu ve periferik sinirleri demiyeline ederek eklemden nöropatik ağrıya yol açtığı bulunmuştur (166).

Nosiseptif ağrı, genellikle keskin veya zonklayan ağrı olarak hissedilir ve akut travma veya inflamasyon sırasında hissedilen klasik ağrı hissidir. Bir yaralanma yanıtı olduğu için, zararlı uyaranın ortadan kalkması ile çözülmesi beklenir (1,167). Buna karşılık, nöropatik ağrı sinir hasarından ve sinir sistemindeki değişikliklerden kaynaklanır ve çok daha karmaşıktır. Hem periferik hem de merkezi sinir sistemlerindeki yollarda meydana gelen remodeling ve sensitizasyon değişiklikleri ağrı hissini sürmesine neden olur. Bu nedenle, nöropatik ağrı kronik olma eğilimindedir ve zamanla şiddeti artabilir. Tipik nöropatik semptomlar yanma, karıncalanma, elektrik çarpması veya ağırlık hissi ve uyuşmadır (168,169). Bunlara ek olarak, OA'nın son yıllarda propriosepsiyon ve vibrasyon duyusunun azalması ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (170).

Periferik nöropatik ağrı, elektromiyografi / sinir iletim hızı kayıtları ile ölçülebilir. Nöropatik ağrıyı kronik nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için yanma, parestezi, mekanik ve termal hiperaljezi, allodini, paroksizmal ağrı ve uyuşma gibi klinik özellikler kullanılabilir. Douleur Neuropathique 4 (DN4) anketi, The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) veya PainDETECT ölçekleri gibi birçok tarama aracı tanıya yardımcı olmak için kullanılabilir (10,12). Son zamanlarda yapılan bir sistematik inceleme, diz veya kalça OA'sı olan kişilerde nöropatik ağrı prevalansının %23 ile önemli bir düzeyde olduğunu

göstermektedir (15). Nöropatik ağrı, NSAİİ gibi yaygın olarak kullanılan analjeziklere yanıt vermez, bu nedenle ağrı yönetimi için nöropatik ağrının tanımlanması ve tedavinin bu temelde planlanması gereklidir (1).

2.2. NÖROPATİK AĞRI

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Yıllar boyunca nöropatik ağrının farklı tanımları kullanılmış olsa da, en son ve geniş çapta kabul gören, “somatosensöriyel sistemin bir lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan ağrı” şeklindeki tanımıdır (171). Bir lezyon, tanı testleri (örn. görüntüleme, nörofizyolojik çalışmalar, biyopsiler) ile kanıtlanan veya bilinen sinir sistemi travması sonucu oluşan bir anormallik anlamına gelir. Hastalık terimi, diyabetes mellitus, inme ve vaskülit gibi altta yatan bir nedenden kaynaklanan lezyonları ifade eder. Nöropatik ağrı, periferik veya merkezi sinir sistemindeki anormal bir somatosensöriyel işleme bağlı olabilir. Dikkat edilmesi gereken, nöropatik ağrının bir tanı değil klinik bir tanımlayıcı olduğudur (172).

Somatosensöriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve vibrasyonun algılanmasına izin verir. Somatosensöriyel sinirler ciltte, kaslarda, eklemlerde ve fasyada omuriliğe ve sonrasında daha ileri işlemler için beyne sinyaller gönderen termoreseptörler, mekanoreseptörler, kemoreseptörler ve nosiseptörleri içerir. Çoğu duyuşal sinyal, öncelikle ilgili talamik çekirdeğine uğrar, sonrasında serebral kortekse iletilir. Somatosensöriyel sinir sisteminin lezyonları veya hastalıkları, duyuşal sinyallerin omuriliğe ve beyne iletilirken değişime uğramasına ve düzensiz iletilmesine yol açabilir (171).

Nöropati, bir sinirdeki patolojik değişikliklere bağlı fonksiyon bozukluğudur. Bu durum tek bir sinirde varsa, buna “mononöropati” denir. Nöropati birkaç sinirde birden mevcutsa buna “mononöropati multipleks” denir. Eğer diffüz ve bilateral tutulum mevcutsa sıklıkla “polinöropati” olarak adlandırılır. Nörit, sinirlerin inflamasyonu sonucu ortaya çıkan özel bir nöropati durumudur. Nöralji, bir sinir veya sinirlerin dağılım alanındaki herhangi bir ağrıyı ifade etmek için kullanılır (172).

Nöropatik ağrı, periferik sinir sistemi veya merkezi sinir sisteminin birçok farklı bozukluğu nedeni ile ortaya çıkabilir. Periferik, santral ve mikst (periferik ve santral) nöropatik ağrı olarak kategorize edilebilir (Tablo 14) (173).

Tablo 14. Nöropatik ağrının bilinen potansiyel etyolojileri ve anatomik sınıflandırılması

Periferik	Santral
Nöropatiler	Spinal
- Diyabetik nöropatiler - HIV nöropatileri - Kemo nöropatiler - Hereditör nöropatiler - Toksik nöropatiler - İdiopatik nöropatiler	Travma - Spinal kord hasarı - Siringomyeli - Araknoidit - Cerrahi
Herpes Zoster	Vasküler
- Postherpetik nevralji	- İnfarkt - Hemoraji - AV malformasyon
Nöronal hasarlanmalar/disfonksiyon	Neoplazmlar
- Karpal tünel sendromu - Kübital tünel sendromu - Tarsal tünel sendromu - Trigeminal nevralji - Glossofaringeal nevralji - Kompleks bölgesel ağrı sendromu	Diğer
Amputasyonlar	Serebral
- Fantom ekstremité ağrısı - Postmastektomi ağrı sendromu	Travma - Cerrahi lezyonlar
Radikülopatiler	Vasküler
- Disk hernisi hastalığı - Postlaminektomi sendromu - Araknoidit	- İnfarkt - Hemoraji - AV malformasyon
Avülsiyonlar	Multipl skleroz
Neoplazmlar	Neoplazmlar
	Parkinson hastalığı
	Epilepsi

Nöropatik ağrı, artan ilaç reçeteleri ve daha fazla sağlık hizmeti başvuruları ile ilişkilidir (174). Hastalar tipik olarak yanma ve elektrik çarpması hissi ve ağrısız uyaranlardan (hafif dokunma gibi) kaynaklanan ağrı gibi semptomlar yaşarlar; semptomlar kronik olma ve analjeziklere daha az cevap verme eğilimindedir. Nöropatik ağrısı olan hastalarda uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon sık olarak görülmektedir ve kronik nöropatik ağrısı olan hastalarda yaşam kalitesi belirgin etkilenmektedir (174,175).

Genel popülasyonda, büyük epidemiyolojik araştırmalar için basit tanı ölçütlerinin bulunmaması nedeniyle nöropatik ağrı insidansının ve prevalansının tahmin edilmesi zordur. Bu nedenle, kronik ağrı hastalarındaki nöropatik ağrı sıklığı ile ilgili tahminler, postherpetik nevralji, ağrılı diyabetik polinöropati, postoperatif nöropatik ağrı, multipl skleroz, omurilik

yaralanması, inme ve kanser hastalarının olduğu özel merkezlerde yapılan araştırmalara dayanmaktadır (171,176).

Anketler şeklinde basit tarama araçlarının gelişimi ile birlikte birkaç geniş epidemiyolojik çalışma yapılmış ve nöropatik ağrının genel yaygınlığı hakkında değerli yeni bilgiler sağlanmıştır. DN4 anketi veya LANSS ağrı skalası gibi tarama araçlarının kullanıldığı çalışmaların sonuçlarına göre nöropatik bileşenlere sahip kronik ağrı prevalansının %7-10 aralığında olduğu tahmin edilmektedir (176,177).

Kronik nöropatik ağrı kadınlarda ve 50 yaşın üzerindeki hastalarda daha sık görülür (178). Lomber ve servikal ağrılı radikülopatiler muhtemelen kronik nöropatik ağrının en sık nedenidir. Bu verilerle uyumlu olarak, hem nosiseptif hem de nöropatik kronik ağrısı olan hastaların %40'ının nöropatik ağrının en azından bazı özelliklerini (yanma hissi, uyuşma ve karıncalanma) yaşadığı; kronik bel ağrısı ve radikülopatisi olan hastaların özellikle etkilendiği rapor edilmiştir (171,177).

Periferik nöropati veya merkezi sinir sistemi hasarı olan tüm hastalarda nöropatik ağrı gelişmez; örneğin, diyabetes mellituslu hastalar üzerinde yapılan geniş bir kohort çalışması, nöropatik ağrı semptomlarının genel prevalansının nöropatisi olan hastalarda %21 olduğunu göstermiştir. Ancak, ciddi klinik nöropatisi olanlarda nöropatik ağrı prevalansı %60'a kadar yükselebilmektedir (179).

2.2.2. Klinik Özellikler ve Tanı

Nöropatik ağrısı olan hastalarda pozitif ve / veya negatif bulgu ve semptomlar olabilir (Tablo 15). Pozitif belirti ve semptomlar sinir sistemi hiperaktivitesini yansıtır; negatif belirti ve semptomlar ise sinir sistemi fonksiyon kaybını yansıtır. Hem pozitif hem de negatif belirti ve semptomların varlığı, büyük ölçüde altta yatan bir nöropatik ağrı durumunu düşündürür. Ancak, nosiseptif ağrısı olan hastalar da hem pozitif hem de negatif semptomlar yaşayabileceğinden, bu spesifik olmayan bir bulgudur (180,181).

Pozitif belirti ve semptomlar arasında yanma, zonklama, batma, soğukluk, parestezi veya elektrik şokuna benzer hisler bulunur. Ağrı, sürekli veya intermittant, spontan veya uyarılmış olarak karakterize edilebilir. Negatif belirti ve semptomlar ağrısızdır ve genellikle fizik muayene sırasında keşfedilir. Bulgular arasında kas güçsüzlüğü; derin tendon refleksi kaybı; ışık, dokunma, iğne batması, titreşim ve sıcaklığa karşı duyuşsal algının yokluğu veya bozulması olabilir (180,182). Hastanın ağrı dağılımının saptanması klinik değerlendirmenin belki de en önemli parçasıdır. Nöropatik ağrı, periferik bir sinir bölgesinde veya merkezi

sinir sisteminin dermatomlar, myotomlar ve afferent spinal yollar gibi nöroanatomik uzanımlarında lokalize olup, altta yatan bir lezyon veya somatosensöriyel sistem hastalığı için şüphe uyandırır (12).

Tablo 15. Nöropatik ağrıda belirti ve semptomlar

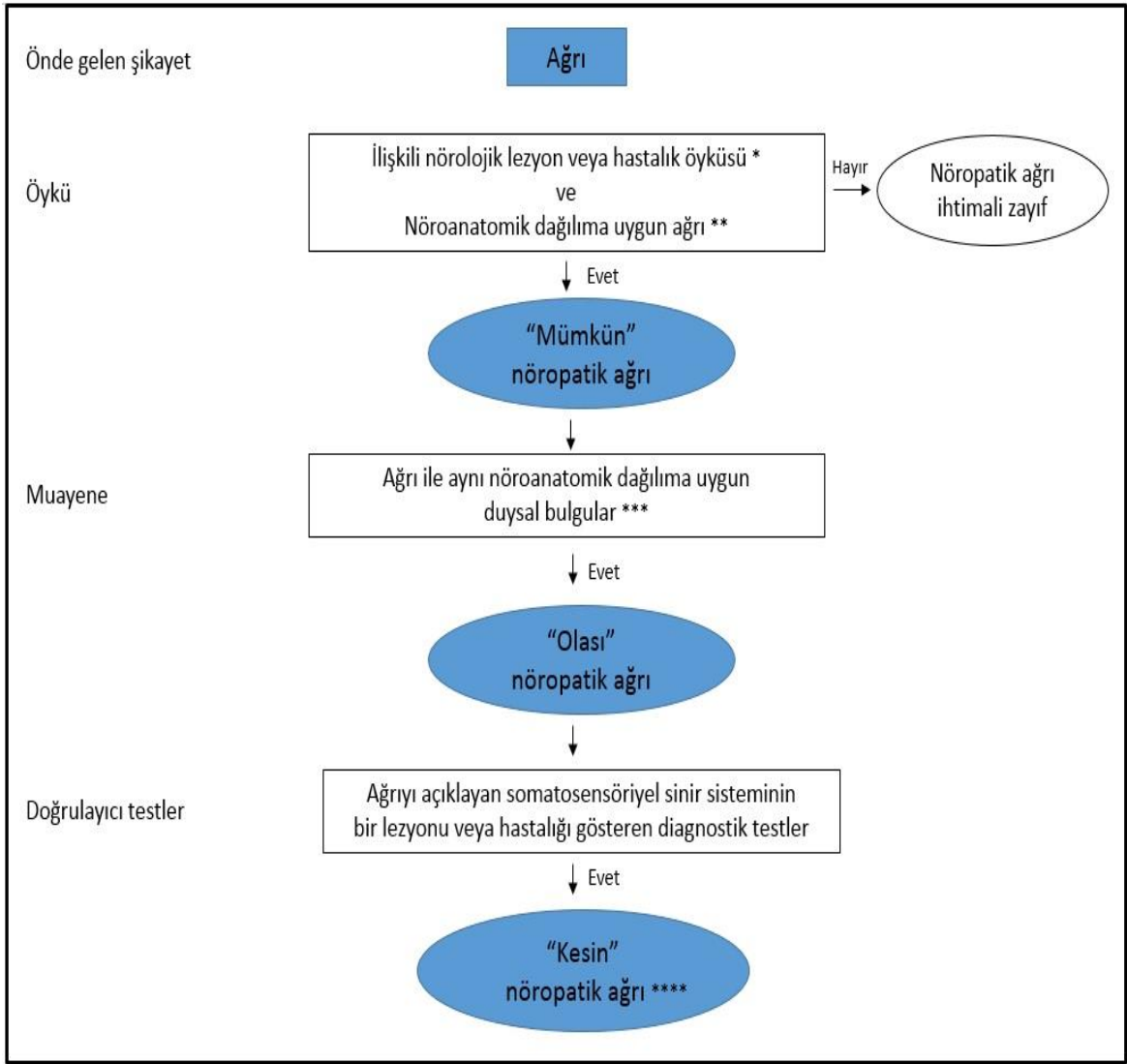
Negatif belirti ve semptomlar
Hipoestezi – ağrısız uyaranların hissedilmesinde azalma
Hipoaljezi – ağrılı uyaranların hissedilmesinde azalma
Pozitif belirti ve semptomlar
<u>Spontan</u>
Parestezi – anormal, ağrısız somatik his (karıncalanma gibi)
Paroksizmal ağrı – elektrik çarpması hissi, genellikle saniyeler sürer (tek seferde)
Süperfisyal ağrı – Devamlı ağrılı his, genellikle yanma şeklinde
<u>Uyarılmış</u>
Allodini – Ağrısız uyarana ağrı yanıtı
Hiperalezi – ağrılı uyarana aşırı ağrı yanıtı
Temporal summasyon – Belirli tek bir zararlı uyarının tekrarlayan uygulamalarında artan ağrı yanıtı

Öykü ve fizik muayene, nöropatik ağrı tanısının altın standardı olmaya devam etmektedir. Onaylanmış tarama araçlarına rağmen, hangi aracın daha üstün olduğu konusunda fikir birliği yoktur. Tüm tarama araçları %10-20 arasında bir hastayı gözden kaçırmaktadır. Bu kısıtlamaları da akılda tutarak nöropatik ağrı tanısı koymaya yardımcı olmak için bu tarama araçları klinik yargı ile birlikte kullanılabilir (181). Sık kullanılan nöropatik ağrı tarama araçları ve özellikleri Tablo 16’da gösterilmiştir.

Mevcut ağrının, nosiseptif ağrının aksine nöropatik olduğuna kesinlik kazandırmak için bir sistem önerilmiştir (Şekil 5) (175). Hastanın tıbbi öyküsü nörolojik bir lezyon veya hastalığın varlığını gösteriyorsa ve ağrının karakteri değerlendirildiğinde (örn. onaylanmış tarama araçları) nöropatik karakterde ise ve ağrı dağılımı nöroanatomik olarak uyumlu ise (Şekil 6), hasta nöropatik ağrı açısından değerlendirilmelidir (171).

Tablo 16. Nöropatik ağrı için yaygın kullanılan onaylanmış tarama araçları

LANSS	Semptomlar (4 madde) – İğnelenme veya karıncalanma, elektrik çarpması hissi veya zonklama, sıcaklık veya yanma hissi, hafif dokunma ile uyarılmış ağrı Deri görünümü (1 madde) – benekli veya kırmızı/pembe görünüm Klinik muayene (2 madde) – dokunma ile uyarılmış allodini, değişmiş pin-prick eşik değeri
DN4	Semptomlar (7 madde)- yanma, ağrılı soğuk hissi, elektrik şokları, karıncalanma, iğnelenme, uyuşma ve kaşıntı Klinik muayene (3 madde) – dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezisi, fırça ile uyarılmış allodini
Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)	Semptomlar (7 madde)- yanma ağrısı, dokunmaya karşı aşırı hassasiyet, uyuşma, elektriksel duyumlar, karıncalanma, sıkışma tarzında ağrı ve donma şeklinde ağrı Provoke edici faktörler (3 madde) – dokunmaya aşırı duyarlılık, dokunma kaynaklı ağrı ve hava değişikliğine bağlı artan ağrı Ağrının etkisi (2 madde) – rahatsızlık, bunaltıcılık
painDETECT	Semptomlar (7 madde)- yanma, karıncalanma veya iğnelenme, dokunma ile uyarılmış ağrı, elektrik şokları, sıcaklık ile uyarılmış ağrı, uyuşma ve basınç ile uyarılmış ağrı Spasyal (yansıyan ağrı) ve zamansal özellikler ile ilgili 2 madde
ID (IDentification) Pain	Semptomlar (5 madde)- iğne ve iğneler, sıcak veya yanma, uyuşma, elektrik çarpması ve dokunma uyarılmış ağrı Bir nosiseptif ağrı maddesi (eklem ağrısı)
Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)	Semptomlar (10 madde)- yanma, basınç, sıkışma tarzında ağrı, elektrik çarpması, batma hissi, fırça ile uyarılmış ağrı, basınç ile uyarılmış ağrı, soğuk ile uyarılmış ağrı, iğnelenme ve karıncalanma Zamansal öge (2 madde)- son 24 saatteki spontan ağrı süresi ve ağrı atağı sayısı Klinik ilişkili sub-gruplar (5 madde) - uyarılmış ağrı, paroksizmal ağrı, parestezi veya dizestezi, spontan devamlı ağrının yüzeysel ve derin bileşenleri



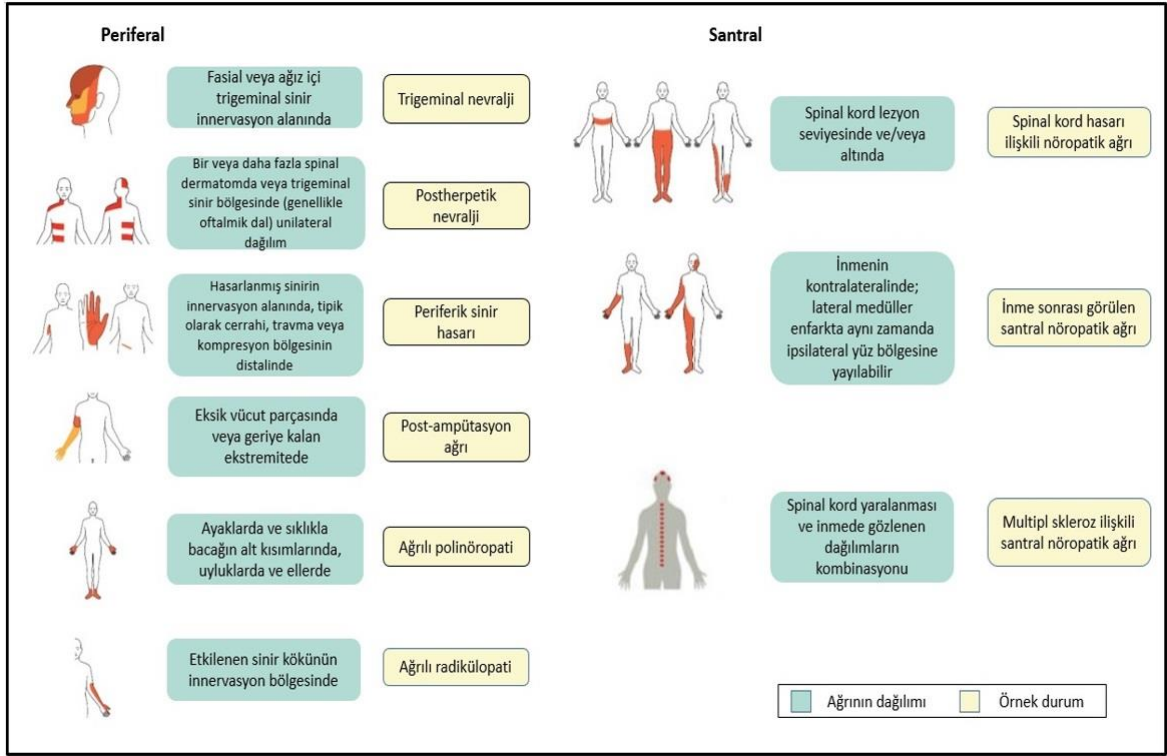
Şekil 5. Nöropatik ağrı için güncellenmiş evreleme sisteminin akış şeması

* Ağrının nörolojik bir lezyonla ilişkili olduğunu, inflamasyon veya nöral olmayan doku hasarı gibi diğer nedenlerle ilişkili olmadığını düşündüren, ağrılı olmayan duysal semptomların varlığı ve ağrıyı arttıran ve azaltan faktörleri ve ağrı tanımlamalarını içeren öykü.

** Hastanın bildirdiği ağrı dağılımı şüpheli lezyon veya hastalık ile tutarlıdır.

*** Duyu değişikliklerinin etilediği bölge, ağrı alanının ötesine geçebilir, içinde daha küçük bir alan olabilir veya üst üste gelebilir. Duyusal kayıp genellikle gereklidir, ancak dokunma ile uyarılmış veya termal allodini fizik muayenede tek bulgu olabilir. Bazı durumlarda, lezyon veya hastalığın yapısı doğrulanmış olmasına rağmen duysal bulguların gösterilmesi zor olabilir; bu vakalar için, eğer bir tanı testi somatosensöriyel sinir sisteminin lezyonunu veya hastalığını doğrularsa, “olası” seviyesi uygun olmaya devam eder.

****Bu bağlamda “kesin” terimi, “doğrulayıcı testlerle birlikte olası nöropatik ağrı” anlamına gelir, çünkü ağrıyı açıklayabilmek için lezyonun veya hastalığın yeri ve doğası doğrulanmıştır.



Şekil 6. Nöropatik ağrı durumlarında ağrının nöroanatomik dağılımı

Nöropatik ağrı için doğrulayıcı testler, nicel duyuşal testler (hastanın belirli ve tekrarlanabilir bir uyarana ilgili subjektif bildirim yapması), göz kırpmaya refleksi testi (trigeminal afferent sistemin orbicularis oculi kasından kaydedilen R1 ve R2 refleks yanıtlarının kaydedilmesi) ve sinir iletim çalışmalarıdır (periferik sinirlerin nosiseptif olmayan liflerinin fonksiyonunun değerlendirilmesi) (171). Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller ve lazer uyarılmış potansiyeller, her ikisi de kafa derisinden kaydedilen ve büyük ve küçük afferent liflerin fonksiyonunun araştırıldığı nörofizyolojik araçlardır (183). Cilt biyopsisi, intraepidermal sinir liflerinin değerlendirilmesini ve küçük lif kaybının ölçümünü sağlar (184). Korneal konfokal mikroskopi, küçük sinir liflerinden oluşan korneal innervasyonu değerlendirir. Nöropatik ağrılı hastaların çoğunda, göz kırpmaya refleksi, sinir iletim çalışması ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller gibi standart nörofizyolojik testler, somatosensoriyel sistemin hasarını göstermek için yeterlidir. Bununla birlikte, nosiseptif sistem hasarı olan hastalarda, lazer uyarılmış potansiyeller, deri biyopsisi veya korneal konfokal mikroskopi gibi nosiseptif sisteme yönelik bir değerlendirme yöntemine ihtiyaç vardır. Tipik olarak, testler artan invazivlik sırasına göre gerçekleştirilir; yani, nicel duyuşal testler, göz kırpmaya refleksi, sinir iletim çalışması, somatosensoriyel uyarılmış

potansiyeller, lazer uyarılmış potansiyeller, cilt biyopsisi ve korneal konfokal mikroskopi (171).

2.2.3. Tedavi

Nöropatik ağrı, hastalar, toplum ve sağlık bakım sistemleri için önemli bir yük oluşturan kronik bir durumdur. Nöropatik ağrı, nosiseptif ağrıdan farklı olduğundan ve farklı bir terapötik yaklaşım gerektirdiğinden, yönetimi de karmaşıktır ve klinisyenler için bir zorluk olmaya devam etmektedir (185).

Elde edilen kanıtlar, egzersiz, biofeedback, bilişsel davranışçı terapi, TENS ve tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon gibi non-farmakolojik müdahalelerin nöropatik ağrının tedavisinde etkili olduğunu göstermemektedir. Tedavi ile elde edilebilecek potansiyel faydalar risklere oranla daha fazla ise farmakolojik tedaviye ek olarak kullanılabilir (186).

Nöropatik ağrı yönetimi semptomların tedavisine odaklanır ve sadece bazı patolojik durumlarda etiyolojik nedenler ağrıyı gidermek için tedavi edilebilir. *The Special Interest Group on Neuropathic Pain* (NeuPSIG) nöropatik ağrı için kullanılan ilaçları birinci, ikinci ve üçüncü basamak tedavi olarak kategorize etmiştir. Tablo 17’de bu basamaklarda yer alan ilaçlar ve özellikleri özetlenmiştir (187).

Tablo 17. Nöropatik ağrıda farmakoterapi

Birinci basamak tedavi	Gabapentinoidler	Gabapentin, Pregabalin
	Trisiklik antidepresanlar	Amitriptilin
	SNRI’lar	Duloksetin, Venlafaksin
İkinci basamak tedavi	Opioidler	Tramadol, Tapentadol
	Topikal ajanlar	Kapsaisin %8, Lidokain %5
Üçüncü basamak tedavi	Güçlü opioidler	Morfin, Oksikodon
	Nörotoksin	Botulinum toksin A

SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü

Gabapentin ve pregabalin, nöropatik ağrının tedavisinde iyi çalışılmış ve etkinliği gösterilmiş ajanlardır. Gama-aminobütirik asit (GABA) nörotransmitterine benzer yapıları sayesinde voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalların $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanarak hücrelere Ca^{+2} akışını azaltır. Hem gabapentinin hem de pregabalinin, diyabetik nöropatik ağrı, post-herpetik nevralji, spinal kord yaralanması ve fantom ağrının tedavisinde etkinliği gösterilmiştir (188).

Trisiklik antidepresanlar ağrılı nöropati, sinir yaralanması ağrısı, post-herpetik nevralji, santral postpartum ağrı ve spinal kord yaralanmasına bağlı ağrının tedavisinde etkili bulunmuştur. Amitriptilin, etkilerini pre-sinaptik terminallerden serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe ederek ve ayrıca kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörlerin ve iyonik kanalların etkilerini inhibe ederek gerçekleştirir (189,190).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) sinaptik seviyede serotonin ve norepinefrinin geri alımını engeller. Duloksetin, nöropatik ağrının azaltılmasında etkilidir. Duloksetin ve venlafaksin, yüksek kan basıncı ve kardiyak ileti anormallikleri ile ilişkilidir ve bu nedenle kalp hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (187,189).

Opioidler, ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılmaktadır ve pre-sinaptik ve post-sinaptik μ -opioid reseptörleri yoluyla nosiseptif iletimi inhibe etmektedir. Tramadol bir μ -opioid agonistidir, ancak aynı zamanda, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu aracılığıyla nöropatik ağrıda analjezik etki gösterirler (188). Tapentadol, diyabetik periferik nöropati ile ilişkili nöropatik ağrının yönetimi için onaylanmış bir opioiddir (191).

Lidokain, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eder ve spontan ektopik sinir deşarjını lokal olarak azaltır. Kapsaisin, güçlü bir vanilloid reseptör 1 (TRPV1) agonistidir (192). Oksikodon ve morfin, izleminin zorluğu ve kötüye kullanım potansiyeli nedeniyle üçüncü basamak olarak önerilen iki güçlü opioiddir (193).

Üçüncü basamak tedavi olarak kullanılabilen Botulinum toksin A, sinaptik ekzositozu ve dolayısıyla nöral iletimi inhibe etme yeteneği aracılığıyla spastisiteyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan güçlü bir nörotoksindir. Subkutan enjeksiyonunun fokal periferik nöropatik ağrı ve allodini olan hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir (188).

Medikal tedaviye dirençli veya yan etki nedeni ile medikal tedavi alamayan refrakter nöropatik ağrı hastalarında:

- Nöronal blokaj ve steroid enjeksiyonu
- Spinal kord stimülasyonu

- Dorsal kök ganglionu, periferik sinir ve periferik sinir alanı stimölasyonu
- Epidural ve transkraniyal kortikal nörostimölasyon
- Derin beyin stimölasyonu
- İntratekal tedaviler alternatif tedavi stratejilerini oluşturur (171).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Çalışma için TC. Recep Tayip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 28/08/2019 tarih ve 2019/145 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı. Çalışmamız Helsinki bildirisine uyumlu bir şekilde gerçekleştirildi.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmaya Recep Tayip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine Eylül 2019 ile Temmuz 2020 tarihleri arasında başvuran, en az 3 aydır diz ağrısı olan, 40-70 yaş aralığında olan hastaların dahil edilmesi planlandı. Belirtilen tarihler arasında ACR kriterlerine göre diz OA tanısı olan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uyan 100 hastayla çalışma gerçekleştirildi. Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı özellikte epidemiyolojik bir çalışmaydı.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- Diz OA için ACR klinik ve radyolojik kriterlerini karşılayanlar
- 40 yaş üstü olanlar
- Yöneltilen anketleri tamamlayabilme yeterliliği olan hastalar

3.4. DIŞLAMA KRİTERLERİ

- Bilinen enflamatuvar romatizmal hastalık, metabolik kemik hastalığı, diabetes mellitus, akut/kronik merkezi sinir sistem hastalığı (inme, multipl skleroz, parkinson hastalığı, alzheimer hastalığı vb), periferik sinir sistemi hastalığı (polinöropati, pleksopati) olanlar
- Gebe olanlar
- Antidepresan ilaç kullanımı olanlar

- Aktif enflamasyon, diz eklemi operasyon öyküsü, son 6 ay içinde diz eklem enjeksiyon öyküsü, malinite nedeniyle tedavi gören hastalar

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verildikten sonra aydınlatılmış onamları alındı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, kilo, boy, VKİ, karın çevresi ölçümü, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, semptom süresi, sabah tutukluğu varlığı ve süresi gibi demografik, antropometrik ve klinik özellikleri sorgulandı. Diz OA radyolojik evrelemesi K-L derecelendirme sistemi kullanılarak gerçekleştirildi.

Hastaların ağrı düzeyleri 10cm'lik bir Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılarak gece (VAS-gece), istirahat (VAS-istirahat) ve aktivite (VAS-aktivite) sırasındaki ağrı düzeyleri kaydedildi. Tüm hastalarda nöropatik ağrı düzeyi “DN4” ve “PainDETECT” ölçekleri ile değerlendirildi. Fonksiyonel durum değerlendirmesi için “The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index” ve “Lequesne Diz OA Şiddet İndeksi” kullanıldı. Hastaların emosyonel durumlarının değerlendirilmesinde, depresif semptomlar için “Beck Depresyon Envanteri”, anksiyete semptomlarının değerlendirilmesinde “Beck Anksiyete Envanteri” tercih edildi. Hastaların uyku kaliteleri “Pittsburg Uyku Kalite İndeksi” ile değerlendirildi. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde “Kısa Form-36 (SF-36)” kullanıldı. Çalışmamızda diz OA hastalarının nöropatik ağrı düzeylerinin diz fonksiyonları, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

3.6. ÇALIŞMADA KULLANILAN TEST VE ÖLÇEKLER

Douler Neuropathique 4 Questions (DN4)

2005 yılında Fransa’da Bouhassira ve ark’ı (194) tarafından nöropatik ağrı varlığının tespit edilmesi amacıyla geliştirilmiştir (194). 4 madde ve 10 sorudan oluşmaktadır. İlk 7 soru ağrı semptomunun özelliklerini sorgulamaktadır. Son üç soru ise muayene bulgularını sorgulamaktadır. Sorular evet (1 puan), hayır (0 puan) şeklinde skorlanmaktadır. DN4-semptom altölçeği 0-7 arasında, DN4-bulgular altölçeği 0-3 arasında puanlanmaktadır. Total skor ise DN4-semptom ve DN4-bulgular ölçeklerinin toplamı olan 0-10 arasında skorlanmaktadır. 4 ve üzerindeki skorlar nöropatik ağrı varlığına işaret etmektedir. Semptom

kısımlarını hastalar doldururken, muayene kısmı klinisyenler tarafından değerlendirilmektedir. Ölçeğin 2010 yılında Unal-Cevik ve ark'ı (195) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

PainDETECT (PD-Q)

2006 yılında Almanya'da Freynhagen ve ark'ı tarafından kronik bel ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrıyı ayırt etmek için geliştirilmiş bir skaladır (196). Sonrasında birçok dile çevrilmiş, osteoartrit, fibromiyalji sendromu, orofasial ağrı ve maligniteler gibi çok farklı hastalıklarda nöropatik ağrının sorgulanmasında başarıyla kullanılmıştır (197). Diğer nöropatik ağrı ölçeklerine kıyasla fizik muayene gerektirmemektedir (198). Dört ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde 0-10 arası bir likert skalası ile mevcut andaki ağrının şiddetini, son 4 hafta içerisindeki en şiddetli ağrının şiddetini, son 4 hafta içerisindeki ağrının ortalama şiddetini sorgulamaktadır. Bu kısım sadece ağrı varlığı sorgulamaktadır ve skorlamada kullanılmamaktadır. İkinci kısımda hastaların ağrı paternlerine en çok uyan dört grafikten birisini seçmeleri istenmektedir. Bu paternler sırasıyla hafif dalgalanmaları olan devamlı ağrı (0 puan), ağrı nöbetleri eşliğinde devamlı ağrı (-1 puan), aralarında ağrısız sürelerin olduğu ağrı nöbetleri (1 puan), aralarındaki sürelerin ağırlı olduğu ağrı nöbetleri (1 puan) şeklindedir. Üçüncü kısımda homonkulusu gösteren bir grafikte hastanın ağırlı vücut bölgesini işaretlemesi istenmektedir ve altında ağrının diğer vücut bölgelerine yayılımı “evet” veya “hayır” şeklinde sorgulanmaktadır. Ağrının başka bölgelere yayılması 2 puan şeklinde değerlendirilmektedir. Son kısımda, önceki kısımda homonkulusta işaretlenen ağrının algısı ile ilişkili, 6'lı likert ölçeğiyle (hiç=0 puan, zor farkedilir=1 puan, hafif=2 puan, orta=3 puan, şiddetli=4 puan, çok şiddetli=5puan) yanıtlanması istenen 7 soru yer almaktadır. Toplam skor -1 ile +38 arasında değişmektedir. 19-38 arasındaki skorlar ağrının nöropatik kökenli olduğuna yüksek olasılıkla işaret etmekte, 13-18 arasındaki skorlar nöropatik ağrıyı net olarak ayırt edememekte, 12 ve altındaki skorlar ise ağrının yüksek olasılıkla nöropatik kökenli olmadığına işaret etmektedir. 2013 yılında Alkan ve ark'ı (199) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC)

1988 yılında Bellamy ve ark'ı tarafından kalça OA'sında fonksiyonel değerlendirme yapılması amacıyla geliştirilmiştir (200). Sonrasında kalça ve diz OA hastalarının değerlendirilmesinde sıkça tercih edilmiş ve birçok dile çevrilmiştir. Cerrahi tedavilerde ve fizik tedavilerde tedavi sonrasında değerlendirme amacıyla klinik çalışmalara çokça konu

olmuştur (201). 24 madde ve 3 alandan oluşmaktadır (ağrı için 5, sertlik için 2, fiziksel fonksiyonlar için 17 soru). Tüm sorular 0-4 arasında değişen 5’li likert ölçeğiyle hastalar tarafından doldurulmaktadır. Likert ölçeğiyle hesaplandığında total skor 0-96 puan arasında hesaplanmaktadır. Yüksek skorlar kliniğin kötülüğüne işaret etmektedir. 2005 yılında Tüzün ve ark’ı tarafından (202) Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Lequesne Diz OA Şiddet indeksi (Lequesne)

1987 yılında Lequesne ve ark’ı tarafından diz ve kalça OA şiddetinin belirlenmesi için geliştirilmiştir. Ağrı ve rahatsızlık (gece ağrısı, sabah tutukluğu, ayakta durunca oluşan ağrı, yürüme sırasındaki ağrı, ayağa kalkarken olan ağrı), maksimum yürüme mesafesi ve günlük yaşam aktivitelerindeki zorlukları (merdiven çıkarken, merdivenden inerken, dizlerin üzerine eğilirken, düz olmayan zeminlerde yürürken olan zorluk) değerlendirmektedir. 0-24 puan arasında değişmektedir. Yüksek skorlar OA şiddetinin fazla olduğuna işaret etmektedir. 1-4 arasındaki skorlar “hafif”, 5-7 arasındaki skorlar “orta”, 8-10 arasındaki skorlar “şiddetli”, 11-13 arasındaki skorlar “çok şiddetli”, 14 ve üzerindeki skorlar “çok fazla şiddetli” OA’ya işaret etmektedir (203). 2010 yılında Basaran ve ark’ı (204) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Beck Depresyon Envanteri (BDE)

Beck Depresyon Envanteri (BDE) depresif semptomların sıklığını değerlendirmede yaygın şekilde kullanılmaktadır. 1996 yılında Beck ve ark’ı (205) tarafından geliştirilen ölçek çok sayıda dile çevrilmiş, çok sayıda araştırmada tercih edilmiştir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda BDE ölçeğinin iç tutarlılığının ve test-tekrar test güvenilirliğinin yüksek olduğunu gösterilmiştir (206). 21 maddeden oluşan ölçek hastaların veya katılımcıların kendisi tarafından doldurulmaktadır ve son bir haftadaki semptomlar dikkate alınmaktadır. Her soru 0-3 arasında değişen maddede derecelendirilmektedir. Ölçekteki her maddenin skorunun toplanmasıyla total skor elde edilir. Total skor 0-63 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar depresyon sıklığının veya depresif belirtilerin daha fazla olduğuna işaret etmektedir. Beck ve ark’ı (205) tarafından oluşturulan skorlamada 0-13 arası skorlar depresyonun olmadığına işaret ederken, 14-19 arası skorlar hafif şiddetli, 20-28 arası skorlar orta şiddetli, 29-63 arası skorlar şiddetli depresyona işaret etmekteydi. 2007 yılında Aktürk ve ark’ı tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (207).

Beck Anksiyete Envanteri (BAE)

1988 yılında Beck ve ark'ı (208) tarafından genel anksiyete düzeyinin ölçülmesi açısından geliştirilmiştir. Geliştirilmesinin ardından çok sayıda dile çevrilmiş ve çok sayıda klinik araştırmada tercih edilmiştir. Hastaların kendisi tarafından doldurulan ölçek 21 soruya sahiptir. Her soru 0-3 arasında skorlanmaktadır. Total skor 0-63 arasında değişmektedir. 8-15 arasındaki skorlar hafif anksiyete, 16-25 arasındaki skorlar orta dereceli anksiyete, 26-63 arasındaki skorlar ise şiddetli anksiyeteye işaret etmektedir. Yüksek skorlar yüksek anksiyete düzeyine işaret etmektedir. 1998 yılında Ulusoy ve ark'ı (209) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ)

1989 yılında Buysse ve ark'ı (210) tarafından geliştirilen PUKİ hastalar tarafından doldurulan, son bir ay içerisinde uyku ile ilişkili birçok alanı Likert tipi veya açık uçlu sorularla değerlendiren bir ölçektir. 19 maddeden oluşan ölçek, başlıca yedi alanı değerlendirmektedir: Subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilaçları kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu. Yedi komponent skorunun toplamıyla 0-21 arasında değişen total skor elde edilmektedir. Total skor 6 veya daha büyük ise, kötü uyku kalitesini göstermektedir (211). Ölçeğin 1996 yılında Ağargün ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği doğrulanmıştır (212).

Kısa Form-36 (SF-36)

Jenerik bir sağlık surveyi olan SF-36, genel popülasyonun sağlık durumunun değerlendirilmesi için dizayn edilmiştir (213). 8 alanı değerlendiren 8 alt ölçeği bulunmaktadır:

- Fiziksel fonksiyon (FF) (10 madde)
- Fiziksel rol güçlüğü (FRG) (4 madde)
- Emosyonel rol güçlüğü (ERG) (3 madde)
- Enerji / Vitalite (E/V) (4 madde)
- Ruhsal sağlık (RS) (5 madde)
- Sosyal işlevsellik (Sİ) (2 madde)
- Ağrı (A) (2 madde)
- Genel sağlık algısı (GSA) (5madde)

Ölçek tek bir skor vermek yerine her bir alt ölçek için ayrı ayrı skorlar vermektedir. Koçyiğit ve ark'ı (214) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Ölçek içerisinde şiddeti artan ve azalan sorular bir arada bulunmaktadır. Bu nedenle skorlamada belirli soruların maddeleri değiştirilerek skorlanmaktadır:

- 1, 2, 20, 22, 34 ve 36. sorularda 1.madde 100'e, 2.madde 75'e, 3.madde 50'ye, 4.madde 25'e, 5. madde 0'a dönüştürülür.
- 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12. sorularda 1. madde 0'a, 2.madde 50'ye, 3.madde 100'e dönüştürülür
- 13,14,15,16,17,18 ve 19. sorularda 1. madde 0'a, 2.madde 100'e dönüştürülür.
- 21, 23, 26, 27 ve 30. sorularda 1.madde 100'e, 2.madde 80'e, 3.madde 60'a, 4.madde 40'a, 5. madde 20'ye, 6.madde 0'a dönüştürülür.
- 24,25,28,29 ve 31.sorularda 1.madde 0'a, 2.madde 20'ye, 3.madde 40'a, 4.madde 60'a, 5. madde 80'e, 6.madde 100'e dönüştürülür.
- 32,33 ve 35.sorularda 1.madde 0'a, 2.madde 25'e, 3.madde 50'ye, 4.madde 75'e, 5. madde 100'e dönüştürülür

Fiziksel fonksiyon skoru için 3-12. soruların skoru toplanır ve 10'a bölünür. Fiziksel rol güçlüğü skoru için 13-16. soruların skoru toplanır ve 4'e bölünür. Emosyonel rol güçlüğü skoru için 17-19. soruların skoru toplanır ve 3'e bölünür. Enerji / Vitalite skoru için 23, 27, 29 ve 31. soruların skoru toplanır ve 4'e bölünür. Ruhsal sağlık skoru için 24, 25, 26, 28 ve 30.soruların skoru toplanır ve 5'e bölünür. Sosyal işlevsellik skoru için 20 ve 32. Soruların skoru toplanır ve 2'ye bölünür. Ağrı skoru için 21 ve 22. soruların skoru toplanır ve 2'ye bölünür. Genel sağlık algısı skoru için 1, 33, 34, 35 ve 36. soruların skoru toplanır ve 5'e bölünür. Skorlar 0-100 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar yaşam kalitesinin yüksekliğine, düşük skorlar yaşam kalitesinin düşüklüğüne işaret etmektedir.

3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 20.0 (IBM®, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, normal

dağılmayanlarda ortanca ve alt-üst değer şeklinde, nominal verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Normal dağılan değişkenler iki grup arasında “bağımsız gruplarda t testi” ile, normal dağılmayan değişkenler iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edildi. Nominal veriler iki grup arasında “Ki-kare testi” kullanılarak değerlendirilmiştir. Korelasyon analizlerinde “Pearson ve Spearman korelasyon analizleri” tercih edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastaların ortalama yaşı $58,8 \pm 7,2$ yıldır (46-70 yaş aralığında). %79'u kadın, %21'i erkekti. Hastaların yaklaşık %91'inin eğitim seviyesi ilköğretim veya daha altındaydı. Hastaların çoğu (%91) aktif olarak çalışmamaktaydı. %66'sının komorbiditesi varken, %57'si komorbid hastalık nedeniyle farmakolojik tedavi kullanmaktaydı.

Tablo 18. Diz OA'lı hastaların sosyodemografik özellikleri

Özellikler	Diz OA hastaları (n=100)
	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	21 (21)
Kadın	79 (79)
Eğitim düzeyi	
Okur yazar değil	25 (25)
Okur yazar	20 (20)
Okur yazar	46 (46)
Lise	6 (6)
Üniversite	2 (2)
Yüksek lisans	1 (1)
Meslek	
Ev hanımı	77 (77)
Emekli	14 (14)
Diğer	9 (9)
Komorbid hastalık	
Yok	34 (34)
Var	66 (66)
HT	37 (37)
Hipotiroidi	18 (18)
Gastrit	6 (6)
KAH	5 (5)
Diğer	12 (12)
Farmakolojik tedavi kullanımı	
Yok	43 (43)
Var	57 (57)

Hastaların ortalama VKİ'si $32,3 \pm 5,0$ kg/m², bel çevresi 105 ± 12 cm, sol diz eklem hareket açıklığı (EHA) 127 ± 8 , sağ diz EHA 127 ± 7 derecedir. Median semptom süresi 36 aydır (3-300 ay aralığında). Hastaların %88'inde sabah tutukluğu görülmüştü, sabah tutukluğu median süresi 5 dk idi (1-30 dk). Hastaların %13'ü evre I, %50'si evre II, %26'sı evre III, %11'i evre IV'tü. Hastaların ortalama K-L evresi $2,3 \pm 0,8$ 'di. Hastaların ortalama VASakt skoru $6,1 \pm 1,8$, median VASist skoru 1 (0-6 aralığında), median VASgece skoru 2ydi (0-10 aralığında).

Tablo 19. Diz OA'lı hastaların klinik özellikleri

Özellikler	Diz OA hastaları (n=100)
VKİ (kg/m²), Ort $\pm$ SS	$32,3 \pm 5,0$
Bel çevresi (cm), Ort $\pm$ SS	105 ± 12
Semptom süresi (ay), Med (min-max)	36 (3-300)
Sabah tutukluğu, n (%)	
Var	88 (88)
Yok	12 (12)
Sabah tutukluğu süresi (dk), Med (min max)	5 (1-30)
Sağ dizde krepitasyon, n (%)	
Var	69 (69)
Yok	31 (31)
Sol dizde krepitasyon, n (%)	
Var	72 (72)
Yok	28 (28)
Sağ diz EHA, Ort $\pm$ SS	127 ± 8
Sol diz EHA, Ort $\pm$ SS	127 ± 7
K-L evresi, Ort $\pm$ SS	$2,3 \pm 0,8$
VAS_{akt}, Ort $\pm$ SS	$6,1 \pm 1,8$
VAS_{ist}, Med (min-max)	1 (0-6)
VAS_{gece}, Med (min-max)	2 (0-10)

4.2. NÖROPATİK AĞRI, DİZ FONKSİYONU, DUYGUDURUM, UYKU KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEK SKORLARININ DAĞILIMI

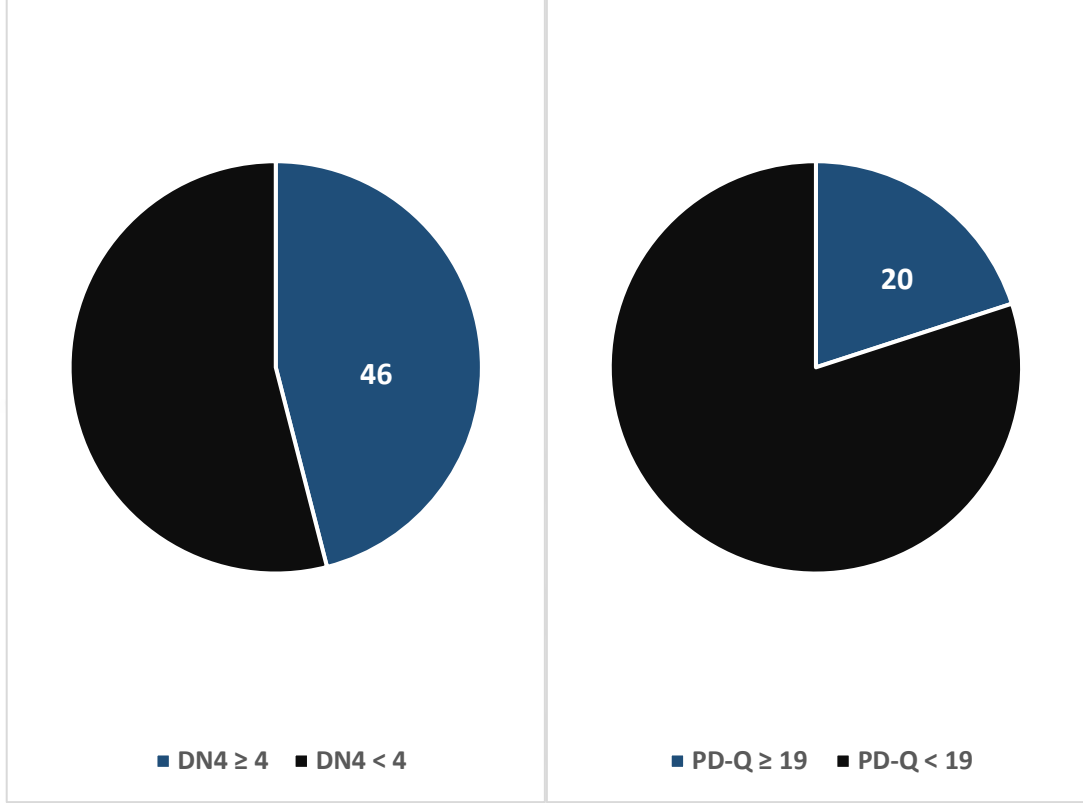
Hastaların ortalama DN4 skoru $3,3 \pm 2,2$, PD-Q skoru $11,0 \pm 7,5$, Lequesne skoru $10,3 \pm 3,9$, PUKİ skoru $5,7 \pm 2,7$ 'ydi. Median WOMAC skoru 30,5 (3-84 aralığında), BDE skoru 10 (0-31 aralığında), BAE skoru 8'di (0-30 aralığında). Hastaların yaşam kalitesi ve diğer ölçek sonuçlarının dağılımı tablo 20'de verilmiştir.

BDE skoruna göre hastaların %37'sine (n=37) depresyon eşlik etmekteydi. Hastaların %30'unda (n=30) hafif şiddetli, %6'sında (n=6) orta şiddetli, %1'inde (n=1) ağır şiddetli depresyon mevcuttu. BAE skoruna göre hastaların %46'sında (n=46) anksiyete bozukluğu mevcuttu. Hastaların %40'ında (n=40) hafif şiddetli, %13'ünde (n=13) orta şiddetli, %1'inde (n=1) ağır şiddetli anksiyete bozukluğu mevcuttu. PUKİ skoruna göre hastaların %47'sinde (n=47) uyku kalitesi kötüyken, %53'ünde (n=53) uyku kalitesi iyiydi.

Tablo 20. Nöropatik ağrı, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçek skorlarının dağılımı

Özellikler	Diz OA hastaları (n=100)
DN4, Ort $\pm$ SS	$3,3 \pm 2,2$
PD-Q, Ort $\pm$ SS	$11,0 \pm 7,5$
WOMAC, Med (min-max)	30,5 (3-84)
Lequesne, Ort $\pm$ SS	$10,3 \pm 3,9$
BDE, Med (min-max)	10 (0-31)
BAE, Med (min-max)	8 (0-30)
PUKİ, Ort $\pm$ SS	$5,7 \pm 2,7$
Kısa form-36	
FF, Ort $\pm$ SS	$56,1 \pm 18,7$
FRG, Med (min-max)	0 (0-100)
ERG, Med (min-max)	83,3 (0-100)
E/V, Ort $\pm$ SS	$52,6 \pm 17,1$
RS, Ort $\pm$ SS	$65,2 \pm 13,7$
Sİ, Ort $\pm$ SS	$60,6 \pm 22,0$
A, Ort $\pm$ SS	$45,2 \pm 19,6$
GSA, Ort $\pm$ SS	$43,2 \pm 16,5$

DN4 ölçeğine göre hastaların %46'sına (n=46) nöropatik ağrı eşlik etmekteydi. PD-Q ölçeğine göre ise hastaların %20'sine (n=20) nöropatik ağrı eşlik etmekteydi (Şekil 7).



Şekil 7. DN4 ve PD-Q ölçeklerine göre nöropatik ağrı varlığı

(Mavi alanlar nöropatik ağrı varlığını göstermektedir)

4.3. NÖROPATİK AĞRISI OLANLARDA SOSYODEMOGRAFİK, KLİNİK ÖZELLİKLERİN, DİZ FONKSİYONU, DUYGUDURUM, UYKU KALİTESİ VE YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEKLERİNİN DAĞILIMI

DN4 ölçeğinde göre hastalar nöropatik ağrısı olanlar ($DN4 \geq 4$) ve nöropatik ağrısı olmayanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Nöropatik ağrısı olan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek, komorbid hastalık varlığı ve farmakolojik tedavi kullanımı açısından nöropatik ağrısı olmayan hastalardan anlamlı farklılık göstermediği izlendi (tüm analizlerde $p > 0,05$) (Tablo 21).

Tablo 21. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında sosyodemografik özelliklerin dağılımı

Özellikler	DN4 $\geq$ 4 (n=46)	DN4 < 4 (n=54)	p değeri
Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS	58,0 $\pm$ 8,1	59,5 $\pm$ 6,3	0,274 [†]
Cinsiyet (%)			0,867 ^{††}
Kadın	36 (78,3)	43 (79,6)	
Erkek	10 (21,7)	11 (20,4)	
Eğitim düzeyi (%)			0,519 ^{††}
Okur yazar değil	11 (23,9)	14 (25,9)	
Okur yazar	8 (17,4)	12 (22,2)	
İlköğretim	23 (50)	23 (42,6)	
Lise	4 (8,7)	2 (3,7)	
Üniversite	0	2 (3,7)	
Yüksek lisans	0	1 (1,9)	
Meslek (%)			0,624 ^{††}
Ev hanımı	36 (78,3)	41 (75,9)	
Emekli	5 (10,9)	9 (16,7)	
Diğer	5 (10,9)	4 (7,4)	
Komorbid hastalık (%)			0,318 ^{††}
Yok	28 (60,9)	38 (70,4)	
Var	18 (39,1)	16 (29,6)	
Farmakolojik tedavi kullanımı (%)			0,752 ^{††}
Yok	19 (41,3)	24 (44,4)	
Var	27 (58,7)	30 (55,6)	

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Ki-kare testi

DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrısı olan hastalarda semptom süresinin, sabah tutukluğu varlığının, sabah tutukluğu süresinin, K-L evresi, VASakt, VASist, VASgece değerlerinin nöropatik ağrısı olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu, bununla birlikte sağ diz EHA'nın ise anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi (Tüm analizlerde $p < 0,05$). Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında VKİ, bel çevresi, sağ dizde krepitasyon, sol dizde krepitasyon varlığı ve sol diz EHA açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tüm analizlerde $p > 0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında klinik özelliklerin dağılımı

Özellikler	DN4 $\geq$ 4 (n=46)	DN4 < 4 (n=54)	p değeri
VKİ (kg/m²), Ort $\pm$ SS	33,3 $\pm$ 4,9	31,5 $\pm$ 5,0	0,070 [†]
Bel çevresi (cm), Ort $\pm$ SS	107 $\pm$ 11	103 $\pm$ 12	0,155 [†]
Semptom süresi (ay), Med (min-max)	60 (12-240)	24 (3-300)	<0,001^{††}
Sabah tutukluğu, n (%)			0,030^{†††}
Var	44 (95,7)	44 (81,5)	
Yok	2 (4,3)	10 (18,5)	
Sabah tutukluğu süresi (dk), Med (min-max)	10 (2-30)	2 (1-25)	<0,001^{††}
Sağ dizde krepitasyon, n (%)			0,139 ^{††††}
Var	35 (76,1)	33 (62,3)	
Yok	11 (23,9)	20 (37,7)	
Sol dizde krepitasyon, n (%)			0,178 ^{††††}
Var	36 (78,3)	35 (66,0)	
Yok	10 (21,7)	18 (34,0)	
Sağ diz EHA, Ort $\pm$ SS	125 $\pm$ 10	129 $\pm$ 7	0,033[†]
Sol diz EHA, Ort $\pm$ SS	126 $\pm$ 8	128 $\pm$ 7	0,270 [†]
K-L evresi, Ort $\pm$ SS	2,5 $\pm$ 0,8	2,1 $\pm$ 0,7	0,018[†]
VAS_{akt}, Ort $\pm$ SS	6,9 $\pm$ 1,5	5,3 $\pm$ 1,7	<0,001[†]
VAS_{ist}, Med (min-max)	2 (0-6)	0 (0-5)	<0,001^{††}
VAS_{gece}, Med (min-max)	4 (0-9)	1 (0-8)	<0,001^{††}

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Mann Whitney U testi ^{†††}Fisher Exact Test ^{††††}Ki-kare testi

DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrısı olanlarda PD-Q, WOMAC, Lequesne, BAE ve PUKİ skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte Kısa form-36 skorlarından “FF”, “SI” ve “A” skorları nöropatik ağrısı olanlarda belirgin derecede daha düşük izlendi (Tüm analizlerde p<0,05). Gruplar arasında BDE skoru, Kısa form-36 skorlarından “FRG”, “ERG”, “E/V”, “RS” ve “GSA” skoru açısından farklılık izlenmedi (Tüm analizlerde p>0,05) (Tablo 23).

Tablo 23. DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında diz fonksiyonları, duygudurum, uyku ve yaşam kalitesi skorlarının dağılımı

Özellikler	DN4 $\geq$ 4 (n=46)	DN4 < 4 (n=54)	p değeri
PD-Q, Ort $\pm$ SS	17,6 $\pm$ 5,7	5,5 $\pm$ 3,1	<0,001[†]
WOMAC, Med (min-max)	44 (16-84)	21,5 (3-80)	<0,001^{††}
Lequesne, Ort $\pm$ SS	12,4 $\pm$ 3,3	8,5 $\pm$ 3,5	<0,001[†]
BDE, Med (min-max)	13,5 (1-31)	8 (0-26)	0,086 ^{††}
BAE, Med (min-max)	10 (0-30)	6,5 (1-21)	0,005^{††}
PUKİ, Ort $\pm$ SS	6,4 $\pm$ 2,7	5,0 $\pm$ 2,5	0,010[†]
Kısa form-36			
FF, Ort $\pm$ SS	48,4 $\pm$ 17,4	62,5 $\pm$ 17,4	<0,001[†]
FRG, Med (min-max)	0 (0-100)	25 (0-100)	0,087 ^{††}
ERG, Med (min-max)	66,7 (0-100)	100 (0-100)	0,164 ^{††}
E/V, Ort $\pm$ SS	52,5 $\pm$ 17,0	52,6 $\pm$ 17,4	0,958 [†]
RS, Ort $\pm$ SS	65,3 $\pm$ 13,7	65,1 $\pm$ 13,8	0,966 [†]
Sİ, Ort $\pm$ SS	54,8 $\pm$ 21,3	65,5 $\pm$ 21,7	0,016[†]
A, Ort $\pm$ SS	36,5 $\pm$ 18,5	52,5 $\pm$ 17,5	<0,001[†]
GSA, Ort $\pm$ SS	41,1 $\pm$ 17,8	45,0 $\pm$ 15,2	0,253 [†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Mann Whitney U testi

PD-Q ölçeğinde göre hastalar nöropatik ağrısı olanlar (PD-Q $\geq$ 19) ve nöropatik ağrısı olmayanlar (PD-Q<19) şeklinde ikiye ayrıldı. Nöropatik ağrısı olan hastaların yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek ve farmakolojik tedavi kullanımı açısından nöropatik ağrısı olmayan hastalardan anlamlı farklılık göstermediği izlendi (Tüm analizlerde p>0,05) (Tablo 4). Bununla birlikte nöropatik ağrısı olanlarda komorbid hastalık varlığı, nöropatik ağrısı olmayanlardan anlamlı derecede daha düşüktü (p=0,006) (Tablo 24).

Tablo 24. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında sosyodemografik özelliklerin dağılımı

Özellikler	PD-Q ≥ 19 (n=20)	PD-Q < 19 (n=80)	p değeri
Yaş (yıl), Ort $\pm$ SS	55,2 $\pm$ 9,3	59,7 $\pm$ 6,3	0,051 [†]
Cinsiyet, n (%)			0,623 ^{††}
Kadın	15 (75)	64 (80)	
Erkek	5 (25)	16 (20)	
Eğitim düzeyi, n (%)			0,699 ^{††}
Okur yazar değil	6 (30)	19 (23,8)	
Okur yazar	2 (10)	18 (22,5)	
İlköğretim	10 (50)	36 (45)	
Lise	2 (10)	4 (5)	
Üniversite	0	2 (2,5)	
Yüksek lisans	0	1 (1,2)	
Meslek, n (%)			0,090 ^{††}
Ev hanımı	15 (75)	62 (77,5)	
Emekli	1 (5)	13 (16,2)	
Diğer	4 (20)	5 (6,2)	
Komorbid hastalık, n(%)			0,006^{††}
Yok	12 (60)	22 (27,5)	
Var	8 (40)	58 (72,5)	
Farmakolojik tedavi kullanımı, n (%)			0,226 ^{††}
Yok	11 (55)	32 (40)	
Var	9 (45)	48 (60)	

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Ki-kare testi

PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrısı olan hastalarda bel çevresinin, semptom süresinin, sabah tutukluğu süresinin, VASakt, VASist, VASgece değerlerinin nöropatik ağrısı olmayanlardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu, bununla birlikte sağ diz EHA'nın ise anlamlı derecede daha düşük olduğu izlendi (Tüm analizlerde $p < 0,05$). Nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında VKİ, sağ dizde krepitasyon, sol dizde krepitasyon varlığı, sol diz EHA ve K-L evresi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (Tüm analizlerde $p > 0,05$) (Tablo 25).

Tablo 25. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında klinik özelliklerin dağılımı

Özellikler	PD-Q ≥ 19 (n=20)	PD-Q < 19 (n=80)	p değeri
VKİ (kg/m²), Ort $\pm$ SS	34,2 $\pm$ 5,8	31,9 $\pm$ 4,7	0,071 [†]
Bel çevresi (cm), Ort $\pm$ SS	110 $\pm$ 9,2	104 $\pm$ 12	0,038[†]
Semptom süresi (ay), Med (min-max)	60 (12-120)	36 (3-300)	0,008^{††}
Sabah tutukluğu, n (%)			0,065 ^{†††}
Var	20 (100)	68 (85)	
Yok	0 (0)	12 (15)	
Sabah tutukluğu süresi (dk), Med (min-max)	15 (5-25)	5 (1-30)	<0,001^{††}
Sağ dizde krepitasyon, n (%)			0,691 ^{††††}
Var	13 (65)	55 (69,6)	
Yok	7 (35)	24 (30,4)	
Sol dizde krepitasyon, n (%)			0,140 ^{††††}
Var	17 (85)	54 (68,4)	
Yok	3 (15)	25 (31,6)	
Sağ diz EHA, Ort $\pm$ SS	123 $\pm$ 12	128 $\pm$ 7	0,043[†]
Sol diz EHA, Ort $\pm$ SS	127 $\pm$ 7	127 $\pm$ 8	0,730 [†]
K-L, Ort $\pm$ SS	2,5 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,8	0,378 [†]
VAS_{akt}, Ort $\pm$ SS	7,4 $\pm$ 1,1	5,8 $\pm$ 1,7	<0,001[†]
VAS_{ist}, Med (min-max)	2,5 (0-6)	0 (0-5)	<0,001^{††}
VAS_{gece}, Med (min-max)	5,5 (2-9)	1 (0-8)	<0,001^{††}

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Mann Whitney U testi ^{†††}Fisher Exact test ^{††††}Ki-kare testi

PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrısı olanlarda DN-4, WOMAC, Lequesne, BDE, BAE ve PUKİ skorunun anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Bununla birlikte Kısa form-36 skorlarından “FF”, “SI” ve “A” skorları nöropatik ağrısı olanlardan belirgin derecede daha düşük izlendi (Tüm analizlerde p<0,05). Gruplar arasında Kısa form-36 skorlarından “FRG”, “ERG”, “E/V”, “RS” ve “GSA” skoru açısından farklılık izlenmedi (Tüm analizlerde p>0,05) (Tablo 26).

Tablo 26. PD-Q ölçeğine göre nöropatik ağrı varlığında diz fonksiyonları, duygudurum, uyku ve yaşam kalitesi skorlarının dağılımı

Özellikler	PD-Q ≥ 19 (n=20)	PD-Q < 19 (n=80)	p değeri
DN4, Ort $\pm$ SS	6,1 $\pm$ 1,0	2,6 $\pm$ 1,8	<0,001[†]
WOMAC, Med (min-max)	54,5 (25-74)	24,5 (3-84)	<0,001^{††}
Lequesne, Ort $\pm$ SS	14,2 $\pm$ 2,2	9,4 $\pm$ 3,6	<0,001[†]
BDE, Med (min-max)	16 (1-31)	8 (0-26)	0,001^{††}
BAE, Med (min-max)	11,5 (4-20)	7 (0-30)	0,002^{††}
PUKİ, Ort $\pm$ SS	7,6 $\pm$ 2,2	5,2 $\pm$ 2,6	<0,001[†]
Kısa form-36			
FF, Ort $\pm$ SS	46,7 $\pm$ 12,3	58,4 $\pm$ 19,4	0,002[†]
FRG, Med (min-max)	0 (0-100)	0 (0-100)	0,167 ^{††}
ERG, Med (min-max)	66,7 (0-100)	100 (0-100)	0,279 ^{††}
E/V, Ort $\pm$ SS	48,7 $\pm$ 18,9	53,5 $\pm$ 16,7	0,265 [†]
RS, Ort $\pm$ SS	62,8 $\pm$ 13,9	65,8 $\pm$ 13,6	0,377 [†]
Sİ, Ort $\pm$ SS	46,2 $\pm$ 20,3	64,2 $\pm$ 21,1	0,001[†]
A, Ort $\pm$ SS	29,3 $\pm$ 18,4	49,1 $\pm$ 17,9	<0,001[†]
GSA, Ort $\pm$ SS	40,5 $\pm$ 20,3	43,9 $\pm$ 15,5	0,408 [†]

[†]Bağımsız gruplarda t testi ^{††}Mann Whitney U testi

4.4. NÖROPATİK AĞRI SKORLARI VE İLİŞKİLİ ÖZELLİKLERİN KORELASYONU

DN4 skoru VKİ, semptom süresi, sabah tutukluğu süresi, K-L evresi, VASakt, VASist, VASgece, PD-Q skoru, WOMAC, Lequesne, BDE, BAE, PUKİ skoru ile pozitif yönde korele bulundu (Tüm analizlerde $p < 0,05$). Sağ diz EHA, Kısa form-36 skorlarından “FF”, “Sİ” ve “A” ile negatif yönde koreleydi (Tüm analizlerde $p < 0,05$). Bununla birlikte DN4 skoru ile yaş, bel çevresi, sol diz EHA, Kısa form-36 skorlarından “FRG”, “ERG”, “E/V”, “RS” ve “GSA” skorları arasında korelasyon izlenmedi (Tablo 27).

Tablo 27. DN4 skorlarının sosyodemografik, klinik özellikler, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçekleri ile korelasyonu

Özellikler	Korelasyon katsayısı	DN4
Yaş	r	-0,132
VKİ	r	0,228[†]
Bel çevresi	r	0,128
Semptom süresi	<i>rho</i>	0,420^{†††}
Sabah tutukluğu süresi	<i>rho</i>	0,527^{†††}
Sağ diz EHA	r	-0,294^{††}
Sol diz EHA	r	-0,182
K-L evresi	r	0,292^{††}
VAS _{akt}	r	0,425^{†††}
VAS _{ist}	<i>rho</i>	0,522^{†††}
VAS _{gece}	<i>rho</i>	0,682^{†††}
PD-Q	r	0,897^{†††}
WOMAC	<i>rho</i>	0,586^{†††}
Lequesne	r	0,579^{†††}
BDE	<i>rho</i>	0,256[†]
BAE	<i>rho</i>	0,329^{††}
PUKİ	r	0,341^{††}
Kısa form-36		
FF	r	-0,389^{†††}
FRG	<i>rho</i>	-0,193
ERG	<i>rho</i>	-0,164
E/V	r	-0,104
RS	r	-0,058
Sİ	r	-0,256[†]
A	r	-0,421^{†††}
GSA	r	-0,122

*r=Pearson Korelasyon testi katsayısı, rho=Spearman Korelasyon testi katsayısı

[†]p<0,05 ^{††}p<0,01 ^{†††}p<0,001

PD-Q skoru semptom süresi, sabah tutukluğu süresi, K-L evresi, VAS_{akt}, VAS_{ist}, VAS_{gece}, DN4 skoru, WOMAC, Lequesne, BDE, BAE, PUKİ skoru ile pozitif yönde korele bulunurken (Tüm analizlerde p<0,05), sağ diz EHA, Kısa form-36 “FF”, “FRG”, “ERG”, “Sİ” ve “A” ile negatif yönde koreleydi (Tüm analizlerde p<0,05). Bununla birlikte PD-Q skoru ile yaş, VKİ, bel çevresi, sol diz EHA, Kısa form-36 skorlarından “E/V”, “RS” ve “GSA” skorları arasında korelasyon izlenmedi.

Tablo 28. PD-Q skorlarının sosyodemografik, klinik özellikler, diz fonksiyonu, duygudurum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçekleri ile korelasyonu

Özellikler	Korelasyon katsayısı	PD-Q
Yaş	r	-0,155
VKİ	r	0,189
Bel çevresi	r	0,156
Semptom süresi	<i>rho</i>	0,363^{††}
Sabah tutukluğu süresi	<i>rho</i>	0,543^{††}
Sağ diz EHA	r	-0,290^{††}
Sol diz EHA	r	-0,145
K-L evresi	r	0,197[†]
VAS _{akt}	r	0,440^{†††}
VAS _{ist}	<i>rho</i>	0,520^{†††}
VAS _{gece}	<i>rho</i>	0,706^{†††}
DN4	r	0,897^{†††}
WOMAC	<i>rho</i>	0,593^{†††}
Lequesne	r	0,575^{†††}
BDE	<i>rho</i>	0,275^{††}
BAE	<i>rho</i>	0,380^{†††}
PUKİ	r	0,400^{†††}
Kısa form-36		
FF	r	-0,377^{†††}
FRG	<i>rho</i>	-0,197[†]
ERG	<i>rho</i>	-0,221[†]
E/V	r	-0,099
RS	r	-0,058
Sİ	r	-0,256[†]
A	r	-0,421^{†††}
GSA	r	-0,122

*r=Pearson Korelasyon testi katsayısı, rho=Spearman Korelasyon testi katsayısı

†p<0,05 ††p<0,01 †††p<0,001

5. TARTIŞMA

Yaygın görülen kronik muskuloskeletal hastalıklardan olan diz OA gelişmiş ülkelerdeki kronik engelliliğin önde gelen nedenleri arasındadır. Epidemiyolojik çalışmalarda dünya nüfusunun %15'ini etkilediği bildirilmektedir (215). Dejeneratif ve inflamatuvar süreçlerin eşlik ettiği diz OA hastalarının sıklıkla hekime başvuru nedenini ağrı varlığı oluşturmaktadır. Önceleri başlıca nosiseptif karakterde olduğu düşünülen OA ağrısının nöropatik ağrı özellikleri gösterdiği de anlaşılmıştır (4,158). Hastalık sürecinde, artiküler ve periartiküler yapılarıdaki sinir liflerindeki lokal hasarın nöropatik ağrıya yol açtığı düşünülmektedir (13). Tedavi yaklaşımlarının farklı olması, tedavinin daha kapsayıcı olması nedeniyle OA hastalarında nöropatik ağrı varlığının değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda nöropatik ağrının yaş, cinsiyet, eğitim durumu ve mesleki durum gibi sosyodemografik özelliklerden etkilenmediği görüldü. Bununla birlikte OA semptom süresi, sabah tutukluğu varlığı ve süresi, diz EHA ve radyografik OA evresinin nöropatik ağrı ile ilişkili olduğu görüldü. Sonuçlarımız, diz EHA'sı kötü olan hastalar, ileri evre OA'sı olanlar, hastalık süresi uzun olanlarda nöropatik ağrının daha sık olabileceği yönündeydi. Bu nedenle nöropatik ağrı açısından riskli hastaların tanımlanması, nöropatik ağrının daha erken teşhisine ve tedavisine olanak sağlayabilir.

Bulgularımızı destekleyen çalışmalar literatürde mevcuttu. Polat ve ark'ının (216) çalışmasında nöropatik ağrının diz OA semptom süresi ile ilişkili olduğu, ancak cinsiyet, yaş ve hastaların eğitim durumundan bağımsız olduğu görülmüştür. Hochman ve ark'ının (217) çalışmasında ise yaş, cinsiyet, ırk ve eğitim düzeyi nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalarda benzer düzeyde izlenmiştir. Bu çalışmada diz OA hastalarında ilk defa nöropatik ağrı ölçekleriyle nöropatik ağrı varlığı sorgulanmış ve diz OA'da nöropatik mekanizmaların ağrıda etkili olduğu düşünülmüştür. Ohtori ve ark'ının (14) çalışmasında nöropatik ağrının hastaların cinsiyeti ve yaşı ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Hochman ve ark'ının (168) diğer çalışmasında ise nöropatik ağrı semptomu bildiren hastalarda OA şiddetinin daha yüksek, OA süresinin ise daha uzun olduğu izlenmiştir. Oteo-Alvaro ve ark'ının (218)

alışmasında yaşı, cinsiyet ve ağrı için başka bir kaynak varlığının nöropatik ağrıda belirleyici olmadığı izlenmiştir.

Nöropatik ağrının değeriendirilmesinde kullanılan birçok ölçek mevcuttur. Yapmış olduğumuz çalışmada nöropatik ağrıyı en çok kullanılan ölçekler arasından iki ölçek ile birlikte aynı anda değeriendirdik. Diz OA hastalarını değeriendirdiğimiz çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığını PD-Q ölçeğı ve DN4 ölçeğine göre sırasıyla %20 ve %46 olarak tespit ettik. Bulgularımız diz OA hastalarında sadece nosiseptif karakterde ağrının izlenmediğı, hastaların önemli bir kısmına nöropatik ağrının eşlik ettiğı yönündeydi. Diğer taraftan nöropatik ağrı skalalarının birbiriyle korelasyon göstermesine rağmen, nöropatik ağrıyı saptamadaki hassasiyetlerinin farklı olduğu izlenmiştir. Diz OA’da nöropatik ağrı varlığına karşı farkındalığın artması giderek artan sayıda çalışmada nöropatik ağrının incelenmesini sağlamıştır ve literatürde bizim çalışmamıza benzer şekilde, diz OA’lı hastalarda ağrı komponentine nöropatik ağrının sık eşlik ettiğı yönünde sonuçlar bulunmaktadır (14,168,216,218,219). Bununla birlikte nöropatik ağrı sıklığını daha yüksek bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (220,221). Çalışmaların birçoğunda sadece nöropatik ağrı sıklığı (218,219) veya nöropatik ağrı sıklığı ile birlikte fonksiyonel kapasite değeriendirilmiş (4,168,216) olup hastalıkla ilişkili uyku kalitesi ve yaşam kalitesi gibi önemli faktörler değeriendirilmemiştir.

2010 yılında Hochman ve ark’ı (168) tarafından diz OA’sı olan 80 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada yanma, karıncalanma, uyuşma, batma ve iğnelenme gibi nöropatik ağrı semptomlarının varlığı sorgulanmıştır. Hastaların %34’ünde bu nöropatik ağrı tanımlamaları izlenmiştir. Bu çalışmada nöropatik ağrı için güncel ve geçerli olan skalalar kullanılmamış olup nöropatik ağrının semptomlar şeklinde sorgulanması nöropatik ağrının olduğundan daha sık izlenmesine neden olmuş olabilir. Hochman ve ark’ının (217) 2011 yılındaki çalışmasında ise nöropatik ağrı varlığı 171 hastada PD-Q ölçeğı ve LANSS ölçeğı ile birlikte değeriendirilmiştir. Çalışmada hastaların %28’inde (PD-Q≥19) nöropatik ağrı izlenmiştir. Nörolojik komorbidite bildiren hastalar dışlandığında ise bizim çalışmamıza benzer şekilde bu oran %19’a düşmüştür. Ayrıca alışmada LANSS ölçeğı ile PD-Q’nun geçerliliğı sorgulanmış ve iki nöropatik ağrı ölçeğinin orta derecede korelasyon gösterdiği görülmüştür. 2012 yılında Ohtori ve ark’ının (14) yaptığı çalışmada en az bir aydır semptomatik olan 92 diz OA hastası, PD-Q ölçeğıyle (PD-Q>18) değeriendirildiğinde nöropatik ağrı sıklığının %20,6 olduğu görülmüştür. 2015 yılında Oteo-Alvaro ve ark’ının (218) yaptığı kesitsel çalışmada 2167 diz OA hastası DN4 ölçeğı ile değeriendirildiğinde nöropatik ağrı sıklığının

%33,3 olduğu izlenmiş olup bu çalışmaya dahil edilen hastalar sadece rehabilitasyon kliniklerine başvuran hastalar değil, aynı zamanda ortopedik cerrahi kliniklerine başvuran hastalardan da oluşmaktaydı. Bu nedenle hastalık şiddeti daha yüksek olan hastalar ağırlıklı olarak değerlendirilmiş olabilir. 2015 yılında Moreton ve ark'ı (219) diz OA hastalarını hem PD-Q hem de LANSS ile değerlendirmiştir. Çalışmada her iki ölçekle de nöropatik ağrı sıklığının yaklaşık %30 olduğu izlenmiştir. Ancak iki ölçek arasında “*Kappa istatistiği*” ile bakılan uyumun düşük olduğu izlenmiştir. Polat ve ark'ının (216) 2017 yılında yaptığı çalışmada ACR kriterlerine göre diz OA tanısı olan, en az 3 aydır semptomatik olan 109 hastada PD-Q ölçeğiyle değerlendirildiğinde hastaların %21,1’inde nöropatik ağrının olduğu görülmüştür. 2019 yılında Yıldırım ve ark'ının (220) ülkemizde yaptığı çalışmasında DN4 ölçeği kullanılarak nöropatik ağrı sıklığının diz OA hastalarında %40 olduğu bildirilmiştir. 2019 yılında Koçyiğit ve Koca (221) tarafından yapılan çalışmada en az 3 aydır semptomatik olan 100 diz OA hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada PD-Q ile değerlendirildiğinde nöropatik ağrı sıklığının (PD-Q $\geq$ 19) %41 olduğu bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık yarısının radyolojik olarak evre III-IV olması nöropatik ağrı sıklığının daha yüksek saptanmasında etkili olmuş olabilir.

Nöropatik ağrının değerlendirilmesinde farklı skalalar kullanılmaktadır ve bu skalaların duyarlılık ve özgüllükleri değişkenlik göstermektedir (222). Çalışmamızda nöropatik ağrıyı değerlendirdiğimiz iki ölçek arasında, nöropatik ağrı sıklığında iki kata kadar fark izlenmiştir. Nöropatik ağrı skalaları nöropatik ağrının objektif olarak değerlendirilmesini amaçlamaktadır ancak subjektif semptomları hedefleyen sorular da içermektedir. Bu skalalar OA hastalarında çalışmalarda yaygın kullanılmasına rağmen, OA gibi spesifik hastalıklar için geliştirilmemiştir. Ayrıca bu ölçekler, farklı semptom ve bulguları dikkate almaktadır. Nöropatik ağrıyı saptamadaki duyarlılıkları bu nedenle farklı olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda PD-Q ve LANSS gibi farklı nöropatik ağrı ölçeklerinin birbiriyle iyi korelasyon gösteremedikleri ifade edilmiştir (219,223). Bu nedenle, nöropatik ağrı sıklığı çalışmalar arasında da farklılık göstermektedir. Son zamanlarında yapılan bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında (228) diz ve kalça OA hastalarında nöropatik ağrı sıklığı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda kullandığımız PD-Q ölçeğiyle nöropatik ağrıyı değerlendiren 7 çalışmanın analizinde diz OA hastalarında nöropatik ağrı sıklığında bizim çalışmamıza yakın sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada nöropatik ağrı skalalarının geçerliliği ve örneklem yöntemlerindeki farklılıklar nedeniyle de farklı çalışmalarda nöropatik ağrı sıklıklarının değişkenlik gösterebileceği belirtilmiştir.

Çalışmalar arasında diz OA hastalarında bildirilen nöropatik ağrı sıklıklarının farklı olmasında çeşitli faktörler etkili olmuş olabilir. Çalışmaların bir kısmında ortopedik cerrahi kliniklerine başvuran hastaların dahil edilmesi, hastalık süresi daha uzun olanların dahil edilmesi, nöropatik ağrıyı objektif olarak değerlendirebilmenin zorluğu, DN4 gibi daha jenerik ölçeklerin kullanılması çalışmaların bir kısmında nöropatik ağrı sıklığında artışla sonuçlanmış olabilir. Diğer taraftan nöropatik ağrı sıklığının hesaplanmasında kesitsel dizaynda olan çalışmalar tercih edilmektedir. Bu nedenle, retrospektif dizayndaki çalışmalarda daha farklı sıklıklar elde edilmiş olabilir. OA sıklığının giderek artması ile birlikte nöropatik ağrının diz OA'ya sık eşlik ettiği yönündeki sonuçlar birlikte düşünüldüğünde önemli çıkarımlara neden olabilir. Günümüzde nöropatik ağrı tedavilerinin önemli bir kısmında diz OA endikasyonu bulunmamaktadır. Ancak, bulgularımız literatürle birlikte düşünüldüğünde, nöropatik ağrı tedavilerinin diz OA'da etkinlik gösterebileceğine ve hatta endike olabileceğine işaret etmektedir ancak nöropatik ağrının objektif olarak gösterilememesi, DN4 gibi ölçeklerin sensitivite ve spesifitesinin istenen düzeyde olmaması göz önünde bulundurulmalıdır (224). Dünya genelinde diz OA çok sayıda bireyi etkilemektedir. Yaşam süresinin uzaması ile birlikte önemli geriatrik sendromlardan biri olan OA sıklığında belirgin artışlar beklenmektedir (19). Konvansiyonel yöntemlerle başarı sağlanamayan hastalarda nöropatik ağrı varlığına ve tedavisine odaklanması ile daha doğru bir sonuç alınabilir. Çok sayıda kanıta dayalı tedavi seçeneğinin yanında, yine çok sayıda tamamlayıcı uygulamaların olduğu OA tedavisinde nöropatik ağrı tedavi algoritmalarının oluşturulması, OA'lı hasta popülasyonunda tedavinin optimum başarıya ulaşmasında önem arz etmektedir.

Literatürde diz OA'da nöropatik ağrının oluşumunda etkisi olabilecek bazı patofizyolojik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Diz OA'da ağrının ortaya çıkışında eklem kapsülü ve sinoviyumda bulunan serbest sinir uçlarından köken aldığı ileri sürülmektedir. Ek olarak, insan diz OA örneklerinde osteokondral bileşkede inervasyonun var olduğu ve diz OA ağrısına subkondral alanın katkı sağladığı ifade edilmiştir. Kemiğin subkondral alanını inerve eden sinirlerin, bu bölgenin yük çeken bölge olması nedeniyle diz OA'nın ileri evrelerinde hasarlanması sonucunda nöropatik ağrının oluşması muhtemeldir. Erken fazlarda ise, eklem sıvısı üreten sinoviyumdaki serbest sinir uçları stimüle olmaktadır. Eklem sıvısındaki azalma ve osteokondral bileşkenin hasar görmesi bu bölgede bulunan sinir uçlarında hasara yol açabilmektedir (225-229). Diz OA'da izlenen nöropatik ağrı için önerilen bir diğer mekanizma ise santral mekanizmalardır. Ancak santral mekanizmaların da

etkisinin olduğu ileri sürülen nöropatik ağrı, periferel mekanizmalar sonucunda ortaya çıkan diğel ağrı türleriyle eş zamanlı ortaya çıkabilmektedir (230-232). Ek olarak, nöropatik ağrı tedavisiyle diz OA hastalarında klinik iyileşme sağlanması nöropatik ağrı varlığını desteklemektedir (233).

Diz OA hastalarında nöropatik ağrı ile ilgili bilinen çalışmaların birçoğunun aksine biz çalışmamızda nöropatik ağrı sıklığı ile birlikte fonksiyonel durum, ağrı şiddeti, duygudurum gibi hastalık ile ilişkili birçok parametreyi aynı anda değerlendirdik. Hastaların ağrı düzeyleri VAS ile, fonksiyonel durumları WOMAC ve Lequesne şiddet indeksi ile incelendi. Nöropatik ağrısı olan diz OA hastalarımızda WOMAC ve Lequesne skorları ile VAS ağrı şiddetinin daha yüksek olduğu izlendi. Bulgularımız nöropatik ağrı düzeyinin nosiseptif ağrı şiddetiyle korele olabileceğı, diz OA şiddeti ve diz fonksiyonlarının nöropatik ağrıyla ilişkili olabileceğine işaret etmekteydi. Bulgularımızla aynı doğrultuda sonuçlar mevcuttu. Yakın zamanda Yıldırım ve ark'ı (220) tarafından yapılan ve 150 diz OA hastasını içeren kesitsel çalışmada nöropatik ağrı varlığı DN4 skalası ile değerlendirilmiş olup nöropatik ağrısı olan hastalarda çalışmamıza benzer şekilde VAS ve Lequesne skorlarının daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ancak bu çalışmada anksiyete ve uyku kalitesi değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Polat ve ark'ının (216) çalışmasında nöropatik ağrının VAS ve WOMAC skorlarıyla korele olduğu bildirilmiştir. Hochman ve ark'ının (168) çalışmasında PD-Q ile değerlendirilen nöropatik ağrının WOMAC ile değerlendirilen OA şiddetiyle ve Chronic Pain Grade" ile değerlendirilen ağrı yoğunluğunun ve bacağı yayılan bel ve kalça ağrısı ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Ohtori ve ark'ının (14) çalışmasında nöropatik ağrının VAS ile değerlendirilen ağrı şiddeti ve WOMAC skoru ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Koçyiğit ve Koca'nın (221) yakın zamanda yaptıkları çalışmada nöropatik ağrısı olanlarda semptom süresi daha uzun, VAS ile değerlendirilen ağrı şiddeti, WOMAC ile değerlendirilen OA şiddeti daha yüksek izlenmiştir.

Depresyon; ağrı ve ağrı algısındaki değişimlerde etkisi olan önemli faktörler arasındadır. OA ile ilişkili kronik ağrı varlığına sıklıkla depresyon veya diğel mental hastalıklar eşlik etmektedir (234). Hem nöropatik ağrı hem de anksiyete ve depresyonda suçlanan en önemli faktörler arasında santral sensitizasyon rol oynamaktadır (235-237). Diz OA hastalarında depresyon sıklığının %20'lere yaklaştığı ifade edilmektedir (238).Sunduğumuz bu çalışmamızda diz OA hastalarında nöropatik ağrı ile duygudurum ilişkisini de değerlendirdik. Çalışmamızda her iki nöropatik ağrı ölçeğine göre nöropatik

ağrısı olanlarda BDE ve BAE skorlarının daha yüksek seviyede olduğu izlendi. Bu doğrultuda nöropatik ağrının tedavisiyle hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinde azalma sağlanabileceği düşünülebilir. Bulgularımızı destekleyen çalışmalar mevcuttur. Nöropatik ağrısı diz OA hastalarında ilk defa değerlendiren Hochman ve ark (168) nöropatik ağrının depresif semptomlarla ilişkili olabileceğini ifade etmiştir. Oteo-Alvaro ve ark'ının (218) çalışmasında nöropatik ağrı (DN4≥4) yetersiz sosyal destek ve anksiyetenin etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmada anksiyete bozuklukları ölçeklerle sorgulanmamış olup, hastaların medikal kayıtlarındaki verilerden elde edilmiştir. Koçyiğit ve Koca (221) tarafından yapılan çalışmada ise PD-Q ile değerlendirilen nöropatik ağrı “Hamilton Depresyon Ölçeği” ile değerlendirilen depresyon düzeyiyle korele bulunmuştur. Çalışmamızın aksine Yıldırım ve ark'ının (220) çalışmasında diz OA hastaları BDE ile değerlendirilmiş ve depresyon düzeyi ile nöropatik ağrı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yıldırım ve ark'ının çalışmasında her iki grup arasında nöropatik ağrı ve depresyon arasında ilişkinin gösterilememesinde diz OA hastalarında depresyon sıklığının çok az olması olabilir.

OA hastalarında uyku bozukluklarının olduğu daha önce bildirilmiştir (239). Nöropatik ağrı uyku bozukluğu ile ilişkilidir ve düşük uyku kalitesi ağrı duyarlılığının artmasına neden olur. Bu nedenle nöropatik ağrı ile birlikte uykuyu değerlendirmek önemlidir (240). Ancak çok az sayıda çalışmada diz OA hastalarında nöropatik ağrının uyku kalitesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda uyku kalitesi PUKİ ile değerlendirilen diz OA hastalarının %47'sinin uyku kalitesinin kötü olduğu saptandı ve nöropatik ağrısı olan hastalarda olmayanlara göre uyku kalitesinin daha kötü olduğu izlendi. 2018 yılında Stocks ve ark'ının (241) yaptığı prospektif özellikteki çalışmada diz OA hastalarında PD-Q ile nöropatik ağrı varlığı değerlendirilmiştir. Çalışmada nöropatik ağrısı olanlarda “Medical Outcomes Survey” uyku altölçeği ile değerlendirilen uyku kalitesinin daha kötü olduğu görülmüştür. Başlangıçta uyku kalitesi düşük olan hastalarda ise nöropatik ağrının daha çok olduğu belirtilmiş, nöropatik ağrı ve uyku kalitesindeki azalma arasında çift yönlü bir ilişkinin olduğu ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmaya dahil edilen hastalar total diz artroplastisi uygulanan hastalardı. Oteo-Alvaro ve ark'ının (218) çalışmasında nöropatik ağrı varlığında subjektif şekilde sorgulanan uyku kalitesinin bozulduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular sonuçlarımızı desteklemektedir. Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak opere edilmemiş diz OA hastaları değerlendirilmiş ve uyku kalitesi daha objektif bir ölçek ile değerlendirilmiştir.

Osteoartritli hastalarda nöropatik ağrı varlığının yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (242). Çalışmamızda her iki ölçekle de değerlendirildiğinde nöropatik ağrısı olan diz OA hastalarında KF-36'nın "ağrı", "fiziksel fonksiyon", ve "sosyal işlevsellik" altgrup skorlarının daha düşük olduğu görüldü. Daha önce diz OA'nın yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiş olmasına rağmen, nöropatik ağrının yaşam kalitesi üzerindeki etkisi hakkında sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (221,242,243). Mevcut çalışmalar ise çalışmamızı destekler nitelikteydi. Koçyiğit ve Koca'nın (221) çalışmasında nöropatik ağrısı olan diz OA hastalarında Hamilton Depresyon Skalası ile değerlendirilen depresif belirtiler daha sık, KF-36'nın "FF", "FRG", "SI", "E/V", "A" ve "GSA" skorları daha düşük izlenmiştir. Yakın zamanda Aşkın ve ark'ının (242) yaptığı çalışmada 60 diz OA hastası değerlendirilmiştir. Çalışmada PD-Q ile değerlendirildiğinde nöropatik ağrısı olanlarda KF-36'nın "A", "ERG" ve "SI" alt skorları daha düşük bulunmuştur. DN4 ile değerlendirildiğinde ise nöropatik ağrısı olanlarda "FRG", "GSA", "SI" ve "ERG" alt skorlarının daha düşük olduğu izlenmiştir. 2018 yılında Blinkman ve ark'ı (243) 138 diz OA hastasında nöropatik ağrısı olanlarda KF-36 ölçeğinin "FF" alt skorunun daha düşük olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları da vardı. Çalışmamızda değerlendirilen hasta sayısı nispeten azdı. Dışlama kriterlerinin güçlü olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısında azalmayla sonuçlanmış olabilir. Diğer ağrı tiplerinde olduğu gibi nöropatik ağrı da subjektif karakterdedir ve nöropatik ağrı özelliklerinin ifade edilmesi diğer ağrı tiplerinden daha zor olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda nöropatik ağrı, standartize iki ölçek ile değerlendirilmiştir. Çalışma popülasyonumuzda nöropatik ağrı değerlendirmesinde birden fazla indeksin kullanılması, nöropatik ağrı ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz fonksiyonel kapasite, depresyon, anksiyete, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi indekslerinin de çalışılmış olması çalışmamızı güçlü kılan unsurlardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Diz OA hastalarının %20-46'sına nöropatik ağrı komponenti eşlik etmektedir. Nöropatik ağrı sıklığı değerlendirme yöntemine göre değişkenlik göstermektedir. Ancak değerlendirme yöntemlerinin ikisinde de nöropatik ağrı; OA süresi, diz EHA, radyolojik OA şiddeti, VAS ile değerlendirilen ağrı, diz fonksiyonları, anksiyete ve depresif semptomlar, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Bununla birlikte yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve mesleki durum gibi sosyodemografik faktörlerin nöropatik ağrıyla ilişkili olmadığı izlenmiştir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak nöropatik ağrı birden çok yöntemle değerlendirilmiş olup nöropatik ağrının diz fonksiyonları, OA şiddeti, depresyon, anksiyete, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ile olan ilişkisi birlikte değerlendirilmiştir.

Hastaların takibinde nöropatik ağrı varlığının düzenli olarak sorgulanması ile nöropatik ağrı daha erken tespit edilebilir. Diz OA tedavisinde oldukça sık izlenen nöropatik ağrının dikkate alınması hastaların hem ağrı şiddetinde azalma sağlayacak hem de fonksiyonel durumlarının gelişmesini, duygu durumlarını, uyku kalitesini ve yaşam kalitesini olumlu etkileyebilecektir. Özellikle konvansiyonel tedavi yaklaşımlarına rağmen, belirgin rahatlama sağlanamayan, ağrı ve OA şiddeti yüksek olan, anksiyete ve depresif semptomlar gösteren, uyku kalitesi bozuk olan, yaşam kalitesi düşük olan hastalarda nöropatik ağrı komponenti göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl_4):iv43-iv50.
2. Salter DM, Aigner T. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1537-50.
3. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-1759.
4. Salaffi F, Ciapetti A, Carotti M. The sources of pain in osteoarthritis: a pathophysiological review. *Reumatismo* 2014;66:57–71.
5. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-656.
6. Block JA. Clinical features of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallesse EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1522-28.
7. Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1145-1153.
8. Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, et al. Joint pain. *Exp Brain Res*. 2009;196:153–62.
9. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1367-1375.
10. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):374-380.
11. Zhang R-X, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1308–15.

12. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-1635.
13. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1546-1551.
14. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012;53(4):801-805.
15. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:1–8.
16. McCarberg BH, Billington R. Consequences of neuropathic pain: quality-of-life issues and associated costs. *Am J Manag Care*. 2006;12(9 Suppl):S263-S268.
17. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *Br Med Bull*. 2013;105:185-199.
18. Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016;59(5-6):333-339.
19. Vina ER, Kwoh CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):160-167.
20. Nelson AE, Jordan JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1503-12.
21. Altman R, Asch E, Bloch D, 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 Rheum*. 1986;29(8):1039-1049.
22. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502.
23. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):505-514.

24. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990;33(11):1601-1610.
25. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(11):1270-1285.
26. Arden NK, Lane NE, Parimi N, et al. Defining incident radiographic hip osteoarthritis for epidemiologic studies in women. *Arthritis Rheum.* 2009;60(4):1052-1059.
27. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16072.
28. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
29. Zhang Y, Niu J, Kelly-Hayes M, Chaisson CE, Aliabadi P, Felson DT. Prevalence of symptomatic hand osteoarthritis and its impact on functional status among the elderly: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 2002;156(11):1021-1027.
30. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum.* 1987;30(8):914-918.
31. Jordan JM, Helmick CG, Renner JB, et al. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. *J Rheumatol.* 2007;34(1):172-180.
32. 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. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2271-2279.
33. Helmick C, Renner JB, Luta G, et al. Prevalence of hip pain, radiographic hip osteoarthritis (OA), severe radiographic hip OA, symptomatic hip OA: the Johnson County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 2003;48 Suppl 9:S212.
34. Kalichman L, Li L, Kim DH, et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine.* 2008;33(23):2560-2565.

35. Hassett G, Hart DJ, Manek NJ, Doyle DV, Spector TD. Risk factors for progression of lumbar spine disc degeneration: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3112-3117.
36. Roddy E, Thomas MJ, Marshall M, et al. The population prevalence of symptomatic radiographic foot osteoarthritis in community-dwelling older adults: cross-sectional findings from the clinical assessment study of the foot. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):156-163.
37. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(1):5-15.
38. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(3):515-529.
39. Shane Anderson A, Loeser RF. Why is osteoarthritis an age-related disease?. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(1):15-26.
40. Loeser RF. The Role of Aging in the Development of Osteoarthritis. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2017;128:44-54.
41. Loeser RF. Aging and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(5):492-496.
42. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudreau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016;59(3):134-138.
43. Hame SL, Alexander RA. Knee osteoarthritis in women. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2013;6(2):182-187.
44. Valdes AM. Genetics of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1551-55.
45. Reynard LN, Barter MJ. Osteoarthritis year in review 2019: genetics, genomics and epigenetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(3):275-284.
46. Lane NE, Shidara K, Wise BL. Osteoarthritis year in review 2016: clinical. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(2):209-215.
47. Chen D, Shen J, Zhao W, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res.* 2017;5:16044.
48. Jiang L, Xie X, Wang Y, et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(12):1244-1254.

49. Atukorala I, Makovey J, Lawler L, Messier SP, Bennell K, Hunter DJ. Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons With Knee Osteoarthritis?. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(8):1106-1114.
50. Frey N, Hügler T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Hyperlipidaemia and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(7):1040-1045.
51. Garcia-Gil M, Reyes C, Ramos R, et al. Serum Lipid Levels and Risk Of Hand Osteoarthritis: The Chingford Prospective Cohort Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):3147.
52. Lo GH, McAlindon TE, Katz JN, et al. Systolic and pulse pressure associate with incident knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2017;36(9):2121-2128.
53. Garesius ED, de Mutsert R, Visser AW, Rosendaal FR, Kloppenburg M. No association between impaired glucose metabolism and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(9):1541-1547.
54. Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK. Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):469-474.
55. Arden NK, Cro S, Sheard S, et al. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(11):1858-1866.
56. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med*. 2017;130(10):1211-1218.
57. Chiu PR, Hu YC, Huang TC, et al. Vitamin C Protects Chondrocytes against Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis by Multiple Pathways. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):38.
58. Chang Z, Huo L, Li P, Wu Y, Zhang P. Ascorbic acid provides protection for human chondrocytes against oxidative stress. *Mol Med Rep*. 2015 Nov;12(5):7086-92.
59. Dai Z, Lu N, Niu J, Felson DT, Zhang Y. Dietary Fiber Intake in Relation to Knee Pain Trajectory. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1331-1339.

60. Dai Z, Niu J, Zhang Y, Jacques P, Felson DT. Dietary intake of fibre and risk of knee osteoarthritis in two US prospective cohorts [published correction appears in *Ann Rheum Dis*. 2017 Dec;76(12):2103]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1411-1419.
61. Veronese N, Stubbs B, Noale M, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1609-1614.
62. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, et al. Associations between systemic bone mineral density and early knee cartilage changes in middle-aged adults without clinical knee disease: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):98.
63. Gregson CL, Hardcastle SA, Murphy A, et al. High Bone Mass is associated with bone-forming features of osteoarthritis in non-weight bearing joints independent of body mass index. *Bone*. 2017;97:306-313.
64. Allen KD, Golightly YM. State of the evidence. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(3):276-283.
65. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(6):769-775.
66. Jungmann PM, Baum T, Nevitt MC, et al. Degeneration in ACL Injured Knees with and without Reconstruction in Relation to Muscle Size and Fat Content-Data from the Osteoarthritis Initiative. *PLoS One*. 2016;11(12):e0166865.
67. Goldman LH, Tang K, Facchetti L, et al. Role of thigh muscle cross-sectional area and strength in progression of knee cartilage degeneration over 48 months - data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2082-2091.
68. Turkiewicz A, Timpka S, Thorlund JB, Ageberg E, Englund M. Knee extensor strength and body weight in adolescent men and the risk of knee osteoarthritis by middle age. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(10):1657-1661.
69. Chaisson CE, Zhang Y, Sharma L, Kannel W, Felson DT. Grip strength and the risk of developing radiographic hand osteoarthritis: results from the Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1999;42(1):33-38.

70. Wen L, Shin MH, Kang JH, et al. Association between grip strength and hand and knee radiographic osteoarthritis in Korean adults: Data from the Dong-gu study. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185343.
71. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, Wluka AE, Berry P, Urquhart DM. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009;61(4):459-467.
72. Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1204-1211.
73. Messier SP, Legault C, Mihalko S, et al. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: design and rationale. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:93.
74. Seok H, Choi SJ, Yoon JH, et al. The Association between Osteoarthritis and Occupational Clusters in the Korean Population: A Nationwide Study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170229.
75. Rossignol M, Leclerc A, Allaert FA, et al. Primary osteoarthritis of hip, knee, and hand in relation to occupational exposure. *Occup Environ Med*. 2005;62(11):772-777.
76. Alentorn-Geli E, Samuelsson K, Musahl V, Green CL, Bhandari M, Karlsson J. The Association of Recreational and Competitive Running With Hip and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(6):373-390.
77. Driban JB, Hootman JM, Sitler MR, Harris KP, Cattano NM. Is Participation in Certain Sports Associated With Knee Osteoarthritis? A Systematic Review. *J Athl Train*. 2017;52(6):497-506.
78. Vigdorchik JM, Nepple JJ, Eftekhary N, Leunig M, Clohisy JC. What Is the Association of Elite Sporting Activities With the Development of Hip Osteoarthritis?. *Am J Sports Med*. 2017;45(4):961-964.
79. Suter LG, Smith SR, Katz JN, et al. Projecting Lifetime Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis and Total Knee Replacement in Individuals Sustaining a Complete Anterior Cruciate Ligament Tear in Early Adulthood. *Arthritis Care Res*. 2017;69(2):201-208.

80. Roemer FW, Kwoh CK, Hannon MJ, et al. Partial meniscectomy is associated with increased risk of incident radiographic osteoarthritis and worsening cartilage damage in the following year. *Eur Radiol.* 2017;27(1):404-413.
81. Atukorala I, Kwoh CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease?. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):390-395.
82. Jeffries MA. Osteoarthritis. In: Efthimiou P. *Absolute Rheumatology Review.* New York, Springer. 2020; 51-76.
83. Yang CY, Chanalaris A, Troeberg L. ADAMTS and ADAM metalloproteinase in osteoarthritis - looking beyond the 'usual suspects'. *Osteoarthritis Cartilage* 2017;25(7):1000-9.
84. Wyatt LA, Moreton BJ, Mapp PI, et al. Histopathological subgroups in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25:14–22.
85. Shabestari M, Vik J, Reseland JE, Eriksen EF. Bone marrow lesions in hip osteoarthritis are characterized by increased bone turnover and enhanced angiogenesis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016;24(10):1745-1752.
86. Li H, Wang D, Yuan Y, Min J. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of early osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:248.
87. Simon TC, Jeffries MA. The epigenomic landscape in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19:30.
88. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:412–20.
89. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5:77–94.
90. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:565–72.
91. Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23:1906–14.

92. Attur M, Krasnokutsky S, Statnikov A, et al. Low-grade inflammation in symptomatic knee osteoarthritis: prognostic value of inflammatory plasma lipids and peripheral blood leukocyte biomarkers. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:2905–15.
93. Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:223.
94. Neogi T, Nevitt M, Niu J, et al. Subchondral bone attrition may be a reflection of compartment-specific mechanical load: the MOST Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:841–4.
95. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartil*. 2007;15:237–44.
96. Kuttapitiya A, Assi L, Laing K, et al. Microarray analysis of bone marrow lesions in osteoarthritis demonstrates upregulation of genes implicated in osteochondral turnover, neurogenesis and inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1764–73.
97. Driban JB, Price L, Lo GH, et al. Evaluation of bone marrow lesion volume as a knee osteoarthritis biomarker– longitudinal relationships with pain and structural changes: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R112.
98. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:18.
99. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:625–35.
100. Kumar B, Vogelgesang S. Osteoarthritis. In: West SG, Koltenbach J. *Rheumatology Secrets*, 4th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2020; 410-20.
101. Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria?. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(7):891-897.
102. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(3):319-325.
103. Abhishek A, Doherty M. Diagnosis and clinical presentation of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013;39(1):45-66.

104. Maricar N, Callaghan MJ, Parkes MJ, Felson DT, O'Neill TW. Clinical assessment of effusion in knee osteoarthritis-A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(5):556-563.
105. Hills BA, Thomas K. Joint stiffness and 'articular gelling': inhibition of the fusion of articular surfaces by surfactant. *Br J Rheumatol*. 1998;37(5):532-538.
106. Remst DF, Blaney Davidson EN, van der Kraan PM. Unravelling osteoarthritis-related synovial fibrosis: a step closer to solving joint stiffness. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):1954-1963.
107. Anandarajah A. Erosive osteoarthritis. *Discov Med*. 2010;9(48):468-477.
108. Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(3):301-312.
109. Wittoek R, Cruyssen BV, Verbruggen G. Predictors of functional impairment and pain in erosive osteoarthritis of the interphalangeal joints: comparison with controlled inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1430-1436.
110. Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, Sfriso P, Todesco S. Laboratory findings in osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(6 Suppl 2):58-61.
111. van Spil WE, Szilagyi IA. Osteoarthritis year in review 2019: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(3):296-315.
112. Verma P, Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker. *J Orthop Res*. 2013;31(7):999-1006.
113. Bi X. Correlation of serum cartilage oligomeric matrix protein with knee osteoarthritis diagnosis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):262.
114. Huang M, Zhao J, Huang Y, Dai L, Zhang X. Meta-analysis of urinary C-terminal telopeptide of type II collagen as a biomarker in osteoarthritis diagnosis. *J Orthop Translat*. 2017;13:50-57.
115. Barr AJ, Wenham CYJ, Grainger AJ, Conaghan PG. Imaging of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1556-69.

116. Hunter DJ, Altman RD, Cicuttini F, et al. OARSI Clinical Trials Recommendations: Knee imaging in clinical trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(5):698-715.
117. Le Graverand MP, Vignon EP, Brandt KD, et al. Head-to-head comparison of the Lyon Schuss and fixed flexion radiographic techniques. Long-term reproducibility in normal knees and sensitivity to change in osteoarthritic knees. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(11):1562-1566.
118. Clunie G, Wilkinson N, Nikiphorou E, Jadon D. Chapter 6: Osteoarthritis, *Oxford Handbook of Rheumatology*, 4th Ed. Oxford, Oxford University Press. 2018; 307-16.
119. Keen HI, Conaghan PG. Ultrasonography in osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2009;47(4):581-94.
120. Kraus VB. Preclinical and early osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1576-81.
121. Poole R, Blake S, Buschmann M, et al. Recommendations for the use of preclinical models in the study and treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18 Suppl 3:S10-S16.
122. Struglics A, Hansson M, Lohmander LS. Human aggrecanase generated synovial fluid fragment levels are elevated directly after knee injuries due to proteolysis both in the inter globular and chondroitin sulfate domains. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(8):1047-1057.
123. Punzi L, Galozzi P, Luisetto R, et al. Post-traumatic arthritis: overview on pathogenic mechanisms and role of inflammation. *RMD Open*. 2016;2(2):e000279.
124. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):457-463.
125. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(8):1233-1241.
126. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363-388.

127. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-162.
128. Arden NK, Hochberg MC. Management of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, et al. *Rheumatology (Hochberg)*, 7th Ed. Philadelphia, Elsevier. 2019; 1582-90.
129. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589.
130. Kroon FP, van der Burg LR, Buchbinder R, Osborne RH, Johnston RV, Pitt V. Self-management education programmes for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD008963.
131. Hurley M, Dickson K, Hallett R, et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD010842.
132. Villafañe JH. Exercise and osteoarthritis: an update. *J Exerc Rehabil*. 2018;14(4):538-539.
133. Mora JC, Przkora R, Cruz-Almeida Y. Knee osteoarthritis: pathophysiology and current treatment modalities. *J Pain Res*. 2018;11:2189-2196.
134. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for the management of osteoarthritis in adults who are obese or overweight. *Phys Ther*. 2011;91(6):843-861.
135. Gersing AS, Solka M, Joseph GB, et al. Progression of cartilage degeneration and clinical symptoms in obese and overweight individuals is dependent on the amount of weight loss: 48-month data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(7):1126-1134.
136. Makris UE, Kohler MJ, Fraenkel L. Adverse effects of topical nonsteroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2010;37(6):1236-1243.

137. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(8):1331-1346.
138. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD004257.
139. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-559.
140. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2017;390(10090):e21-e33.
141. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(2):352-358.
142. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(12):2361-2372.
143. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD003115.
144. Toupin April K, Bisailon J, Welch V, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;5(5):CD005522.
145. Altman RD, Devji T, Bhandari M, Fierlinger A, Niazi F, Christensen R. Clinical benefit of intra-articular saline as a comparator in clinical trials of knee osteoarthritis treatments: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):151-159.
146. Arden NK, Reading IC, Jordan KM, et al. A randomised controlled trial of tidal irrigation vs corticosteroid injection in knee osteoarthritis: the KIVIS Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(6):733-739.

147. Migliore A, Procopio S. Effectiveness and utility of hyaluronic acid in osteoarthritis. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2015;12(1):31-33.
148. Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic Acid: Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Front Vet Sci.* 2019;6:192.
149. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(12):1704-1711.
150. Bartels EM, Bliddal H, Schøndorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(3):289-296.
151. Neogi T, Nevitt MC, Yang M et al. Consistency of knee pain: correlates and association with function. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1250–5.
152. Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162:292–8.
153. Block JA, Shakoor N. Lower limb osteoarthritis: biomechanical alterations and implications for therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22(5):544-550.
154. Williams DA, Phillips K, Clauw DJ. Mechanisms of arthritis pain. Psychosocial factors in arthritis. Springer, 2016, 21–34.
155. Sofat N, Ejindu V, Kiely P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing. *Rheumatology* 2011;50:2157–65.
156. Miller RE, Miller RJ, Malfait A-M. Osteoarthritis joint pain: the cytokine connection. *Cytokine* 2014;70:185–93.
157. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44:7–16.
158. Malfait AM, Schnitzer TJ. Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:654–64.

159. Arendt-Nielsen L, Skou ST, Nielsen TA, Petersen KK. Altered central sensitization and pain modulation in the CNS in chronic joint pain. *Curr Osteoporosis Rep* 2015;13:225–34.
160. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The symptoms of osteoarthritis and the genesis of pain. *Med Clin North Am.* 2009;93:83–100.
161. Liu-Bryan R, Terkeltaub R. Emerging regulators of the inflammatory process in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;11:35–44.
162. Nogueira LAC, Chaves ADO, Wendt ADS, et al. Central sensitization patients present different characteristics compared with other musculoskeletal patients: a case–control study. *Eur J Physiotherap.* 2016;18:147–53.
163. Schaible HG, von Banchet GS, Boettger M, et al. The role of proinflammatory cytokines in the generation and maintenance of joint pain. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1193:60–9.
164. Leung YY, Huebner JL, Haaland B, Wong SBS, Kraus VB. Synovial fluid pro-inflammatory profile differs according to the characteristics of knee pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25:1420–7.
165. McDougall JJ, Muley MM. The role of proteases in pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;227:239–60.
166. McDougall JJ, Albacete S, Schuelert N, et al. Lysophosphatidic acid provides a missing link between osteoarthritis and joint neuropathic pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25:926–34.
167. Syx D, Tran PB, Miller RE, Malfait AM. Peripheral Mechanisms Contributing to Osteoarthritis Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2018;20(2):9.
168. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA. The nerve of osteoarthritis pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(7):1019-1023.
169. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(6):549-556.
170. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):535-543.

171. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17002.
172. Walk D, Bhangav A. Neuropathic Pain. In: Argoff CE, Dubin A, Pilitsis JG. *Pain Management Secrets*, 4th Ed. New York, Elsevier. 2018; 396-415.
173. Grass G. Neuropathic Pain. In: Urman RD, Vadivelu N, editors. *Pocket Pain Medicine*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
174. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain*. 2011;152:2836–2843.
175. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606.
176. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654-662.
177. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin*. 2006;22(3):529-537.
178. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008;136(3):380-387.
179. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the U.K. *Diabetes Care*. 2011;34:2220–2224.
180. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2013;13(5):292-307.
181. Wright ME, Rizzolo D. An update on the pharmacologic management and treatment of neuropathic pain. *JAAPA*. 2017;30(3):13-17.
182. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):532-545.

183. Valeriani M, Pazzaglia C, Cruccu G, Truini A. Clinical usefulness of laser evoked potentials. *Neurophysiol Clin*. 2012;42(5):345-353.
184. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans--how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(10):572-582.
185. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther*. 2017;6(Suppl 1):35-42.
186. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013;154(11):2249-2261.
187. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-173.
188. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2019;33: 1–10.
189. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11):2483.
190. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399-409.
191. Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:95-105.
192. Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1963-1976.
193. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):46-50.
194. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.

195. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *J Pain*. 2010;11:1129-1135.
196. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-1920.
197. Jafree DJ, Zakrzewska JM, Bhatia S, Venda Nova C. Accuracy of the painDETECT screening questionnaire for detection of neuropathic components in hospital-based patients with orofacial pain: a prospective cohort study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):103.
198. Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project—far more than a questionnaire on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016; 32:1033–1057.
199. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013;14(12):1933-1943.
200. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of Rheumatology*. 1988;15(12):1833–1840.
201. Copsey B, Thompson JY, Vadher K, et al. Problems persist in reporting of methods and results for the WOMAC measure in hip and knee osteoarthritis trials. *Qual Life Res*. 2019;28(2):335-343.
202. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):28-33.
203. Lequesne M, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. *Scand J Rheumatol*. 1987;65(Suppl):85–89.
204. Basaran S, Guzel R, Seydaoglu G, Guler-Uysal F. Validity, reliability, and comparison of the WOMAC osteoarthritis index and Lequesne algofunctional index in Turkish patients with hip or knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29(7):749-756.

205. Beck AT, Steer RA, Brown GK. 2nd ed San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual.
206. García-Batista ZE, Guerra-Peña K, Cano-Vindel A, Herrera-Martínez SX, Medrano LA. Validity and reliability of the Beck Depression Inventory (BDI-II) in general and hospital population of Dominican Republic. PLoS One. 2018;13(6):e0199750.
207. Aktürk Z, Dagdeviren N, Ture M, Tuglu C. The reliability and validity analysis of the turkish version of beck depression inventory for primary care. Türk Aile Hek Derg 2005; 9(3): 117-122 .
208. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988;56(6):893-897.
209. Ulusoy M, Hisli-Sahin N, Erkmén H. Turkish Version of the Beck Anxiety Inventory: Psychometric Properties. J Cogn Psychother Int Q. 1998;12,2.
210. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28(2): 193-213.
211. Aloba O, Adewuya A, Ola B, Mapayi B. Validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) among Nigerian university students. Sleep Med 2007; 8(3): 266-70.
212. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996;7(2):107-115.
213. Ware, J. E., Jr., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med.Care., 30(6), 473-483 .
214. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fisek G ve ark. “Kısa Form-36’nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği”, İlaç ve Tedavi Dergisi, 1999.
215. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. Swiss Med Wkly. 2012;142:w13583.
216. Polat CS, Doğan A, Sezgin Özcan D, Köseoğlu BF, Koçer Akselim S. Is There a Possible Neuropathic Pain Component in Knee Osteoarthritis?. Arch Rheumatol. 2017;32(4):333-338.

217. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:647–654.
218. Oteo-Álvaro Á, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, Stern A, Villoria J, Sánchez-Magro I. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Pract*. 2015;15(7):618-26.
219. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, Wheeler M, Walsh DA, Lincoln NB. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: classification and measurement properties of painDETECT and self-report Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(4):519-528.
220. Yıldırım MA, Öneş K, Gökşenoğlu G. assessment of Frequency of Neuropathic Pain in Knee Osteoarthritis and its Relation to Functional State, Quality of Life and Depression. *J PMR Sci*. 2019;22(3):102-7.
221. Kocyigit BF, Koca TT. Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis. *Ortadogu Tıp Derg* 2019; 1: 15-21.
222. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouva AL. Neuropathic pain evaluation tools. *Rev Dor [Internet]*. 2016;17:20–2.
223. Ceceli E, Gumruk S, Okumus M, Kocaoglu S, Goksu H, Karagoz A. Comparison of 2 methods of neuropathic pain assessment in carpal tunnel syndrome and hand functions. *Neurosciences (Riyadh)*. 2018 Jan;23(1):23-28.
224. Timmerman H, Steegers MAH, Huygen FJPM, et al. Investigating the validity of the DN4 in a consecutive population of patients with chronic pain. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187961.
225. Grönblad M, Korkala O, Liesi P, Karaharju E. Innervation of synovial membrane and meniscus. *Acta Orthop Scand*. 1985;56:484–486.
226. Fortier LA, Nixon AJ. Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol*. 1997;24:524–530.
227. Saito T, Koshino T. Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2000:172–182.

228. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1423–1428.
229. Ogino S, Sasho T, Nakagawa K, Suzuki M, Yamaguchi S, Higashi M, et al. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol*. 2009;28:1395–140.
230. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol*. 1996;23:1031–1036.
231. Ethgen O, Bruyère O, Richy F, Dardennes C, Reginster JY. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A:963–974.
232. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain*. 2000;88:69–78.
233. Galer BS, Sheldon E, Patel N, Coddling C, Burch F, Gammaitoni AR. Topical lidocaine patch 5% may target a novel underlying pain mechanism in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1455–1458.
234. Pereira D, Severo M, Barros H, et al. The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a crosssectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:214.
235. Gümürdü G, Koca TT, Koçyiğit BF, Berk E, Nacitarhan V, Kurtgil ME. Diz osteoartritinde nöropatik ağrı ve santral sensitizasyonun hastalık şiddeti ve radyolojik evreleme ile ilişkisi. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimler Dergisi*. 2019;(22)3: 92-101 .
236. Satyanarayanan SK, Shih YH, Wen YR, Palani M, Lin YW, Su H, Gałeckı P, Su KP. miR-200a-3p modulates gene expression in comorbid pain and depression: Molecular implication for central sensitization. *Brain Behav Immun*. 2019;82:230-238.
237. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, Perez Y, Gatchel RJ. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012;12(4):276-85.

238. Sambamoorthi U, Shah D, Zhao X. Healthcare burden of depression in adults with arthritis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017;17(1):53-65.
239. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(3):358–365.
240. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):19-23.
241. Stocks J, Tang NK, Walsh DA, et al. Bidirectional association between disturbed sleep and neuropathic pain symptoms: a prospective cohort study in post-total joint replacement participants. *J Pain Res.* 2018;11:1087-1093.
242. Aşkın A, Özkan A, Tosun A, Demirdal ÜS, İsnaç F. Quality of life and functional capacity are adversely affected in osteoarthritis patients with neuropathic pain. *Kaohsiung J Med Sci.* 2017;33(3):152-158.
243. Blikman T, Rienstra W, van Raay JJAM, et al. Neuropathic-like symptoms and the association with joint-specific function and quality of life in patients with hip and knee osteoarthritis. *PLoS One.* 2018;13(6):e0199165.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 40465587-050.01.04-226
Konu : Etik Kurul

09.09.2019

Sayın Doç. Dr. Münevver SERDAROĞLU BEYAZAL

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz **“Diz Osteoartritli Hastalarda Nöropatik Ağrının Fonksiyonel Kapasite Emosyonel Durum Uyku Kalitesi Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi”** isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine **28.08.2019** tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, **2019/145** karar numarası ile bilimsel ve etik yönden **uygun** bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

 **e-imzalıdır**
Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU
Başkan

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUN!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI: Bu çalışmada diz osteoartrit tanısı konulan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının tespit edilmesi ve nöroptik ağrının fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR? Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde RTEÜ Tıp Fakültesi Rize Eğitim ve Araştırma hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında görevli Doç. Dr Münevver Serdaroğlu Beyazal ve araştırma görevlisi Dr. Vijdan Yıldız Özkul tarafından diz eklem muayeneniz yapılacak ve hastalığınız ile ilgili çalışma anketlerini doldurmanız istenecektir. Size herhangi bir ilaç verilmeyecek ve girişimsel uygulama yapılmayacaktır.

Elde edilen veriler kimliğiniz belirtilmeden bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılacak, bu amaçlar dışında kullanılmayıp başkalarına verilmeyecektir.

- **SORUMLULUKLARIM NELERDİR?** Çalışma ile ilgili özel bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.
- **KATILIMCI SAYISI NEDİR?** Çalışmaya 200 diz osteoartrit tanılı hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır.
- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Ülkemizde ve dünyada osteoartrit hastalarında nöropatik ağrıyı birden fazla değerlendirme anketi ile değerlendiren çalışmalar son derece sınırlıdır. Bu çalışmada diz osteoartrit tanısı konulan hastalarda nöropatik ağrı sıklığının tespit edilmesi ve nöropatik ağrının fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz çalışmada siz de yer almış olacaksınız ve FTR Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Münevver Serdaroğlu Beyazal ve araştırma görevlisi Dr. Vijdan Yıldız Özkul tarafından takiplerinizi yapılacaktır.

- **ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Özellikle çalışmaya katılmakla herhangi bir risk beklenmemektedir

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKİNCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/ BESİNLER NELERDİR? Araştırma sürecinde birlikte kullanılmasının sakıncalı olduğu bilinen herhangi bir ilaç veya besin bulunmamaktadır.

- **ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?** Araştırma süresince herhangi bir sorun çıkması beklenmemekte olup, yine de böyle bir durumla karşılaşılması durumunda aranabilecek kişi ve telefon numarası. Doç. Dr. Münevver Serdaroğlu Beyazal

Araştırma görevlisi Dr. Vijdan Yıldız Özkul

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR? Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

- **ARAŞTIRMAYI KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?** Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz.

- **KATILMAMAM İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?** Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

- **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi ve değerlendirilmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		
ADI&SOYADI		İMZASI
ADRESİ		
TEL&FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŐTIRMACININ		
ADI&SOY ADI	Doç. Dr. Münevver Serdaroğlu Beyazal	İMZASI
ADRESİ	İslampaőa Mahallesi ,Şehitler Caddesi, No:74 FTR Anabilim Dalı,53020 Merkez/RİZE	
TEL&FAKS		
TARİH		

EK-3: Sosyodemografik Veri Formu

T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Kliniği

Diz osteoartritli hastalarda nöropatik ağrının fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin araştırılması formu

ADI SOYADI:

YAŞ/CİNSİYET:

MESLEK:

EĞİTİM DURUMU:

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR:

SİGARA:

KİLO/BOY:

BMI:

KARIN ÇEVRESİ ÖLÇÜMÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

SEMPATOM SÜRESİ:

SABAH TUTUKLUĞU/ SÜRESİ:

KREPİTASYON : SAĞ / SOL

DİZ EKLEM HAREKET AÇIKLIĞI: SAĞ / SOL

RADYOGRAFİ (KELLOGREN -LAWRENCE): SAĞ / SOL

VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

:AKTİVİTE.....İSTİRAHAT.....GECE.....

EK-4: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

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 numarayı işaretleyin.

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

Toplam puan: _____ / 96 = _____ %

Yorumlar (hekim / araştırmacı tarafından doldurulacak):

EK-5: Beck Depresyon Envanteri

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (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. | 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. |
| 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. | 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. |
| 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişte baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. | 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum. |
| 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum. | 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. |
| 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. | 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. |
| 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgınım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum. | 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum. |
| 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyor muyum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum. | 18 (0) Son zamanlarda zayıfladım.
(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. |
| 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. | 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 kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum. | 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum. |
| 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum. | 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabilirliğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor. |
| 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum. | |

Toplam BECK-D skoru:.....

EK-6: Beck Anksiyete Envanteri

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek et- kilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama kat- lanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zor- landım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karın- calanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

Toplam BECK-A skoru:.....

EK-7. Douleur Neuropathique 4

Görüşme		Evet	Hayır
Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?			
1	👉 Yanma hissi	☐ ₁	☐ ₀
	👉 Ağrı veren soğukluk hissi	☐ ₁	☐ ₀
	👉 Elektrik şokları	☐ ₁	☐ ₀
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?			
2	👉 Karıncalanma	☐ ₁	☐ ₀
	👉 Çivi - iğne batma hissi	☐ ₁	☐ ₀
	👉 Uyuşma	☐ ₁	☐ ₀
	👉 Kaşıntı	☐ ₁	☐ ₀

Muayene		Evet	Hayır
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?			
3	👉 Dokunma hipoestezisi	☐ ₁	☐ ₀
	👉 İğne hipoestezisi	☐ ₁	☐ ₀
4	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	☐ ₁	☐ ₀

Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36. Epub 2005 Jan 26. Comparison of pain syndromes associated with ... (DN4). Bouhassira D Attal N, Alchaar H, Boureau F

Toplam Puan (0-10): (>4 Puan: Nöropatik Ağrı)

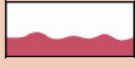
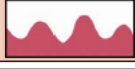
EK-8: Lequesne Diz Osteoartirit Şiddet Endeksi

I - Ağrı veya Rahatsızlık		II - En Fazla Yürüme Mesafesi			
A	Gece ağrısı (yatak istirahatindeyken)	☐ ₀	Sınırsız		
	☐ ₀ Yok	☐ ₁	1 km'den fazla ama sınırsız değil		
	☐ ₁ Yalnızca hareketle veya belirli pozisyonlarda	☐ ₂	1 km civarı (15 dk içinde)		
	☐ ₂ Hareket etmeden bile var.	☐ ₃	500-900 metre (8-15 dk arası sürede)		
B	Sabah tutukluğu (ya da giderek azalan ağrı)	☐ ₄	300-500 metre (8-15 dk arası sürede)		
	☐ ₀ Yok	☐ ₅	100-300 metre (8-15 dk arası sürede)		
	☐ ₁ 15 dakikaya kadar	☐ ₆	100 metreden daha az yürüyebiliyor		
	☐ ₂ 15 dakikadan daha uzun sürüyor.	☐ ₊₁	Bir adet değnek-baston-kanedyen kullanıyor.		
C	Yarım saat ayakta durunca ağrı	☐ ₊₂	İki adet değnek-baston-kanedyen kullanıyor.		
	☐ ₀ Yok				
	☐ ₁ Var				
D	Yürümekle ağrı	III - Günlük Yaşam Aktiviteleri			
	☐ ₀ Yok	Rahat	Zor	İmkansız	
	☐ ₁ Biraz yürüdükten sonra ağrı oluyor	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂	
	☐ ₂ Yürüyürümezağrı oluyorveyürüdükçeartıyor.	Merdivenlerden yukarı çıkmak	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
E	Kollardan destek almadan ayağa kalkarken ağrı;	Merdivenlerden aşağı inmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
	☐ ₀ Yok	Dizlerin üstünde eğilmek-çömelmek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂
	☐ ₁ Var	Düzgün olmayan zeminde yürümek	☐ ₀	☐ ₁	☐ ₂

Toplam Puan (0-24): _____

Lequesne MG. J Rheumatol. 1997; 24: 779-781. / Lequesne M. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1991; 20 (supplement 2): 48-54

EK-9: PainDETECT Ölçeği

painDETECT®		AĞRI SORU FORMU																																													
Tarih: _____	Hastanın: _____	Soyadı: _____	Adı: _____																																												
Şu anda ağrınızı nasıl değerlendirirsiniz? <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="6">hiç ağrı yok</td> <td colspan="5">aşırı ağrı</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	hiç ağrı yok						aşırı ağrı					Lütfen ağrınızın olduğu asıl bölgeyi işaretleyiniz. 																							
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																					
hiç ağrı yok						aşırı ağrı																																									
Son 4 hafta boyunca en şiddetli ağrınızın şiddeti ne kadardı? <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="6">hiç ağrı yok</td> <td colspan="5">aşırı ağrı</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	hiç ağrı yok						aşırı ağrı					Son 4 hafta boyunca ağrınızın ortalama şiddeti ne kadardı? <table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> <tr> <td colspan="6">hiç ağrı yok</td> <td colspan="5">aşırı ağrı</td> </tr> </table>		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	hiç ağrı yok						aşırı ağrı				
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																					
hiç ağrı yok						aşırı ağrı																																									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10																																					
hiç ağrı yok						aşırı ağrı																																									
Ağrınızın seyrini en iyi şekilde gösteren resmi işaretleyiniz:  Hafif dalgalanmaları olan devamlı ağrı ☐  Ağrı nöbetleri eşliğinde devamlı ağrı ☐  Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrısız ☐  Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrılı ☐		Ağrınız vücudunuzun başka bölgelerine yayılıyor mu? evet ☐ hayır ☐ Evet ise, lütfen ağrının yayıldığı yönü gösteren bir ok çizin.																																													
İşaretlediğiniz bölgedeki yanma hissinden (ısırgan otu dalmış gibi) şikayetiniz var mı? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
Ağrıyan bölgenizde karıncalanma ya da iğne batması (karıncalanma ya da elektriğin titretmesi gibi) bir his var mı? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
Bu bölgede hafif dokunmalarla (örneğin giysi ya da battaniye değince) ağrı oluyor mu? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
Ağrıyan bölgenizde, elektrik çarpması gibi ani ağrı nöbetleriniz oluyor mu? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
Bu bölge soğuğa ya da ısıya maruz kaldığında (örneğin banyo suyu) sıklıkla ağrı oluyor mu? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
İşaretlediğiniz bölgede his kaybından şikayetiniz oluyor mu? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
Bu bölgeye, örneğin parmakla hafif bastırma ile ağrı tetikleniyor mu? hiç ☐ zor farkedilir ☐ hafif ☐ orta ☐ şiddetli ☐ çok şiddetli ☐																																															
(Doktor tarafından doldurulacak)																																															
hiç		zor farkedilir		hafif		orta		şiddetli		çok şiddetli																																					
x 0 =	0	x 1 =		x 2 =		x 3 =		x 4 =		x 5 =																																					
Toplam puan										35 üzerinden																																					

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920

© Pfizer Pharma GmbH

Tarih: _____ Hastanın: Soyadı: _____ Adı: _____

Lütfen ağrı soru formundaki toplam puanı buraya aktarın:

Toplam puan

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



Hafif dalgalanmaları olan devamlı ağrı işaretliyse:

0

ya da



Ağrı nöbetleri eşliğinde devamlı ağrı işaretliyse:

-1

ya da



Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrısız işaretliyse:

+1

ya da



Ağrı nöbetleri var, aralarındaki süre ağrılı işaretliyse:

+1



Yayılan ağrı? Evet ise:

+2

Sonuç puanı

Tarama Sonucu

bir sinir kökenli ağrı bileşeninin varlığı



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

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

Sonuç tartışmalı olsa da bir sinir kökenli ağrı bileşeni var olabilir

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

EK-10: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

1	Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız?	
2	Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? dakika	
3	Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız?	
4	Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) saat	
5	Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?	
		Haftada Hiç 1'den az 1 - 2 kez 3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyanınız	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
c	Tuvalete gittiniz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
e	Aşırı derecede üşüdünüz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
g	Kötü rüyalar gördünüz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
h	Ağrı duydunuz	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
i	Diğer nedenler	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
6	Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.	
	☐ 0 Çok iyi ☐ 1 Oldukça iyi ☐ 2 Oldukça kötü ☐ 3 Çok kötü	
7	Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?	
	☐ 0 Hiç ☐ 1 1'den az ☐ 2 1 - 2 kez ☐ 3 3'den Çok	
8	Geçen hafta arabasürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?	
	☐ 0 Hiç ☐ 1 1'den az ☐ 2 1 - 2 kez ☐ 3 3'den Çok	
9	Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?	
	☐ 0 Hiç problem oluşturmadı ☐ 2 Bir dereceye kadar problem oluşturdu	
	☐ 1 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu ☐ 3 Çok büyük bir problem oluşturdu	
10	Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?	
	☐ 0 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok ☐ 2 Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil	
	☐ 1 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var ☐ 3 Partner aynı yatakta	
11	Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığınızı sorun.	
		Hiç 1'den az 1 - 2 kez 3'den Çok
a	Gürültülü hortlama	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
e	Diğer huzursuzluklarınız:	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

EK-11: Kısa Form-36

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

1) Genel olarak sağlığınızdaki aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel
□₁

Çok iyi
□₂

İyi
□₃

Orta
□₄

Kötü
□₅

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesi
□₁

Çok daha iyi
□₁

Biraz iyi
□₂

Hemen hemen aynı
□₃

Biraz daha kötü
□₄

Çok daha kötü
□₅

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	□ ₁	□ ₂	□ ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	□ ₁	□ ₂	□ ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	□ ₁	□ ₂	□ ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	□ ₁	□ ₂	□ ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	□ ₁	□ ₂	□ ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	□ ₁	□ ₂	□ ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	□ ₁	□ ₂	□ ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	□ ₁	□ ₂	□ ₃
11) Yüz metre yürümek	□ ₁	□ ₂	□ ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	□ ₁	□ ₂	□ ₃

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	□ ₁	□ ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	□ ₁	□ ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	□ ₁	□ ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	□ ₁	□ ₂

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	□ ₁	□ ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	□ ₁	□ ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	□ ₁	□ ₂

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Çok Az	Orta Derecede	Epeyce	Çok Fazla
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı	Çok Az	Hafif	Orta	Çok	Pek Çok
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Biraz etkiledi	Orta Derecede	Epey Etkiledi	Çok Etkiledi
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
27) Çok enerjik oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli	Çoğu zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5