



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRININ FEMORAL
KIKIRDAK KALINLIĞI, YAŞAM KALİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE
DEPRESYON ÖN TANISI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Burcu SEZER

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2020



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA NÖROPATİK AĞRININ FEMORAL
KIKIRDAK KALINLIĞI, YAŞAM KALİTESİ, FONKSİYONEL DURUM VE
DEPRESYON ÖN TANISI İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Burcu SEZER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Alev ALP

BURSA-2020

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
TARTIŞMA	48
KAYNAKLAR.....	59
EKLER	70
TEŞEKKÜR.....	77
ÖZGEÇMİŞ	78

ÖZET

Bu çalışmanın amacı semptomatik primer diz osteoartritli (OA) hastalarda nöropatik ağrı (NA) sıklığını ve femoral kıkırdak kalınlığını (FKK) belirlemek; yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve depresyonla ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya diz ağrısı şikayetiyle başvuran, Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre primer diz OA tanısı olan 90 hasta alındı ve Pain DETECT, Vizüel Analog Skala (VAS), Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksiyle (WOMAC), Kısa form-36 (KF-36), Beck Depresyon Ölçeğiyle (BDÖ) değerlendirildi. OA radyolojik evrelemesi için Kellgren Lawrance (KL) kullanıldı. Ultrasonografik incelemeyle FKK ölçümü yapıldı. Bu değişkenler NA' sını olan ve olmayanlar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmamıza alınan hastaların %7,8' inde NA, %18,9' unda olası NA vardı. NA saptanmayan hastalarda ($p=0,03$) okuryazarlık daha yüksekti. NA ile Vücut Kitle İndeksi (VKİ) arasında pozitif yönlü ($p=0,032$) korelasyon saptandı. NA' sını olanlarda medial FKK daha ince ($p=0,035$), VAS ortalama ($p=0,002$), VAS en şiddetli ($p<0,001$), BDÖ ($p<0,001$) ve WOMAC ($p<0,001$) değerleri daha yüksekti. NA ile KF-36 tüm alt parametreleri arasında ($p<0,001$) negatif yönlü korelasyon saptandı. K-L evrelemesi ile FKK ($p<0,001$) arasında negatif yönlü ilişki olduğu, ayrıca daha kalın kıkırdağa sahip hastaların daha düşük WOMAC ve daha yüksek KF-36 değerlerine sahip olduğu gösterildi. FKK ile radyolojik evre arasında ($p<0,001$) negatif yönlü korelasyon saptandı. FKK ile SF-36 arasında pozitif yönlü, WOMAC ile negatif yönlü korelasyon saptandı.

Bu çalışma, diz OA hastalarının bazılarının diz ağrısının altında yatan neden olarak NA bileşenine sahip olduğunu göstermiştir. NA' sını olan hastalarda ağrı yoğunluğu daha fazla, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi daha kötü, depresif duygu durumu daha fazla ve FKK daha ince bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti, Nöropatik ağrı, Femoral kıkırdak kalınlığı, Radyolojik evre, İlişkili Faktörler

ABSTRACT

Relationship of Neuropathic Pain with Femoral Cartilage Thickness, Quality of Life, Functional Status and Pre-Diagnosis of Depression in Patients With Knee Osteoarthritis

The aim of this study was to determine the frequency of neuropathic pain (NP) and femoral cartilage thickness (FCT) in patients with symptomatic primary knee osteoarthritis (OA) and to investigate the relationship between quality of life, functional status and depression.

Ninety patients who were diagnosed with primary knee OA according to the American Rheumatology Society (ACR) criteria were included in the study and were assessed by PainDETECT, Visual Analogue Scale (VAS); Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), Short Form-36 (SF-36); Beck Depression Scale. Kellgren Lawrance (KL) was used for OA radiological staging. FCT of painful knee was measured using ultrasonography. These variables were compared between those with and without NP.

A total of 7,8% patients were classified as having likely NP and %18.9 patients were classified as having possible NP. Literacy was higher ($p=0.03$) in patients without NA. A positive correlation ($p=0.032$) was found between NP and body mass index (BMI). Those with NP were found to have thinner medial FCT ($p=0.035$) but higher VAS mean ($p=0.002$), VAS most severe ($p<0.001$), BDI ($p<0.001$) and WOMAC ($p<0.001$). A negative correlation was found between the NP and all sub parameters of SF-36 ($p<0.001$). There was a negative correlation between radiographic K-L grading and ultrasonographic FCT ($p<0,001$), also patients with thicker FCT had lower scores in WOMAC and higher scores in SF-36.

This study demonstrated that some of the knee OA patients had a NP component as the underlying cause of knee pain. Patients with NP had increased severity of pain, worse functional status and quality of life, higher depressive mood and thinner femoral cartilage thickness.

Key words: Knee osteoarthritis, Neuropathic Pain, Femur cartilage thickness, Radiological stage, Related Factors.

GİRİŞ

Osteoartrit (OA), genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen, eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalık süreci kıkırdak dejenerasyonu ile başlar, yumuşak doku, subkondral kemik ve sinovyum enflamasyonu ile devam eder ve eklem boşluğunda daralmaya ve geri dönüşümsüz eklem yıkımına yol açar (2). OA, en sık rastlanan eklem hastalığıdır ve yaşın ilerlemesiyle gelişen yeti yitiminin en önemli nedenlerindedir (3). Diz osteoartritli (OA) hastalarda ağrı en belirgin semptomdur ve fonksiyon kaybıyla ilişkilidir (4). OA' da periferik ve santral sinir sistemi ağrı yollarında anormal uyarılabilirlik olduğu düşünülmektedir (5). Diz OA' lı hastalarda nosiseptif ağrı primer olarak sorumlu tutulsa da santral sensitizasyon da kronik ağrıya katkı sağlamaktadır (6). Hayvan çalışmalarında subkondral kemik yapısının duyuşal sinir liflerinden zengin olduğu tespit edilmiş ve bu bölgenin yıkımının nöropatik ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (7).

Osteoartritli hastalarda hastalık semptomları ile radyolojik eklem hasarının ciddiyeti arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır (8). Bu nedenle OA' lı hastalarda ağrı oluşumunda nosiseptif mekanizmalar dışında başka mekanizmaların da rol oynayabileceği düşünülmüştür (2).

Diz OA' da nöropatik ağrı prevalansını araştıran ilk çalışma 2011 yılında Hochman ve ark.' ları (9) tarafından diz OA' lı 171 hasta ile yapılmıştır. Çalışmada; painDETECT skalasına göre nöropatik ağrı oranı %28 olarak bulunmuştur. Ohtori ve ark.' larının (10), diz OA tanısı olan 92 hasta ile yaptığı çalışmada PainDETECT skalasına göre hastaların %5,4'ünde kesin, %15,2' sinde olası nöropatik ağrı bulunmuştur. Pang ve ark.' ları (11) yaşam kalitesindeki bozulmanın radyolojik hasar ve diğer eklem semptomlarına kıyasla ağrı düzeyiyle daha çok bağlantılı olduğunu bulmuştur. Nosiseptif ağrıya nöropatik ağrının eşlik etmesi; ruh hali, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açmaktadır. Meyer-Rosberg ve ark.' ları (12) kronik nöropatik ağrılı hastalarda yaşam kalitesinin kötüleştiğini bulmuşlardır. Valdes

ve ark.' ları (13) da OA' lı hastalarda nöropatik ağrı varlığının yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını bulmuştur.

Kas iskelet sistemi ultrasonografisi (USG) kolay uygulanabilir, güvenilir, ucuz, hızlı, tekrarlanabilir olması, dinamik görüntülemeye olanak sağlaması ve radyasyon içermemesi gibi özellikleri ile son zamanlarda pratikte giderek artan öneme sahip bir tanı yöntemidir. USG ile yumuşak doku değişikliklerini, eklem kıkırdağını değerlendirmek mümkündür (14). Diz eklem kıkırdak kalınlığını ölçmede ve eklemdaki yüzey değişikliklerini belirlemede 25 yıl önce kullanılmaya başlandığı gözlenmiş (15). Diz ağırlı hastalarda femoral kıkırdağın ultrasonografik olarak değerlendirildiği bir çalışmada, ultrasonun kıkırdak anormalliklerini belirlemede yararlı ve diğer görüntüleme yöntemlerine göre kullanışlı olduğu belirtilmiş (16). Diz OA' da femoral kıkırdak kalınlığının değerlendirildiği bir çalışmada erken radyografik diz OA' da femoral kıkırdak, osteoartritin radyografik bulguları olmayan kontralateral dize göre daha kalın saptanmış (17). Bu konuda yapılan başka bir çalışmada ise diz osteoartritinde eklem aralığında daralma olan hastalarda femoral kıkırdak kalınlık kaybı eklem aralığında daralma olmayanlara göre daha fazla bulunmuş (18). Radyografik evre ile femoral kıkırdak kalınlığı arasında ilişki mevcuttur.

Nöropatik ağrı ile femoral kıkırdak kalınlığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada; nöropatik ağrısı olanlarda ve olmayanlarda femoral kıkırdak kalınlığında anlamlı farklılık görülmemiştir (19).

Çalışmamızın primer amacı, diz OA'sı olan hastalarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemek ve nöropatik ağrı ile femoral kıkırdak kalınlığı, yaşam kalitesi, fonksiyonel durum ve depresyon arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Sekonder amacı ise femoral kıkırdak kalınlığı ile evre arasındaki ilişkiyi ve femoral kıkırdak kalınlığının fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

A.Osteoartrit

Osteoartrit, farklı etiyolojilerin sebep olduğu ortak klinik, morfolojik ve radyolojik bulguların eşlik ettiği bir organ olarak kabul edilen eklem tüm dokularının etkilendiği bir hastalıktır. OA, aynı zamanda en yaygın disabilite sebebi hastalıklardan biridir. Dünya çapında 60 yaş üstü erkeklerin %9,6' sında ve kadınların %18 'inde semptomatik OA bulunmaktadır (20).

A.1.Osteoartrit Etyopatogenezi

Hasarla ilişkili moleküler paternler (DAMP), immünolojik açıdan aktif olan farklı yapılarıdaki endojen moleküllerdir, genellikle hücresel stres, inflamasyon ve nekrotik hücre ölümü gibi doku hasarı sonrası pasif olarak ya da travmadan sonra uyarana yanıt olarak salınırlar. OA' da kondrosit hasarını takiben katabolik süreçte rolü olan çok sayıda DAMP salınır. Son yıllardaki gelişmeler sonrası ekstraselüler matriks (ESM) komponentleri, plazma proteinleri, hücre içi alarminler ve kristal formasyonu ile ilişkili DAMP' ların OA patogenezinde önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. Kondrosit ve kıkırdak hasarı sonucu salgılanan DAMP' lar, gelişmiş glikasyon son ürünleri (advanced glycation end products; RAGE), toll-benzeri reseptörler (toll-like receptors; TLR), nükleer faktör-kappa B (NF-κB) ve mitojenle uyarılan protein kinaz (MAPK) gibi hücreler arası sinyal yolaklarını aktive ederek katabolik proteazların ve inflamasyon ile ilişkili genlerin ekspresyonunu indüklerler. Bu süreç sonunda metalloproteazlar (MMP) ve makrofajlar aktive olarak ESM ve kıkırdak hasarına ve kondrosit apoptozisine neden olurlar (21-23).

OA etyopatogenezinde rolü olan başlıca DAMP molekülleri:

A.1.1.Ekstraselüler Matriks Komponentleri

ESM fragmanlarından düşük moleküler ağırlıklı hyaluronan, tenascin C, fibronektin, biglikan ve agregana bağlanması ile inflamasyon tetiklenmektedir (24). Fibronektin; tümör nekrozis faktör-alfa (TNFα) ve

interlökin 1-beta (IL-1 β) başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinleri, MMP-1 ve MMP-3'ü aktive ederek kıkırdak hasarının ilerlemesine katkıda bulunur (25).

A.1.2.Plazma Proteinleri

Osteoartritte doku hasarı ve inflamasyon, vasküler permeabiliteyi arttırarak sinovyal sıvıda plazma proteinlerinin yüksek seviyede bulunmasına yol açar. Plazma proteinleri, proinflamatuvar sitokinleri (TNF α , IL-6, IL-1 β) ve TLR-4 bağımlı makrofaj üretimini indükleyerek OA patogenezinde rol oynar (23).

A.1.3.İntraselüler Alarminler

Alarminler, OA'da mekanik stres, inflamasyon ya da doku hasarına sekonder subkondral kemik, kıkırdak veya sinovyumdan salınan intraselüler proteinlerdir. Son yıllarda OA patogenezinde öne çıkan high mobility group box 1 protein (HMGB1), S100 protein ailesi alarminler grubunun önemli üyelerindedir (26).

High Mobility Group Box-1 Protein (HMGB-1)

Yapılan çalışmalarda OA' lı hastalarda sinovyal sıvıda HMGB-1 seviyesi yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi ile korelasyonu saptanmıştır (27). OA'lı hastalarda HMGB-1, doku hasarını takiben sinovyal hücreler, kondrositler ve nekrotik kemik hücrelerinden, ya da IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlere yanıt olarak eksprese olmaktadır. Kondrositlerin HMGB-1 ile uyarımı sonucu; proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8), kemokin ve matriksi yıkan enzimlerin (MMP1, MMP3, MMP13) salınımında da belirgin ölçüde artış gözlenir (28). Son dönemlerde yapılan araştırmalarda, HMGB-1' in OA'daki kıkırdak hasarının ciddiyetini değerlendirmek için biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

S100A8 ve S100A9

OA'da kondrositlerin, IL-1 yoluyla uyarılmasını takiben S100A8 ve S100A9 eksprese ettikleri gösterilmiştir ve bu proteinlerin kıkırdak hasarında ve OA progresyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (29). S100A8/9 katabolik etkilerini TLR-4 üzerinden göstermektedir. S100A9 sinovyal dokudan ve makrofajlardan, OA patogenezinde kilit rolü olan proinflamatuvar mediatörlerin (IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α) ve yıkım proteazlarının (MMP1, MMP3 ve MMP9)

salınımını uyarır. S100A8/9 bu katabolik etkilerine ilave olarak ektopik kemik/osteofit formasyonunu da sağlamaktadır (30). Yüksek S100A8 ve S100A9 düzeyleri şiddetli OA gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir.

A.1.4.Kalsiyum Kristalleri

Kalsiyum içeren kristaller ya direkt yolla kondrositi etkileyerek ya da indirekt yolla doğal immün sistemin çeşitli bileşenleri ile etkileşime girerek inflamatuvar süreci tetiklerler (21). Bu süreç sonunda OA patogenezinden sorumlu olan çok sayıda proinflamatuvar sitokin, kemokin ve sinyal yolağı aktive olmaktadır.

A.1.5.İnflamasyon

İnflamatuvar süreç OA başlangıcı ve hastalık progresyonunda önemli rol oynar. Araştırmalar kronik düşük derecede sinovitin patojenik sürecin tamamında etkili olduğuna işaret etmektedir (21).

A.1.6.Doğal İmmün Sistem

İnsan OA sinoviyumundan elde edilen hücre kültürlerinde makrofaj işlev ve sayısı azaltıldığında kıkırdak hasarında rolü olan sitokinlerin salınmasında ve matriks yıkıcı enzim aktivasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (31).

A.1.7.Proinflamatuvar Sitokinler

OA' lı hastalarda, tutulumun olduğu eklemlerde mononükleer hücrelerden ve otokrin olarak kondrositlerden IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α , interferon gamma indüklenmiş monokin (MIG), makrofaj kemotaktik protein (MCP) -1, interferon kaynaklı protein (IP) -10 başta olmak üzere çeşitli proinflamatuvar sitokinler sentezlenmektedir (23). Bu mediatörlerin OA gelişim mekanizmasındaki temel rolü kıkırdak homeostazında kritik rolü olan anabolik süreçlerin inhibe edilmesi, katabolik süreçlerin ise indüklenmesidir.

A.1.8.Adipokinler

Son zamanlarda, obezitenin getirmiş olduğu biyomekanik yüklenmenin yanı sıra adipoz doku tarafından salgılanan adipokinlerin, OA etiopatogenezinde kritik rolü olduğunu gösteren araştırmalar yapılmıştır (32). Diz ekleminde infrapatellar yağ yastığının, önemli leptin kaynaklarından biri

olup, diğer proinflatuar sitokinlerle ile birlikte proteolitik enzimleri indükleyerek katabolik süreçte önemli rol oynadığı bildirilmiştir (33).

A.1.9.Prostaglandinler ve Lökotrienler

COX-2'nin aşırı ekspresyonu; IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin salınımını indüklemektedir. OA'lı hastalarda, kıkırdakta PGE-2 seviyesinin yüksek olduğu ve PGE-2'nin proteoglikan sentezini inhibe ettiği ve matriks yıkımını arttırdığı gösterilmiştir (34). LTB₄'ün güçlü bir lökosit kemotaksisi rolüne ek olarak insan OA sinovyal örneklerinde TNF- α ve IL-1 β üretimini uyardığı gösterilmiştir (35).

A.1.10.Proteazlar

Proteazlar, OA patogenezinde anormal mekanik yüklenme ya da inflammatuar süreç ile aktive olan ve katabolik süreçte primer rol oynayan başlıca mediatörlerdir. OA patogenezinde rolü olduğu düşünülen proteinazlar dört başlıkta sınıflandırılabilir:

- MMP' ler (kollajenaz, stromelisin, jelatinaz),
- Sistein proteinazlar (katepsin K, kalpain, kaspaz),
- Serin proteazlar [membran-tip serin proteinaz 1 (MT-SP1); aktive protein C (APC); high temperature requirement A (HtrA); fibroblast aktivasyon proteini α (FAP α); kompleman 1s]
- Agreganazlar (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) (36).

MMP-13, OA'da kıkırdak yıkımından sorumlu olan ana kollajenazdır. OA'nın erken evrelerinde MMP-13 ekspresyonundaki artışın katabolik süreci başlattığı üzerinde durulmaktadır. MMP-3 ve MMP-13, ESM' nin ana komponentleri olan tip II kollajen ve agreganın yıkımından sorumludurlar (37).

A.1.11.Serbest Oksijen Radikalleri/Oksidatif Stres

OA progresyonunda serbest radikal aracılı oksijen hasarı önemli yer tutmaktadır. Reaktif oksijen bileşikleri OA' lı eklemde sinovyal inflamasyonu, kıkırdak yıkımını, subkondral kemik ve mitokondriyal disfonksiyonunu, kondrosit apoptozisini arttırırken, ESM sentezini azaltarak kondrosit üzerinde düzenleyici bir aktivasyona sahiptir.

A.1.12.Biyomekanik Faktörler

Dinamik yüklenme agregan yapımını uyararak kondrosit üzerine anabolik etki gösterirken, statik veya aşırı yüklenme kıkırdakta anabolik ve katabolik homeostazı katabolizma lehine değiştirmektedir. Çalışmalarda anormal mekanik yüklenmenin OA başlangıcı ve progresyonunda önemli rol üstlendiği belirtilmiştir (38). Aşırı mekanik yüklenme, kondrosit yüzeyindeki mekanoreseptörleri tetikler ve bunu takiben hücre içi sinyal yolları (MAPK, NF-κB) aracılığı ile proinflatuar ve katabolik mediatörlerin salınımı artar (38).

A.2.Patogenez

Osteoartrit, eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimiyle gelişen bir hastalıktır. Osteoartritin tüm eklem yapılarını tutan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (subkondral kemik, eklem kapsülü, sinovyum, menisküs, tendonlar, ligamentler). Eklem kıkırdak kaybının ise primer değişim olduğu düşünülmektedir. Hücresel değişiklikler ve biyomekanik stres sonucu subkondral kemik remodellingi, osteofit formasyonu, sinoviyum değişikliği, eklem kapsülü, ligaman hasarı gibi çeşitli sekonder değişimler de meydana gelmektedir (32). OA etyopatogenezini açıklayan teoriler iki önemli grupta toplanır. Birinde eklem kıkırdağı anormaldir ve eklem normal yüklenilse bile kıkırdak matriksinde zorlanma meydana gelir ve erkenden OA gelişir. Diğerinde ise eklem kıkırdağı sağlıklıdır. Tekrarlayan travmalar, mekanik zorlanmalar ya direk olarak matriksi etkileyerek kollajen ağını bozar, kıkırdak hasarı yapar ya da kondrositlerin yaralanması sonucu açığa çıkan degrade edici enzimler matrikste enzimatik yıkıma yol açar ve kıkırdak hasarı oluşur (39).

A.2.1.Kıkırdak Yıkımı

Eklem fonksiyonlarında önemli rolü olan eklem kıkırdağı, mekanik yükün eklem yüzeylerine eşit olarak dağıtılmasını ve sürtünmenin azaltılmasını sağlar. OA' da birçok eklem yapısı tutulmakla birlikte esas olarak hasarlı kıkırdaktaki tamir sürecindeki bozulma önemlidir. Eklem kıkırdağının yüzeyel tabakasında ortaya çıkan lokalize fibrilasyon ve ayrılmalar OA' nın gözle görülebilen en erken belirtisidir. Histolojik olarak kıkırdak yüzeyi fibriller

görünüm alırken, yüzeysel zona sınırlı çatlaklar oluşur. Tablo ilerledikçe çatlaklar derinleşerek kıkırdağın orta zonlarına doğru ilerler. Hastalık ilerledikçe eklem kıkırdağında kopmalar oluşur ve subkondral kemik açığa çıkar. Yeni kemik yapımınının göstergesi olarak marjinal osteofitler oluşur (40). Kıkırdak hasarı döneminde kıkırdağın su içeriği artar, matriks şişer, tip II kollajen liflerin çapında azalmayla normal sıkı örgü gevşer ve kollajen ağı zayıflar. Hastalık ilerledikçe ekstraselüler matrikste tip I kollajen konsantrasyonu artar ve göreceli olarak proteoglikan konsantrasyonu azalır (41). Proteoglikan kaybı ilerledikçe başlangıçta artmış olan su içeriği de azalarak, normalin altına düşer. Alkalen fosfataz aktivitesi, pirofosfat ve kalsiyum kristalleri kıkırdakta artar. OA' lı eklem kıkırdağındaki ana kollojen tip II kollojendir fakat kollojen liflerinin boyu normale göre kısalır, lif çapı azalır ve sıkı örgü yapıları gevşer. Bu durum kıkırdağın mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine neden olur. Osteofitlerde Tip I kollojen miktarı artmıştır (42). OA'da kondrositlerin ekstrasellüler matriks bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengeyi sağlama görevi bozulmuştur. OA' da kondrositler tarafından üretilen matriks parçalayıcı enzimlerin sentezinde belirgin artış vardır.

Bu süreçte ilk yıkıcı aktivitenin disintegrinmetalloproteinaz (ADAMTS) ailesinin üyesi olan agrekanazlar tarafından agrekanın parçalanması olduğu bilinmektedir. Agrekanaz aktivitesi ile proteoglikan miktarı azalır ve GAG zincirlerinin boyu kısalır. Yeni sentezlenen proteoglikanlar ekstraselüler matrikste agregatlar şeklinde toplanır ve GAG zinciri daha da kısalır. Geç dönem OA' da keratan sülfat azalırken, kondroitin-4 sülfat/kondroitin-6 sülfat oranı artar. Kollajen ve proteoglikan parçalanması sonucu ortaya çıkan moleküller, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Osteoartritte en temel proinflamatuvar sitokinler; IL-1 β ve TNF- α ' dır. Bu sitokinler; kollojen ve proteoglikan sentezini azaltır, yıkım enzimlerinin ve inflamatuvar mediatörlerin yapımını indükler (43).

IL-1 α , Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ederek OA kıkırdağında sklerostin (SOST) tarafından inhibe edilen kıkırdak dejenerasyonunu artırır. Wnt/ β -kateninin, kıkırdak matrisindeki bozunmayı kolaylaştıran transkripsiyon

faktörü 2 (RUNX-2), MMP-13, ADAMTS-4 ve ADAMTS-5 gibi OA patogenezinde yer alan çeşitli faktörlerin ekspresyon düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (44). TNF- α ise OA'da kollojen ve agrekan sentezini baskılayarak doku yıkımına neden olur ayrıca IL-1 yapımının en önemli arttırıcı faktörüdür (42).

A.2.2.Sinoviyal İnflamasyon

OA' nın erken ve geç dönemlerinde sık görülen sinoviyal inflamasyonun, kıkırdak kaybının şiddet ve progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha sık olarak kıkırdak ve kemik hasarı komşuluğundaki bölgelerde görülür. Aktifleşen sinoviyum, proteaz ve sitokinleri salgılayarak kıkırdak harabiyetini artırır. Kıkırdak yıkım ürünleri sinovyal hücrelerden kollajenaz ve diğer hidrolitik enzimlerin salınmasını uyararak sinovyal membranda vasküler hiperplaziye yol açar (45).

A.2.3.Subkondral Kemik Değişiklikleri

Subkondral kemikteki değişikliklerin kıkırdak yıkımına mı bağlı olduğu veya kıkırdak yıkımından önce mi geliştiği bilinmemektedir. Subkondral kemikteki değişiklikler, kemik rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumu ile karakterize hücresel düzeyde remodelling sonucu oluşur. OA' da subkondral kemik kalınlığında erken dönemde azalma, geç dönemde ise progresif artış, eklem kenarlarında osteofit oluşumu, subkondral kemik kisti oluşumu ve trabeküler kemik yapısında değişiklikler görülür. OA'da erken dönemde hücresel sinyaller, vasküler invazyon ve kemik kıkırdak etkileşimlerinin artan kemik yeniden şekillenmesinde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Kondrosit hasarı sonucu osteositlerde nükleer faktör κ -B ligandının reseptör aktivatör (RANKL) salınımı artar ayrıca osteoprotegrin sentezi azalır. Bunun sonucunda OA'nın erken evrelerinde subkondral kemik rezorpsiyonunda artış gözlenir (46). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde subkondral ossifikasyon yoluyla osteofit oluşumu ve subkondral skleroz görülür. Doku büyüme faktörü- β 'nin (TGF- β) osteofitlerde miktarının arttığı ve osteofit oluşumunu indüklediği gözlenmiştir (47).

A.3.Risk Faktörleri

Yaş: Yaşlanmanın eklemler üzerine etkileri çok net olmamakla birlikte, yaşlı kartilajındaki oksidatif hasar, kondrosit disfonksiyonu, hasar birikimi gibi değişikliklerin basit travmalarla kolaylıkla harabiyete neden olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Cinsiyet: Kadınlarda diz ve el OA prevalansı erkeklere göre daha yüksektir ve özellikle perimenopozal dönemde insidansında artış olur (48). Buna karşın semptomatik kalça OA' sını erkeklerde daha sık görülür.

Östrojen: Yaş ve cinsiyet ile ilgili OA riski artışında, postmenapozal hormon yetersizliğinin rolü vardır (49).

Genetik: Genetik faktörlerin; el ve kalça OA'sında %60, diz OA'sında ise %40 oranında rol oynadığı düşünülmektedir (50).

İrk/Etnisite: Farklı etnik gruplar ve ırklarda OA prevalansı değişik oranlarda bildirilmiştir.

Konjenital/Gelişimsel Anomaliler: Konjenital subluksasyon, Legg-Calve-Perthes hastalığı, kapital femoral epifiz kayması gibi konjenital veya gelişimsel anomaliler ilerleyen yıllarda kalça artrozu gelişimi ile ilişkili olabilirler.

Kemik yoğunluğu: Kemik yapısının özellikleri OA'ya yatkınlığı etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada yüksek KMY değerleri OA insidansında artış ile ilişkili bulunmakla birlikte OA progresyonu ile ilişkili bulunmamıştır (51). Başka bir çalışmada düşük KMY, mevcut OA'nın etkileri olabilecek kalça eklem aralığı daralması ile ilişkili bulunmuştur (52).

Beslenme: Diyet konusundaki çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan kadınlarda diz OA progresyonunun daha kötü olduğu saptanmış; fakat başka bir çalışmada D vitamininin diz OA gelişiminde koruyucu etkisi olduğunu gösteren bir kanıt bulunamamıştır (53). OA' da antioksidan vitaminler de rol oynayabilir. Düşük C vitamini alımı, diz OA progresyonu riskinin artışı ile ilişkilidir (54). Benzer şekilde, yüksek C vitamini alımının radyografik diz OA'sının progresyonunu üç kat azalttığı ve aynı zamanda diz ağrısı gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (55).

Obezite: Obezite ve diz OA'sı riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, BKİ'de her 5 birimlik artışın diz OA'sı riskini %35 artırdığı, bu ilişkinin kadınlarda erkeklerden anlamlı şekilde daha güçlü olduğu gösterilmiştir (56). Framingham Çalışması'nda, 5 kg vermenin diz OA'sı gelişme riskini %50 azalttığı ifade edilmektedir (57). Obezite, el OA'sı ile de ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, obezitenin, biyomekanik etkisine ilave olarak metabolik ve inflamatuvar nedenlerle OA riskini artırdığı düşünülmektedir (58). Adipoz doku sitokin, kemokin ve pek çok mediyatörün ana kaynağıdır ve OA patogeneğinde önemli yer tutmaktadır (59). Kalça OA' sını ve vücut ağırlığı arasındaki ilişki ise el ya da diz OA' sını ile olan ilişkidir ve anlamlı değildir (60).

Meslek: Araştırmalar, çömelerek çalışanlarda diz OA' sını gelişme riskinin iki kat daha sık olduğunu göstermiştir (61). Kalça OA'sını ise uzun süreli ayakta durma ve kaldırma ile ilişkili iken, el OA' sını el becerisine ihtiyaç duyan mesleklerde daha siktir. Çiftçilerde kalça OA riski artmıştır (62). Tekrarlayan kavrama hareketleri yapanlarda (örneğin; pamuk işçileri, tekstil işçileri, dikiş dikenler) DIF OA' sını, kuvvetli kavrama yapanlarda ise MKF eklem OA' sını daha sık görülmektedir (63).

Travma ve Eklem Yapısal Özellikleri: Travma, OA'nın patogeneğinde en iyi bilinen etiyolojik faktördür. Aşırı yüklenme direkt kartilajda hasar oluşturur ya da tekrarlayan yüklenmeler yükün karşılandığı bölgenin hemen periferinde fokal şişme ile harabiyete neden olur. Travma ya da yükün yönü, şiddeti, süresi harabiyet derecesini belirler. Diz, en sık yaralanan eklemlerden biridir. Dizde travmaya bağlı yaralanmalar OA gelişiminde önemli bir risk faktörüdür.

Fiziksel Aktivite/Spor: Eklemi zorlayan, zedeleyen yarış sporlarının diz OA riskini artırdığı gösterilmiştir. Hobi olarak yapılan sporlarda böyle bir risk tesbit edilememiştir. Sedanter yaşayanlarla karşılaştırıldığında zaman amatör olarak düzenli yapılan koşu, bisiklet, tenis gibi sporların kalça ve diz OA riskini azalttığı gösterilmiştir (64).

Kas güçsüzlüğü: Diz OA' sını için hem risk faktörü hem de progresyona katkıda bulunan bir faktördür (65). Semptomatik diz OA' lı hastalarda

kuadriseps kas zayıflığı görülmektedir. Bunun nedeninin, kullanmamaya bağlı atrofi ve kas kontraksiyonunda artrojenik bir inhibisyon olduğu düşünülmektedir. Kuadriseps kas güçsüzlüğü diz OA' sı için risk faktörüdür.

Anormal Dizilim: Dizin mekanik dizilimi, eklem yüzlerindeki yük dağılımını etkiler. Normal dizilimde, ağırlığın yaklaşık %60-70'i medial kompartmandan iletilir (65). Varus diziliminde eklem medial, valgus diziliminde ise lateral bölümü daha fazla yüke maruz kalır. Çalışmalarda, varus dizilimi olanlarda OA gelişme riski ve OA progresyonu yüksek ve anlamlı bulunmuştur (66).

Sigara: OA'da sigaranın rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Çin'de yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde diz OA'sına bağlı total diz replasmanı oranı daha az bildirilmiştir (67). Nikotinin kondrosit proliferasyonunu ve kollajen sentezini artırabileceği yönünde bazı çalışmalar vardır (68).

A.4.Osteoartritin Sınıflandırılması

Osteoartrit; yerine, tipine ya da etiyolojiye göre değişik şekillerde sınıflandırılabilir. En kapsamlı sınıflandırma, 1986 yılında Amerikan Romatizma Derneği [American College of Rheumatology (ACR)] tarafından yapılmıştır (69). Bu sınıflandırmada OA, idiyopatik ve sekonder olarak iki ana gruba ayrılmıştır. İdiyopatik OA, lokalize ve jeneralize olarak ayrılır, primer OA olarak da adlandırılır, en sık görülen tipidir. Sekonder OA' da ise altta yatan bir neden vardır, ancak patolojik olarak primer OA ile ayrımı yapılamaz.

A.5.Diz Osteoartriti Prevalansı

Diz OA, en sık görülen artrit türüdür ve yaşam beklentisi ve obezite arttıkça prevalansı artmaya devam etmektedir. Genellikle bilateral tutulum görülür ve kadınlar 1,5-4 kat daha sık etkilenir (65). Radyolojik veya klinik diz OA tanımlamasına göre prevalans değişmektedir. Hollanda Halk Sağlığı Enstitüsü tarafından yapılan bir çalışmada, diz OA' sının prevalansı 55 yaş üstü erkeklerde %15,6, kadınlarda ise %30,5 olarak bulunmuştur (65,70). "Framingham Osteoartrit Çalışması"nda, radyografik olarak erişkinlerin %19'unda diz OA saptanmıştır, ortalama diz OA radyolojik değişiklikleri

prevalansı %33 olarak belirlenirken kadınlarda (%34) erkeklerden (%31) biraz daha yüksek orandadır; semptomatik diz OA prevalansı %9,5, kadınlarda %11,4, erkeklerde %6,8 olarak hesaplanmıştır (71). İsveç'te, 56-84 yaş arasındaki kişilerde radyografik ve semptomatik diz OA prevalansları sırayla %25,4 ve %15,4 olarak bildirilmiştir (72). Türkiye genelinde diz OA'sı ile ilgili yapılmış prevalans çalışması yoktur. Antalya merkezde yapılan bir çalışmada, 50 yaş üstü kişilerde semptomatik diz OA prevalansı %14,8 (kadınlarda %22,5, erkeklerde ise %8) olarak bildirilmiştir (73). Trakya bölgesi Havsa ilçemizde 50 yaş üzeri kişilerde diz OA sıklığı %5,35 (erkek %1,91 ve kadın %8,48) olarak bildirilmiştir (74).

A.6.Tanı

En yaygın olarak Amerikan Romatoloji Cemiyeti (American College of Rheumatology, ACR) tarafından geliştirilen kriterler kullanılmaktadır (61).

Tablo-1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Diz Osteoartriti Tanı Kriterleri

Diz OA için ACR Klinik Tanı Kriterleri
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
4. Yaş ≥ 38
5. Fizik muayenede diz ekleminde kemik genişlemesi
OA tanısı için; 1, 2, 3, 4 veya 1, 2, 5 veya 1, 4, 5 kriterlerinin varlığı gereklidir

Diz OA için ACR Klinik, Radyolojik ve laboratuvar Tanı Kriterleri
1. Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2. Eklem kenarlarında radyografik osteofitler
3. OA için tipik sinovyal sıvı analizi
4. Yaş ≥40
5. Dizde ≤ 30 dakika süreli sabah tutukluğu
6. Aktif eklem hareketinde krepitasyon
OA tanısı için; 1, 2 veya 1, 3, 5, 6 veya 1, 4, 5, 6 kriterlerinin varlığı gereklidir

A.7. Osteoartritte Klinik Bulgular

A.7.1. Yakınmalar

Ağrı: Ağrı, kronik seyirlidir. Mekanik özellikler gösterir, eklem kullanımını sırasında yüklenme ile ortaya çıkar veya var olan ağrı artar. İstirahat

ve gece ağrısı ise daha az sıklıkta görülür ve genellikle hastalığın ileri dönemlerine ait bir klinik gösterge olarak kabul edilir.

Tutukluk: OA' lı hastalar, kısa süreli sabah tutukluğu ve/veya gün içinde bir süre hareketsiz kaldıktan sonra harekete başlarken eklemlerinde tutukluk tanımlarlar. OA' da sabah tutukluğu süresi genellikle 30 dk' dan kısadır.

Hareket kısıtlılığı: Hareket genişliğinin azalmasına ağrı, eklem kapsülünün kalınlaşması ve esnekliğini yitirmesi, eklem kenarlarında oluşan osteofitler ve kemiklerin genişlemesi gibi etmenler neden olabilmektedir.

Günlük iş ve uğraşlarda kısıtlanma: Özellikle diz ve kalça gibi alt ekstremitte eklemlerinin tutulumunda; oturup-kalkmak, yürümek, merdiven inip-çıkma gibi hareketler ağırlı olduğu için yavaşlayabilir ve hasta bunları yapmaktan kaçınabilir.

Şekil bozukluğu: OA sürecinde eklemi meydana getiren kemiklerin genişlemesi, ellerde proksimal interfalangeal (PİF) veya distal interfalangeal (DİF) eklemlerde oluşan nodüller, subluksasyonlar, dizlerin varus veya valgus yönünde açılması gibi değişiklikler oluşabilir.

Eklemde "ses" gelmesi: OA' lı hastalar, hareket esnasında, tutulan eklemlerinde "gıcırdama" veya "sürtünme" sesi hissettiklerini veya "kütleme, çatlama" şeklinde kulakla duyulabilen bir ses geldiğini tanımlarlar.

Eklem boşalması hissi: OA' lı hastalar, özellikle diz eklemlerinde, üstüne basarken eklem boşalacakmış hissine kapıldıkları için güvenli basamadıklarından yakınır. Bu durum, eklem çevresindeki kasların ağrıya bağlı refleks inhibisyonu veya güç kaybını gösterebilir ve özellikle yaşlı hastalarda düşmeye neden olabilir.

Güçsüzlük: Hastalar eklemlerinin gücü olmadığından, tutulan eklem göre kavrama veya basma gibi eylemlerde zorluk çektiklerinden yakınır.

A.7.2.Bulgular

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

Şişlik: Tutulan eklem, kemik genişlemesine bağlı kabalaşma veya OA tablosuna eşlik eden hafif sinoviyal inflamasyona bağlı olarak şiş olabilir. DİF

eklemlerde Heberden ve PİF eklemlerde Bouchard nodülleri oluşmasına bağlı şişlik gelişebilir.

Krepitasyon: OA' nın en özgül bulgularından biridir. Eklem hareketi sırasında, el altında "karda yürürken hissedilen gıcırta sesi"ne benzer bir his alınır. Bu bulgu, en belirgin olarak patellofemoral eklemde saptanır ve eklem yüzlerinin düzensizleşmesi ve hareketin bozulmasına bağlanır. Kalça ve diz eklemlerinde, hareket sırasında "çatlama sesi" şeklinde bir ses duyulabilir.

Deformite: Eklemde meydana gelen yapısal değişikliklere bağlı olarak eklem şekli bozulabilir. Elin PİF ve DİF eklemlerinde nodül oluşumları ve DİF eklemlerde subluksasyon, karpometakarpal eklem genişlemesine bağlı kareleşme, dizlerde mediyal tibiofemoral eklem aralığının daralmasına bağlı olarak varus şeklinde açılma, kalça tutulumuna bağlı bacak boyunda kısalma gibi şekil bozuklukları gelişebilir.

İnstabilite: Eklem yüzeylerinin ve çevre yumuşak dokuların yapısının bozulması ve gevşemesi nedeni ile ayrıca yaşlı hastalarda stabilitenin dinamik unsurları olan kas yapılarının zayıflaması ve propriosepsiyon duyusunun kaybı sonucu eklemlerde çeşitli yönlerde instabilite saptanabilir.

Hareket kısıtlılığı: Eklem yüzeylerinin bozulması, şişlik, yumuşak dokuların esnekliğini kaybetmesi gibi nedenlerle eklem hareket genişliğinde kayıp saptanabilir.

İşlev bozukluğu/kaybı: Ağrı, hareketin kısıtlanması, tutukluk, güç kaybı, instabilite gibi nedenlerle eklemlerin işlevleri bozulabilir veya yapılamaz hâle gelebilir. El eklemlerinin tutulumunda kavrama; diz ve kalça eklemleri tutulumunda ise yürüme işlevleri etkilenebilir.

A.8.Laboratuvar

Primer osteoartritli hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan sayımı, idrar tetkiki ve kan biyokimyası normal sınırlar içindedir. Sinovyal sıvıda osteoartrite spesifik bir özellik bulunmamaktadır. Genelde OA sinovyal sıvısı soluk sarı renkli, berrak ve normal vizkositeye sahiptir. Beyaz küre sayısı genellikle mm³' te 1500' den azdır (75). İdrar C-terminal telopeptid (CTX-II) ve

serum kıkırdak oligometrik matriks protein (COMP) kıkırdak yıkımını gösteren en iyi belirteçlerdir.

A.9.Osteoartritte Görüntüleme Yöntemleri

A.9.1. Konvansiyonel Radyografi

Konvansiyonel radyografi, OA' lı eklem görüntülemesinde kullanılan en basit, en ucuz ve en yaygın görüntüleme yöntemidir. Direkt grafi ile eklem aralığında daralma, vakum fenomeni, subkondral skleroz, subkondral kist, osteofit oluşumları, sinovyal osteokondromlar ya da eklem içi serbest fragmanlar/kalsifikasyonlar, deformiteler ve sublüksasyonlar saptanabilir. Eklem içi yapıları (menisküs, ligaman vb.) değerlendirmede, kıkırdak ve sinovyum değerlendirmesinde yetersizdir. Erken evrede morfolojik değişiklikleri yansıtamaması dezavantajıdır. Diz OA'lı hastalarda radyolojik ilerlemeyi değerlendirmek için Kellgren ve Lawrence'ın (K-L) tanımladığı radyolojik evreleme skalası kullanılmaktadır (76).

Tablo-2: Diz OA radyolojik evreleme

Kellgren ve Lawrence Radyolojik Evrelemesi
Evre 0 Normal
Evre 1 Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit
Evre 2 Kesin osteofit, olası eklem aralığı daralması
Evre 3 Orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı
Evre 4 Eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz, subkondral kistler



Şekil-7: Kellgren ve Lawrence Radyolojik Evrelemesi

A.9.2.Ultrasonografi (USG)

Kas iskelet sistem ultrasonografisi, kemik yüzeyler ve yumuşak dokuların (sinir, tendon, kas, ligaman, bursa vb.) yüksek çözünürlüklü görüntülerinin elde edilmesi amacıyla yüksek frekanslı ses dalgalarının (1-20 megahertz) kullanılmasıdır. Kas iskelet sistemini görüntülemeye USG hastalar tarafından kabul gören, ucuz, doğru ve non-invaziv bir yöntemdir. USG sinoviyal hipertrofi, artmış vaskülarizasyon ve etkilenmiş ekleme sinoviyal sıvı varlığını tespit edebilmektedir. Doppler ile birlikte yapıldığında kanlanma paternine bakılarak aktif sinovit yönünden yorum yapılabilir. Pratikte en sık kullanım yeri effüzyon varlığını ve yaklaşık miktarını saptamak, eklem çevresi kistik yapıları (Baker kisti, pes anserinus bursiti vb) değerlendirmektir. Sinovyal sıvıdan örnekleme yapılması durumlarında, kist ya da bursit aspirasyonlarında işleme kılavuzluk amacıyla da kullanılabilir (77). USG ile eklem kıkırdağını değerlendirmek de mümkündür. Eklem kıkırdağı hiperekoik görünümde olan kemik korteksi ile yumuşak dokular arasında, yüksek oranda su içeren homojen anekoik bant şeklinde görünür. OA başlangıcında kıkırdağın ultrasonografik görünümü, yüzeydeki fibrilasyona bağlı keskin kontur kaybı ve kıkırdak matriksinin ekojenitesindeki değişikliklerle karakterizedir. Derin fissür veya yarıklar artmış ekojeniteye neden olur. Daha sonraki aşamalarda, kıkırdak tabakasının asimetrik daralması ve dejenerasyonun ilerlemesine bağlı kıkırdak kalınlığında azalma görülür (78). Çeşitli çalışmalarda femoral kıkırdak kalınlığının USG ile gözlem içi ve gözlemciler arası güvenilirlik ile ölçülebileceği gösterilmiştir (79). Kas iskelet sistemi görüntülemeye USG kullanımının başlıca avantaj ve dezavantajları Tablo-3' te belirtilmiştir (80).

Tablo-3: USG'nin avantaj ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
<ul style="list-style-type: none">• Radyasyon riski yoktur• İnvaziv değildir• Güvenlidir, kontrendikasyonu yoktur• Hastalarca iyi tolere edilir• Ucuzdur	<ul style="list-style-type: none">• Kullanıcı bağımlıdır• Uzun süreli eğitim gerektirir• Sınırlı akustik penceresi vardır• Cihaz maliyeti pahalı olabilir.• Bazı anatomik yapıları

<ul style="list-style-type: none">• Kolay erişilebilir• Kısa değerlendirme süresi vardır• Dinamik inceleme olanağı sağlar• Hasta başı uygulama yapılabilir• Bir seansta birçok bölgeyi değerlendirilebilir• Sinoviyal patolojik durumlar için kontrast gerekmez	görüntüleyemez (kemik dokuyu geçemez)
--	--

A.9.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, özellikle kemiksel değişikliklerin görüntülenmesinde ve detaylı cerrahi öncesi planlama yapılmasında gereklidir. BT'nin dezavantajları, düşük yumuşak doku kontrastı ve hastanın iyonizan radyasyona maruz kalmasıdır (81).

A.9.4.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilir. Kemik iliği ödemi, subkondral kistleri, menisküs ve ligaman patolojilerini, sinovit-efüzyonu, eklem çevresi kist ve bursitleri görüntüleme yararlıdır (82).

A.9.5.Sintigrafi

Teknesyum-99m ile yapılan sintigrafilerde tutulan eklem subartiküler bölgesinde kemik fazda aktivite artışı saptanır. Bu olay vasküler reaksiyonu ve osteoblastik aktivite artışını gösterir. Bu değişiklikler tipik radyolojik görüntü gelişmeden yıllar önce saptanabilir (83).

A.10.Osteoartrit Tedavisi

A.10.1.Nonfarmakolojik Tedaviler

- Eğitim
- Yaşam Tarzı Modifikasyonu ve Kilo Verme
- Fiziksel Aktivite ve Egzersiz
- Asistif Araçlar
- Breysler ve Teypleme
- Modaliteler (Sıcak, Infrared ve Terapötik Ultrason)
- Balneoterapi/SPA tedavisi
- TENS ve NMES

- Akupunktur
- Pulse Elektromanyetik Alan Tedavisi
- Tai Chi

A.10.2.Farmakolojik Tedaviler

- Asetaminofen
- Oral Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
- Topikal Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
- Kapsaisin
- Kortikosteroidler (Eklem İçi)
- Glukozamin ve Kondroitin Sülfat
- Diaserin
- Eklem İçi Hiyalüronik Asit Enjeksiyonu
- Eklem İçi Platelet Zengini Plazma Enjeksiyonu
- Opioid Analjezikler
- Duloksetin

A.11.Osteoartritte Ağrı

Ağrının, diğer kronik ağrı tablolarında olduğu gibi yapısal hasara neden olan biyolojik olaylar ile psikolojik ve sosyal etkenlerin karmaşık bir etkileşimi olduğu düşünülmektedir (1,84). Ağrının kaynağı sinoviyum, subkondral kemik, periost, kapsül, tendon ve ligamanlardaki nosiseptif lifler ve mekanoreseptörler olabilir. Diz ve kalça gibi büyük eklemlerde kemik iliği lezyonları nosiseptif lifleri uyararak; sinovit/efüzyon ise eklem içi basıncı artırarak ağrıya neden olabilir (85). Ağrı, kronik seyirlidir. Hastanın ağrıyı algılama düzeyi; psikososyal etkenler ile de yakından ilişkilidir. Hastanın depresyon, endişe, öfke gibi duygu durumları ve ağrı deneyimleri, inanışları, beklentileri ile yaşı, cinsiyeti, sosyoekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, ağrı ile başa çıkma becerileri de ağrı algılanması üzerinde etkili olabilmektedir (86). OA'lı hastaların çoğunluğunu ileri yaş grubu oluşturduğundan, yaşlılığa bağlı nöral ve biyokimyasal değişikliklerin ağrı algılanması üzerindeki etkileri de göz önüne alınmalıdır. Yaşlı hastaların ağrı eşiği yüksek olmakla birlikte şiddetli

ağrıya tahammülleri düşük olabilmekte, ağrının niteliği ve dağılımı beklenenden farklı özellikler gösterebilmektedir (87).

OA' daki ağrı patogeneğinde, hem periferik hem santral sensitizasyonun rolü olduğu düşünülmektedir (88). OA' ya bağlı ağrının mekanizmaları, eklemden gelişen lokal patolojik süreçler; nöronal mekanizmalar ile genetik ve metabolik etmenler gibi genel etmenler olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir (89). OA' nın seyri sırasında eklem dokularında meydana gelen moleküler ve yapısal patolojik değişiklikler eklem nosiseptörleri yoluyla periferik sinir sistemini uyarmaktadır. Eklem nosiseptörleri, çarpma-vurma veya eklem burkulması gibi ağrılı mekanik uyarılara yanıt veren ve normal eklemden ağrılı uyarılara dahi yanıt vermeyen sessiz nosiseptörler olarak bilinir (90). Kıkırdağın sinir ve damar yapılarından yoksun olduğu bilindiğinden, ağrı kaynağı olmadığı düşünülmektedir (91). Diğer yandan subkondral kemik, sinoviyal zar, periost, ligamanlar, kaslar ve eklem kapsülü gibi dokular ağrı liflerinden zengin olduğundan, ağrı kaynağı olabilecekleri kabul edilmektedir (92). Periferde ağrı liflerini uyaran yapısal doku patolojilerinin sinoviyal zarda inflamasyon, subkondral kemikte basınç artışı ve iskemi, ligamanlar ve eklem kapsülünde gerilme, kaslarda spazm, bursit, tendinit gibi bozukluklar olduğu düşünülmektedir (93). İnflamatuar süreçte, reseptörlerin uyarılma eşikleri düştüğünden hafif mekanik uyarılara bile yanıt verir hâle gelmektedirler. OA'da yapısal hasar ile ağrı ilişkisi çok iyi anlaşılabilmiştir. Diz ekleminde yapılan çalışmalarda, radyografik olarak OA bulguları olan ağrılı ve ağrısız hastalarda MRG bulguları karşılaştırılarak ağrıya duyarlı dokulardaki patolojiler aydınlatılmaya çalışılmıştır; ağrı ve subkondral kemik (kemik iliği lezyonları, kemik aşınması) ile sinoviyal inflamasyon (sinovit ve efüzyonlar) arasında belirgin ilişki saptanmıştır (94). Ancak, ağrının temel kaynağının bu sayılan patolojilerden hangisi olduğu henüz çok kesin olarak bilinmemektedir. Radyografik yapısal hasar bulgularının hastada eklem ağrısı gelişme olasılığını artırmakla birlikte hasarın derecesi ile ağrı şiddetinin ilişkili olmayabileceği akılda tutulmalıdır (1,95).

Kronik ağrı süreçlerinde santral sinir sistemi ile ilişkili etmenler rol oynamaktadır. Osteoartrit eklem dokularından kaynaklanan periferik

nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesi santral sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyon ile yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuda, ayrıca bu hasarlı dokuya komşu ve hatta eklem dışındaki normal dokularda da uyarılara yanıt artmakta ve spinal kordun algılama alanı genişlemektedir. Yani, perifer dokulardan gelen uyarılara spinal kord düzeyinde daha çok nöron yanıt verir hâle gelmekte ve somatosensöriyal kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artmaktadır (88). Sonuç olarak ağrı şiddeti artmakta, ağrı alanı genişlemekte ve ağrılı uyarının şiddeti ve süresi (hiperaljezi) uzamaktadır ve ağrılı uyarana yanıtın eşik değeri düşmektedir. Bu nedenle hastalarda yürümek, oturup- kalkmak gibi aslında ağrısız olması gereken mekanik aktiviteler ağrılı (allodini) hâle gelebilmekte, ağrı alanı genişlediğinden eklem dokuları dışındaki dokularda da ağrı (sekonder hiperaljezi) hissedilebilmektedir (89).

B.Nöropatik Ağrı

B.1.Tanım

Nöropatik ağrı; 2011' de IASP (International Association for the Study of Pain) tarafından 'direkt olarak somatosensöriyel sistemin hastalığının veya lezyonunun sonucu oluşan ağrı' olarak tanımlanmıştır. Somatosensöriyel sistem dokunma, basınç, ağrı, sıcaklık, pozisyon, hareket ve titreşimin algılanmasına izin verir. Somatosensöriyel sinirler deri, kas, eklemler ve fasyada bulunmaktadır. Bu sinirler sinyallerin önce spinal korda, en son olarak da beyine giderek işleme uğraması için aracılık eden termoreseptörler, mekanoreseptörler, kemoreseptörler, pruriseptörler ve nosiseptörler içermektedir. Birçok duyuşal süreçte talamik çekirdeklerden alınan sinyaller serebral kortekse iletilmektedir. Somatosensör sinir sisteminin lezyonları veya hastalıkları, duyuşal sinyallerin omuriliğe ve beyne değişerek ve bozuk bir şekilde iletilmesine yol açabilir. Hastalar tipik olarak yanma ve elektrilenme ve ağrısız uyarıyla ağrı hissetme (hafif dokunma gibi) gibi farklı semptomlar yaşarlar; semptomlar devam ettikçe kronikleşme ve analjeziklere daha az cevap verme eğilimindedir. Nöropatik ağrısı olan hastalarda uyku bozuklukları, anksiyete ve depresyon sık ve şiddetlidir ve kronik nöropatik

ağrısı olanlarda, olmayanlara göre yaşam kalitesi daha fazla bozulmuştur (96,97).

Nöropatik ağrı oluşturan çeşitli durumlar; postherpetik nevralji, trigeminal nevralji, ağrılı radikülopati, diyabetik nöropati, HIV enfeksiyonu, lepra, amputasyon, periferik sinir yaralanması ağrısı ve inmeyi (merkezi inme sonrası ağrı şeklinde) içerir. Periferik nöropati veya merkezi sinir hasarı olan tüm hastalarda nöropatik ağrı gelişmez; örneğin, diyabetes mellitus hastaları üzerinde yapılan geniş kapsamlı bir çalışma, klinik nöropatili hastalarda nöropatik ağrı semptomlarının genel prevalansının %21 olduğunu göstermiştir. Ancak, ciddi klinik nöropati olanlarda nöropatik ağrı prevalansı%60' a yükselir (98).

Nöropatik ağrısı olan bazı hastalar orta derecede etkilenirken, bazıları çok şiddetli ağrı yaşar. Ayrıca, hastalarda farmakolojik (tip ve doz açısından) ve farmakolojik olmayan tedavilere yanıtlarda büyük bir değişkenlik görülmektedir. Bu değişkenlikteki önemli neden, kranial sinir sisteminde (KSS) ağrı sinyallerinin modüle edilmesi olabilir. Ağrı sinyali (dorsal boynuz) yükselirken, KSS' e iletilir ve serebral kortekse ulaştığında arttırılabilir veya azaltılabilir. Temporal sumasyon, nöropatik ve nöropatik olmayan ağrıda artar, ancak nöropatik ağrısı olan hastalarda daha yüksek bir artış eğimi görülür (99).

B.2.Epidemiyoloji

Kronik nöropatik ağrı kadınlarda %8 oranındayken, erkeklerde %5.7' dir. Bu vakaların %8.9' u >50 yaş iken, %5.6 sı <50 yaşdır. Japonya' da yapılmış bir çalışmada nöropatik ağrı prevalansı %3,2 olarak bulunmuştur. Lomber ve servikal radikülopatiler muhtemelen kronik nöropatik ağrının en sık nedenidir (100).

B.3.Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı fizyopatolojik mekanizmalar periferik ve santral olmak üzere iki gruba ayrılır. Periferik nöropatik ağrı, yaşlanan küresel nüfus, artan diyabetes mellitus insidansı ve artan kanser oranları ve tüm duyu liflerini

(A β , A δ ve C lifleri) etkileyen kemoterapinin sonucu nedeniyle muhtemelen daha yaygın hale gelecektir.

B.3.1.Periferik Mekanizmalar

B.3.1.a.Aksonlarda Spontan Ektopik Deşarj

Sinir yaralanmalarında afferent aksonun ana hücreden ayrılması, demiyelinizasyonla ileti bloğu oluşmasına da yaralanan sinirde rejenerasyonla gelişen tomurcuklanmalar sonucu spontan ektopik deşarjlar gelişir (101). Ektopik deşarjın nedeni iyon kanallarında sentez veya fonksiyon bozukluğudur.

Nöropati, etkilenen sinirlerdeki iyon kanallarında (sodyum, kalsiyum ve potasyum) değişikliklere neden olur. Örneğin, duyu sinirlerinin spinal kord terminalindeki sodyum kanallarının artmış fonksiyon ve ekspresyonu, artmış eksitabilite, sinyal iletimi ve nörotransmitter salınımına neden olur. Aynı zamanda, normal olarak nöral aktiviteyi modüle eden potasyum kanallarının kaybı da belirgindir. Afferent bir lif, bir yaralanma veya lezyon nedeniyle periferden ayrılırsa, duysal kayıp olur. Bununla birlikte, yaralanma bölgesindeki liflerin kalıntıları ektopik aktivite (örneğin, nöroma C lif afferentleri) oluşturabilir. Kalan bozulmamış lifler aşırı duyarlı, tahriş edici nosiseptörler olarak adlandırılır (102). Sonuç olarak hasta, devam eden ağrı, uyuşma ve artmış ağrı yaşayabilir. Omuriliğe değiştirilerek giren girdiler, artmış kalsiyum kanalı fonksiyonu ile birleştiğinde, nörotransmitter salınımının artmasına ve nosiseptif devredeki uyarılmış sinaptik iletimin artmasına neden olur.

Eritromelalji ve paroksizmal ağrı bozukluğunda sodyum kanallarının kritik rolüne dair kanıtlar mevcuttur. Bu kalıtsal hastalıklar Nav1.7 voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan SCN9A gen mutasyonuna bağlı meydana gelir (103). Mikronörografik kayıtlar, artmış membran uyarsından sonra nosiseptif afferentlerde ektopik aktivitenin devam ettiğini göstermiştir. Bu aktivite, sinir hasarı ile ilgili değildir, altta yatan ağrı kanalopatileri nedeniyle (104). Voltaj kapılı sodyum kanallarına ilave olarak voltaj kapılı potasyum kanallarındaki değişimler de nosiseptif sinirlerdeki membran uyarılabilirliğine katkı sağlar. Sinir hasarı ayrıca TRPV1 gibi çeşitli reseptör proteinlerinin upregülasyonunu da indükler. TRPV1 periferik nosiseptif sonlanımlarda bulunur ve 41°C de

aktifleşir (105). Sinir hasarı sonrası TRPV1 hasarlı sinir liflerinde down-regüle olur fakat hasarlı olmayan C liflerinde up regüle olur (106). Eğer TRPV1 uyarılma eşiği 38°C altına düşerse, normal vücut ısıyla bile indüklenen spontan sinir aktivitesine yol açar (107). Klinik olarak, hastalarda yanıcı ağrı ve sıcak hiperaljezisi meydana gelir. TRPM8' in de TRP ailesinin soğuğa duyarlı reseptörü olduğu bilinmektedir (108,109).

B.3.1.b.Sempatik Efferentlerle Duysal Afferentler Arasında Dorsal Kök Ganglionunda Etkileşim

Periferik sinir yaralanmalarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda alfa adrenoreseptörler oluşur. Rejenere nöronlar ve dorsal kök ganglionundaki (DKG) nöronlar adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale gelir. Böylece sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent birlikteliği) oluşur. Ayrıca sempatik lifler DKG' de hücreler etrafında sinir büyüme faktörü (Nerve Growth Factor NGF) etkisiyle olduğu düşünülen sepet benzeri oluşumlar yapmaktadır. Bu etkileşim ektojik deşarjlara yol açmaktadır (101,110).

B.3.1.c.Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim

Periferik sinir yaralanmalarında glial kılıfların bozulması komşu aksonların birbirlerini uyarabilmesine neden olur. Bu durumda A beta lifleri C liflerini uyarabilir. Bu durum allodini nedenidir (101,111).

B.3.1.d.Periferik Sinirlerde İnflamatuvar, Otoimmün Lezyonlar

Periferik sinirlerde enfeksiyon, inflamasyon ve otoimmün mekanizmalar sonucu nöropatik ağrı gelişebilir (112,113). Periferik sinirde bu süreci başlatan ilk şey fibroblast aktivasyonudur. Sonrasında bölgeye toplanan nötrofil ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokin salınımı olur. Açığa çıkan nitrit oksit ve reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle sinirde eksitabilite artar. Kan-sinir bariyerinin bozulması, miyelin hasarı, immun hücre infiltrasyonunun ve antikor yapımının artması ile inflamatuvar NA gelişir (112). İmmun mekanizmalar ile oluşan NA yaralanan sinirlere karşı antikor gelişmesi ile başlar. Antikorlar gerek kompleman kaskadının aktivasyonu gerekse iyon kanalı fonksiyonlarında meydana getirdikleri değişikliklerle immun nedenli nöropatik ağrı patogenezinde yer alırlar (114).

B.3.1.e. Periferik Nosiseptörlerde Desensitizasyon

Periferik sinir yaralanmaları ya da inflamatuvar lezyonlarda C liflerinden Substans P (SP) ve kalsitonin gen ilişkili peptid ('Calsitonin Gen Related Peptid' CGRP) salınır. Buna bağlı olarak lokal vazodilatasyon ve mast hücrelerinde degranülasyon gelişir. Bu sitokinlerin reseptörleri tekrar uyarılması, allodini nedenlerinden olan nosiseptörlerde uyarılma eşiğinin düşmesi ile sonuçlanır (115).

B.3.2.Santral Mekanizmalar

B.3.2.a.Santral Sensitizasyon

Sinir yaralanması sonucu C liflerinden medulla spinalise devamlı uyarı gönderilir. Primer afferent girdiler sonucu presinaptik SP, glutamat, CGRP, γ amino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterler salgılanır. Postsinaptik membranda glutamatın α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asid (AMPA) reseptörlerine, SP' nin nörokinin reseptörlerine bağlanması ile intrasellüler kalsiyum iyonları salınımı başlar. Kalsiyum iyonları istirahet durumunda magnezyum ile tıkalı olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinin açılmasına neden olur. Hücre içinde biriken kalsiyum iyonları proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit sentetaz aktivasyonuna ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Artan prostoglandinler komşu nöronlarda uyarılma eşiğindedüşmesi ve sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onko-gen, c-fos ve c-jun sensitizasyonun devamından sorumludurlar (101,116,117).

B.3.2.b.Santral Sinaptik Reorganizasyon

Periferik sinir hasarı sonucu, spinal kord dorsal boynuz Lamina II de C lifleri terminallerinde dejenerasyon gelişebilir. Lamina III ve IV'deki geniş çaplı sağlam miyelinli lifler Lamina II'ye tomurcuklanır. Bu şekilde ağrısız uyarılar spinal kordtan itibaren beyin ağrı merkezine iletilir. Spinal kord düzeyindeki bu reorganizasyondan C liflerinden salgılanan nöropeptidler sorumludur (101,116,117).

B.3.2.c.Disinhibisyon

Sinir yaralanması sonucu dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüm ve spinal kord GABA konsantrasyonunda azalma meydana gelir. Bu

durumda segmenter ağrı bozukluğu oluşur. Bu mekanizma sağlam Aβ liflerini uyararak veya desendan ağrı kontrol yollarını uyararak giderilemez (101,116,117).

B.4.Nöropatik Ağrı Nedenleri

B.4.1. Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri

Metabolik nedenler: Diyabet, hipotiroidizm, üremi, karaciğer hastalıkları, alkolizm, çölyak hastalığı

Vitamin eksiklikleri: Vitamin B1, B6, B12 ve diğer

Kanser ve paraneoplastik nedenler

İlaçlar, toksinler

Enfeksiyonlar: Herpes zoster, HIV, Hepatit B, Hepatit C, HTLV-1, Lepra, Lyme hastalığı vs.

Kollajen doku hastalıkları ve vaskülitler: Romatoid artrit, Sjögren hastalığı, Sistemik Lupus Eritomatozis, Sarkoidoz, Poliarteritis Nodosa, Churg Strauss vaskülit, Wegener granülomatozis, Temporal arterit

Diğer: Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu, tuzak nöropatileri, radikülopati, fantom ağrılar, nevraljiler vb.

B.4.2. Santral nöropatik ağrı nedenleri:

Travma: Travmatik beyin hasarı, spinal kordun veya beynin cerrahi sonrası hasarı

İskemi veya hemoraji: İnme sonrası nöropatik ağrı(enfarkt, kanama, arteriovenöz malformasyon)

Santral sinir sistemi hastalıkları: Spinal kordun ya da beynin tümörleri, Multipl Skleroz, Parkinson hastalığı

B.5.Tanı

Nöropatik ağrısı olan her hastada nöropatik ağrıyı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır:

1. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımı olan ağrı: Periferik sinir sistemi innervasyon alanına veya vücudun bir parçasının santral sinir sistemindeki topografik reprezentasyonuna karşılık gelen bir bölgedeki ağrı

2. Periferik veya santral somatosensoryel sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye: Tipik durumun zamansal olarak ilişkilendirilebilmesi dahil, şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrıya eşlik ettiğinin bildirilmesi.

3. Nöroanatomik olarak akla yatkın dağılımın, en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi: Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler, ağrının dağılımına uygun olarak pozitif veya negatif nörolojik belirtilerin mevcudiyetini destekler. Klinik duysal muayene, subklinik anormallikleri de açığa çıkarabilecek laboratuvar ve objektif testlerle de desteklenebilir.

4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonu en az bir doğrulayıcı testle gösterilmesi: Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler, şüphelenilen lezyon veya hastalığın tanısını doğrular. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya neden olan lezyon veya hastalığa yönelik olmalıdır.

Kesin nöropatik ağrı: 4 kriterin birlikte olması

Olası nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriter ile 3. veya 4. kriterden birinin olması

Mümkün nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriterin olması 3. ve 4. kriterlerin olmaması (118).

Standart tanısal yöntem yoktur. Nörolojik muayene yapılmalıdır. NA etyolojisinin saptanması için kan tahlilleri, EMG, sinir ileti hızı ölçümü, kantitatif duysal test (QST), epidermal cilt biyopsisi yapılabilir. Elektrofizyolojik incelemenin normal olması tanıyı ekarte etmez. Küçük lif nöropatisi olan hastada elektrofizyolojik inceleme normaldir. NA' ya yönelik tarama yöntemleri hastaların belirlenmesi açısından uzman hekim kararı ile karşılaştırıldığında % 80 doğruluk oranı göstermiştir.

B.5.1.Nöropatik Ağrı Trama Testleri

Kronik ağrı sendromları için nöropatik ağrı durumlarını veya nöropatik bileşenleri tanımlamak amacıyla çeşitli tarama araçları geliştirilmiştir (119).

1. LANSS Ağrı Skalası (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)
2. pain DETECT
3. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions)

4. IDPain
5. NPS (Neuropathic Pain Scale)
6. Michigan Nöropati Tarama Sorgusu

NA tanısında hastanın öyküsü ve muayenesi en önemli bileşendir. Öyküde ağrının lokalizasyonu, dağılımı, şiddet, niteliği ve süresi belirlenmelidir. Ayrıca NA'ya eşlik eden komorbid durumlar sorgulanmalıdır (120).

B.5.2.Sinir Hasarı İçin Doğrulamaya Testler

Somatosensöriyel yol fonksiyonunu araştırmak için farklı psikofiziksel ve objektif tanısal testler mevcuttur; bunlar arasında başucu değerlendirilmesi ve duysal işaretlerin değerlendirilmesi ile nörofizyolojik teknikler, cilt biyopsisi ve korneal konfokal mikroskopi bulunur. Bunlardan duysal değerlendirme, nörofizyolojik teknikler ve kantitatif duyu testi rutin olarak kullanılır.

B.5.2.a.Duysal İşaretlerin Başucu Değerlendirmesi

Nöropatik ağrı, farklı semptom ve bulguların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar (121). Dokunma, pinprick, basınç, soğuk, ısı, titreşim, temporal sumasyon yatak başında incelenebilir, böylece hasta kesin ve tekrarlanabilir bir uyaran uygulandıktan sonra hissi açıklar (122). Somatosensöriyel fonksiyon kaybını (negatif duyu işaretleri) veya kazancını (pozitif duyu işaretleri) değerlendirmek için cevaplar normal, azalmış veya arttırılmış olarak derecelendirilir. Uyarılmış (pozitif) ağrı tipleri uyarının dinamik veya statik karakterine göre hiperaljezik (normalde daha az ağrılı olarak algılanan bir uyarıcıdan artan ağrı yaşamak) veya allodinik (normal olarak bir ağrı tepkisini tetiklemeyen bir uyarıcıdan ağrı yaşamak) olarak sınıflandırılır.

B.5.2.b.Kantitatif Duysal Test

Kantitatif duysal testler, perifer ve KSS' deki afferent nosiseptif ve nosiseptif olmayan sistemleri test etmek için standartlaştırılmış mekanik ve termal uyaranları kullanır (123). Kantitatif duyu testleri, farklı afferent lif sınıflarının (A β , A δ ve C fiberler) kaybını ve fonksiyon kazancını değerlendirir, bu da diğer yöntemlere göre belirgin bir avantajdır. Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı_nöropatik ağrısı olan hastaların somatosensör fenotiplerini tanımlamaya yardımcı olmak için 13 parametreden oluşan bir kantitatif duysal

testler bataryası önerdi (124). Bu termal ve mekanik testler, soğuk, sıcak, paradoksal ısı duyumları ile dokunma ve titreşim için algılama eşiklerinin belirlenmesini; soğuk ve ısı stimülasyonları, iğne batması ve künt basınç için ağrı eşiklerinin belirlenmesi, allodini ve ağrı sumasyonunun belirlenmesini içerir.

B.5.2.c.Nörofizyolojik Teknikler

Lazer uyarılmış potansiyeller (LEP) yaygın nosiseptif fonksiyonları değerlendirmek için en güvenilir nörofizyolojik araç olarak kabul edilir (122). Lazer stimülasyonları seçici olarak derinin yüzeysel tabakalarındaki Aδ ve C nosiseptörlerini aktive eder (125). Aδ lif aktivasyonu ile ilgili LEP' ler klinik uygulama için standartlaştırılmıştır. Stimülasyona verilen yanıtlar kafa derisinden kaydedilir ve farklı gecikmelere sahip dalga formlarından oluşur. Nosiseptif yol hasarı ile ilişkili hastalıklarda, LEP' ler kaybolabilir, amplitüdü azalabilir veya letensinde gecikme olabilir (126). Nosiseptif uyarılmış potansiyeller arasında, temasla ısı uyarılmış potansiyeller de yaygın olarak nöropatik ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (127).

B.5.2.d.Cilt Biyopsisi

Epidermal innervasyonu değerlendiren cilt biyopsisi, küçük lif nöropatilerini teşhis etmek için en hassas araç olarak kabul edilmektedir (128). Ciltte yaygın miyelinsiz C lif sonlanmaları ve miyelin kılıflarını kaybeden ve miyelinsiz serbest sinir uçları olarak epidermise ulaşan daha az miktarda küçük miyelinli Aδ lifleri olduğu için bu teknik yararlıdır (129). Bununla birlikte, cilt biyopsi verileri ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki halen belirsizdir. Periferik nöropatili 139 hastada yapılan bir çalışma, deri biyopsisi ile değerlendirildiğinde intraepidermal sinir liflerinin kısmi korunmasının provoke ağrı ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (130).

B.5.2.e.Korneal Konfokal Mikroskop

İnvaziv olmayan bir in vivo teknik olarak, korneal konfokal mikroskopi periferik nöropatileri olan hastalarda korneal sinir lifi hasarını (küçük miyelinli Aδ ve miyelinsiz C liflerine) değerlendirmek için kullanılabilir (131,132). Bununla birlikte, bu tekniğin çoğu klinik merkezde yüksek maliyet

ve düşük kullanılabilirlik gibi çeşitli sınırlamaları vardır. Ayrıca, bazı koşulların (kuru göz sendromu ve Sjögren sendromu, göz hastalıkları veya önceki göz ameliyatı gibi) kornea konfokal değişkenlerini etkileyip etkilemediği hala belirsizdir (133). Hiçbir çalışma korneal konfokal mikroskopi değişkenleri ve nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi güvenilir bir şekilde araştırmamıştır.

B.6.Nöropatik Ağrı Semptomları

B.6.1.Stimulusla uyarılan

Hiperalezi: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyarlar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyarlar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşik düşerek cevabın artmasıdır.

B.6.2.Stimulustan Bağımsız

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur. Herhangi bir uyarı olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı his.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur. Herhangi bir uyarı olmaksızın oluşan karıncalanma gibi ağrısız his.

B.7.Nöropatik Ağrı Tedavisi

Basamaklı tedavi yaklaşımı benimsenmelidir.

Tablo-4: Nöropatik Ağrı Çalışma Grubunun (NeuPSIG) 2015 yılındaki tedavi rehberi

Trisiklik Antidepresan	1. Basamak
Gabapentin-Pregabalin	1. Basamak
Gabapentin uzun salınımlı formu	1. Basamak
SNRI (duloksetin ve venlafaksin)	1. Basamak
Topikal lidokain	Lokalize periferik NA 2. Basamak
Kapsaisin %8 patch	Periferik NA 2. Basamak
Tramadol	2. Basamak
Opioid analjezik	3. Basamak
Botulinum toksin A	3. Basamak

1. basamakta trisiklik antidepresanlar, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (duloksetin, venlafaksin), gabapentinoidler (gabapentin, pregabalin); 2. basamakta topikal lidokain, kapsaisin, tramadol; 3. basamakta opioid analjezikler (morfin, oksikodon) ve botulinum toksin A kullanılabilir.

Girişimsel Tedaviler

1. Nöral bloklar ve steroid enjeksiyonları
2. Spinal kord stimülasyonu
3. Dorsal kök ganglionu, periferik sinir ve periferik sinir alan stimülasyonu
4. Epidural ve transkraniyal kortikal nörostimülasyon
5. Derin beyin stimülasyonu
6. İntratekal tedaviler

C.Osteoartritte Nöropatik Ağrı

OA' da ağrının oluşumunu etkileyen pek çok faktör vardır. Ağrı hem periferik hem de merkezi nörolojik mekanizmaları içermektedir. OA ağrısı, kıkırdakta bulunmayan, ancak sinovyum, periosteum kemiği ve tendonlarda bulunan, serbest aksonal uçlardan başlar. OA ağrısı, nosiseptif ve nöropatik mekanizmaların periferik ve merkezi düzeylerde yer aldığı karma bir durumdur (134).

Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda, OA'da eklem nosiseptörlerinde belirgin değişiklikler ve omurilik, beyin sapı ve talamokortikal sistemde nosiseptif işlem değişikliklerini içeren, ağrı yollarının sensitizasyonu ve nöropatik ağrı bileşenleri gösterilmiştir. Radyografik evre ve ağrı yoğunluğu arasında uyumsuzluk olması nedeniyle araştırmacılar farklı ağrı mekanizmalarını araştırmaya yönelmiştir. OA ağrısı çoklu çevresel, psikolojik ve yapısal faktörlerden etkilenir. OA'da santral aracılı ağrı hipersensitivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Bu ağrıya nöropatik ağrının da katkısı olduğu bildirilmiştir (135). Periferik mekanizmalar daha çok erken evrede görülürken santral mekanizmalar daha çok geç evrede görülmektedir (134). Hayvan çalışmaları OA ağrısında periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Bu mekanizmalarda inflamatuvar sitokinler nöropeptidler ve çeşitli kimyasal mediatörler rol oynamaktadır (136). Farelerin eklem aralığına monoiodoasetat (MIA) enjeksiyonu ile osteoartrite benzer patoloji meydana geldiği gösterilmiştir. Çalışmalarda bu osteoartrit modeli diz osteoartritinde ağrıyı tanımlamak için kullanılmaktadır. Erken fazda dizde duyuşal sınırları innerve eden inflamatuvar nöropeptidlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (137). MIA intraartikuler olarak farelerin eklem aralığına enjekte edildiğinde kıkırdakta kondrosit ölümüne ve subkondral kemik lezyonuna sebep olmaktadır (137,138). Subkondral kemik patolojileri osteoartritin ilerleyen fazında kemik hasarı ile nöropatiye neden olmaktadır. Farelerdeki osteoartrit geç fazında duyuşal sinir hasarını gösteren belirteçler kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır. İntraartiküler yapıları innerve eden periferik sınırlarda nöronal hasar belirtecinin upregulasyonu, cAMP' ye bağlı transkript faktörü ATF3 (Activating Transcription Factor 3) artışı ve spinal kord nöroimmün hücrelerinde morfolojik ve proliferatif değişiklikler olmaktadır (139).

MIA modelinde, dorsal kök gangliyonundaki nöronların bir kısmı (DRG nöronları, primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri) nöronal hasarın bir göstergesi olan ve nöropatik ağrının gelişimini düşündüren ATF-3 immünreaktivitesine neden olmaktadır. Ayrıca burada nöropatik komponenti düşündüren spinal mikrogliyal aktivasyon mevcuttur. Birçok yeni çalışmada NGF (Nörotrofik Growth Faktör) hedef gösterilmektedir.

NGF, nosiseptörlerde yapısal ve fonksiyonel bütünlüğün gelişimi için gereklidir. NGF, TRPV (Transient receptor potential vanilloid) kanalları vasıtasıyla nöronal akımı artırır ve termik uyarılma eşiğini azaltır. NGF' ye uzun süreli maruz kalma; TRPV 1, bradikinin reseptörleri ve purinerjik P2X reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (137). TRPV birçok eklem yapısında bulunmaktadır ve inen inhibitör mekanizmanın hedefi olabileceği düşünülmektedir (134). Fare OA modelinde yapılan bir çalışmada farelere intraartikuler TRPV 1 antagonisti enjekte edilmiş ve farelerin ağrı durumunda azalma görülmüştür (140). Bu çalışmalar diz osteoartritinde hem nöropatik hem de nosiseptif komponent olduğunu göstermektedir (141). Total diz replasmanı sırasında insanlardan alınan örneklerde osteokondral bileşke ve subkondral plakanın innervasyonu ortaya koyulmuştur (142,143). İnsan modelleri, dejeneratif diz medial menisküsünde artmış duyu sinir lifi yoğunluklarını göstermiştir. Bu da teorik olarak nöropatik ağrının oluşumu için öncü olabilir (144).

Depresyon santral sensitizasyona neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etkisi nedeniyle nöropatik ağrı ortaya çıkmasına neden olmaktadır (9). OA ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumlu tutulmaktadır (140).

OA ağrı fenotipinin klinik olarak doğru sınıflandırılması, ağrı yönetimini daha iyi hale getirebilir ve nöropatik ağrıyı hedefleyen tedavilerle OA ağrısı kontrol altına alınabilir (9,145).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Kükürtlü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Aralık 2018–Aralık 2019 tarihleri arasında diz ağrısı ile başvuran, klinik ve radyolojik olarak diz OA tanısı konulan 90 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 40-80 yaş arası
- ACR kriterlerine göre diz OA tanısı alan
- K-L evrelemesine göre evre 2-4 diz osteoartriti varlığı
- Koopere olabilen hastalar

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- K-L evrelemesine göre Evre-1 diz OA'sı olan hastalar
- Diz eklemine yönelik cerrahi operasyon geçirilmesi
- İnflamatuvar eklem hastalığı olanlar
- Metabolik kemik hastalığı olanlar
- Akut/kronik santral sinir sistemi hastalığı olanlar
- Periferik sinir sistemi hastalığının bulunması (polinöropati)
- Alt ekstremitede radikülopati varlığı
- Malignite
- Son 3 ay içinde dize enjeksiyon yapılması
- Son 3 ay içinde fizik tedavi almış olması
- Nöropatik ağrı tedavisi almakta olan hastalar

Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 02/10/2018 tarih ve 2018-16/12 nolu kararı ile onaylandı. Hastalardan gönüllü olarak çalışmaya katılmak istediklerine dair onay alındı ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutularak imzalatıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleği, ağırlı dizi, diyabetes mellitus varlığı, diğer sistemik hastalıkları, semptom süresi bilgileri sorgulandı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksleri (kg/m²) hesaplandı. Hastaların aktif ve pasif olarak dizin fleksiyon ve ekstansiyonunu içeren eklem hareket açıklığı muayeneleri ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların ağırlı dizine bölümümüzde bulunan ultrasonografi cihazı ile görüntüleme yapıldı ve sonuçları kaydedildi. PainDETECT, BDÖ, WOMAC ve KF-36' dan oluşan hasta değerlendirme ölçekleri yardımcı araştırmacı tarafından hastalara sorularak dolduruldu.

Değerlendirme Parametreleri

1.Radyografik Değerlendirme

Diz OA radyografik değerlendirmesinde her iki diz ön-arka ve yan grafilere incelendi. Kellgren ve Lawrence radyolojik evreleme skalası kullanılarak OA derecelendirmesi yapıldı.

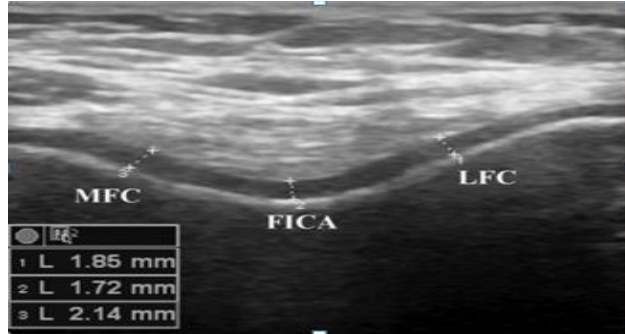
2. Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografik değerlendirme, UÜTF Kükürtlü FTR polikliniği bünyesinde bulunan 11-lineer transducer, GE Healthcare, Loqic P5 marka ultrasonografi cihazı ile sorumlu araştırmacı gözetiminde yardımcı araştırmacı tarafından hastalar polikliniğe başvurdukları günde yapıldı. Ultrason ile femoral kıkırdak kalınlık ölçümü için hasta muayene masasına supin pozisyonda yatırıldıktan sonra sırası ile dizlerin maksimum fleksiyona getirilmesi sağlandı. Ultrason probu suprapatellar bölgeye aksiyal planda yerleştirildi (Şekil-1).



Şekil-1: Ultrasonografik değerlendirmede diz ve probun pozisyonu

Ultrason ile femoral kıkırdak, kemik korteksi ve suprapatellar yağ arasındaki anekoik yapı olarak görselleştirildi. Femoral kıkırdak kalınlığı her iki diz için medial, interkondiler ve lateral orta noktalardan ölçüldü (146) (Şekil-2). Ölçüm kıkırdağın en kalın olduğu bölgeden yapıldı. Ölçümler 3 kez yapıлып ortalaması alınarak her düzey için tek değer elde edildi.



Şekil-2: Medial (MFC), interkondiler (FICA) ve lateral (LFC) femoral kıkırdak kalınlığının ölçümü

3. Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastaların istirahat ve hareket ağrısı her iki diz için VAS kullanılarak sorgulandı. 0:Hiç ağrı olmaması, 10:Çok şiddetli ağrı olarak düzenlenmiş 10 cm'lik bir ölçek üzerinde hastaların kendisine uygun ağrı düzeyini işaretlemeleri istendi.

4. Pain DETECT Anketi (PDQ)

PDQ kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentinin varlığını değerlendirmek için oluşturulmuş basit sorulardan oluşan bir ankettir. Dört kategori içerir. Birinci kategori şu anda olan ağrı yoğunluğunu, geçtiğimiz 4 hafta boyunca ortalama ve maksimum ağrı yoğunluğunu sorgular (0= ağrı yok, 10= maksimum ağrı). İkinci kategoride ağrının seyrini en iyi yansıtan şekil işaretlenir. Üçüncü kategoride hastadan vucüt şekli üzerinde ağrı olan yeri işaretlemesi ve yayılıyorsa yayıldığı yeri işaretlemesi istenir. Dördüncü kategoride duyu ile ilgili 7 soru mevcuttur. Yanma, karıncalanma veya iğnelenme hissi, hafif dokunma, elektrik çarpması, sıcak veya soğuğa duyarlılık, hafif basınç, uyuşma hissi değerlendirilir. Skor <13 ise negatif, 13-18 arasında ise belirsiz, >18 ise pozitif kabul edilir. Ülkemizde 2013 yılında Alkan ve ark.' ları (147) tarafından painDETECT Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

5. Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

WOMAC, kalça ve/veya diz osteoartrisinde, osteoartritle ilişkili özürüllüğü değerlendiren bir sağlık durum ölçütüdür. Ağrı (5 soru), tutukluk (2 soru), fiziksel fonksiyon (17 soru) olmak üzere 3 bölümden ve 24 sorudan oluşmaktadır. Değerlendirmede her soru Likert skalasına göre 0-4 arasında puanlanır. Ağrı için 0,50, tutukluk için 1,25, fiziksel fonksiyon için 0,147 düzeltme faktörü uygulanır. Elde edilen bu skorlar toplanarak total skor elde edilir. Skor yükseldikçe semptomlar kötüleşir, kısıtlanma artar ve genel sağlık durumu bozulur. Anketin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (148).

6. Kısa Form-36 (Short Form-36,SF-36,KF-36)

Kısa form-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, vücut ağrısı, sosyal fonksiyon, mental sağlık, canlılık ve genel sağlık olmak üzere 8 alt skalada 36 soru içeren, genel sağlık durumunu değerlendiren bir ölçektir (149). KF-36' nın skorlanması bir bilgisayar yazılımı ile yapılır. Skorlar 0-100 arasında değişmekte ve yüksek skorlar iyi sağlık

durumunu, düşük skorlar kötü sağlık durumunu göstermektedir. KF-36' nın Türk hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir (150).

7. Beck Depresyon leği (BDÖ)

Kronik hastalığı olanlarda sık gözlenen depresif duygudurumu belirtmek ve takip etmek için kullanılan bir ölçektir. Depresyona özgü davranışlar ve semptomlar bir dizi cümle ile tanımlanmıştır ve her bir cümleye sayı olarak 0-3 arasında numara verilmiştir. Yirmi bir maddeden oluşmaktadır ve maddeler hafif formdan şiddetli forma göre sıralanmıştır. Ölçekten alınabilecek toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Alınacak puana göre; 0-9 normal, 10-16 hafif depresyon, 17-29 orta derece depresyon, 30 puan ve üstü ise ağır depresyon şeklinde yorumlanmaktadır. Hastalar tarafından doldurulan anket sorularının puanları toplanarak kaydedilmiştir. Hisli (151) tarafından Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği 1989 yılında yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma, nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım gösteren veri için 2 grup karşılaştırmalarında t testi ve 2' den fazla grup için tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır. Normal dağılmayan veri için 2 grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi 2'den fazla grup için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare testi, Fisher'in Kesin Ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Cop. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

BULGULAR

Demografik özellikler incelendiğinde; çalışmaya alınan 90 hastanın 77'si (%85,6) kadın, 13'ü (%14,4) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $63,50 \pm 8,51$, vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması $31,64 \pm 5,55$ idi. Hastaların 8'i (%8,9) okur yazar değil, 42'si (%46,7) ilkokul mezunu, 29'u (%32,2) ortaokul veya lise mezunu, 11'i (%12,2) üniversite mezunudur. Hastaların 65'i (%72,2) evli, 25'i (%27,8) bekarıdır. Hastaların 61'i (%67,8) ev hanımı, 16'sı (%17,8) emekli, 13'ü (%14,4) meslek sahibiydi. Hastaların 23'ü (%25,6) DM hastasıydı. K-L evresine göre evre 2-3-4 olarak her evreden 30 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama ağrı süresi $67,89 \pm 72,08$ 'di. Hastaların 7'sinde (%7,8) NA var, 17'sinde olası NA (%18,9), 66'sında NA yoktu. (%73,3) Hastaların demografik verileri tabloda verilmiştir.

Tablo-5: Hastaların demografik verileri

n=90		Ortalama \pm S.sapma	
Yaş		63,5 \pm 8,51	
VKİ (kg/cm ²)		31,64 \pm 5,55	
Ağrı süresi(ay)		67,89 \pm 72,08	
		n	%
Cinsiyet	Kadın	77	85,6
	Erkek	13	14,1
Eğitim	Okuryazar değil	8	8,9
	İlkokul	42	46,7
	Ortaokul-lise	29	32,2
	Üniversite	11	12,2
Medeni hal	Evli	65	72,2
	Bekar	25	27,8
Meslek	Ev hanımı	61	67,8

	Emekli	16	17,8
	Meslek sahibi	13	14,4
DM varlığı	DM var	23	25,6
	DM yok	67	74,4
NA varlığı	NA var	7	7,8
	Olası NA	17	18,9
	NA yok	66	73,3

Tablo-6: Nöropatik ağrı ve cinsiyet

	Kadın n(%)	Erkek n(%)	p
NA var (n=7)	7(100)	0(0)	0,340
Olası NA (n=17)	16(94,1)	1(5,9)	
NA yok (n=66)	54(81,8)	12(18,2)	

NA varlığına göre kadın ve erkeklerin oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (**p=0,340**).

Tablo-7: Nöropatik ağrı ve eğitim durumu

	Okuryazar değil n(%)	İlkokul mezunu n(%)	Ortaokul- lise mezunu n(%)	Üniversite mezunu n(%)	p
NA var (n=7)	2(28,6)^a	3(42,9)	1(14,3)	1(14,3)	0,030*
Olası NA (n=17)	4(23,5)^a	9(52,9)	3(17,6)	1(5,9)	
NA yok (n=66)	2(3,0)^b	30(45,5)	25(37,9)	9(13,6)	

* p<0,05

*NA varlığına göre eğitim durumuna bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Okuryazar olmayanların oranı NA saptanmayan hastalarda daha düşük bulunmuştur (**p=0,03**).

Tablo-8: Nöropatik ağrı ve medeni durum

	Evli n(%)	Bekar n(%)	p
NA var (n=7)	4(57,1)	3(42,9)	0,520
Olası NA (n=17)	12(70,6)	5(29,4)	
NA yok (n=66)	49(74,2)	17(25,8)	

NA varlığına göre medeni durumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p=0,520**).

Tablo-9: Nöropatik ağrı ve mesleki durum

	Ev hanımı n(%)	Emekli n(%)	Meslek sahibi n(%)	p
NA var (n=7)	6(85,7)	1(14,3)	0(0)	0,942
Olası NA (n=17)	12(70,6)	3(17,6)	2(11,8)	
NA yok (n=66)	43(65,2)	12(18,2)	11(16,7)	

NA varlığına göre ev hanımı, emekli ve meslek sahibi olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p=0,942**).

Tablo-10: Nöropatik ağrı ve diyabetes mellitus varlığı

	DM var n(%)	DM yok n(%)	p
NA var (n=7)	4(57,1)	3(42,9)	0,137
Olası NA (n=17)	3(17,6)	14(82,4)	
NA yok (n=66)	16(24,2)	50(75,8)	

NA durumuna göre DM varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p=0,137**).

Tablo-11: Nöropatik ağrı ve K-L evre dağılımı

	Evre 2 n(%)	Evre 3 n(%)	Evre 4 n(%)	p
NA var (n=7)	1(14,3)	2(28,6)	4(57,1)	0,492
Olası NA(n=17)	4(23,5)	6(35,3)	7(41,2)	
NA yok (n=66)	25(37,9)	22(33,3)	19(28,8)	

NA varlığına göre evrelerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p=0,492**).

Tablo-12: K-L evrelere göre nöropatik ağrı dağılımı

	NA var n(%)	Olası NA n(%)	NA yok n(%)	p
Evre 2	1(3,3)	4(13,3)	25(83,3)	0,492
Evre 3	2(6,7)	6(20)	22(73,3)	
Evre 4	4(13,3)	7(18,9)	19(63,3)	

Evrelere göre NA varlığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p=0,492**).

Tablo-13: Nöropatik ağrı varlığına göre ortalama değerler

	NA var	Olası NA	NA yok	p
Yaş	65,85±9,10	62,65±9,19	63,47±8,36	0,706
VKİ	34,9(28-45,8)	32(17,3-41,4)	30(20,9-46)	0,122
Ağrı süresi(ay)	84(15-240)	48(3-240)	36(1-360)	0,431
VAS şimdi	5(1-10)	5(1-10)	4(1-8)	0,621
VAS en şiddetli	10(8-10)	8(5-10)	7(2-10)	<0,001***
VAS ortalama	7(5-10)	6(3-10)	4,5(2-8)	0,002**

KF -36 FF	30(15-45)	25(10-60)	55(5-95)	<0,001***
KF -36 FRK	0(0-25)	0(0-0)	25(0-100)	<0,001***
KF -36 ERK	0(0-100)	0(0-100)	66,7(0-100)	0,001**
KF -36 Enerji	5(0-35)	20(0-70)	45(0-90)	<0,001***
KF -36 RS	36(16-72)	48(12-88)	64(0-100)	0,007**
KF -36 Sİ	50(0-100)	37,5(0-100)	75(0-100)	<0,001***
KF -36 Ağrı	10(0-25)	12,5(0-57,5)	46,25(0-100)	<0,001***
KF -36 GS	20(0-50)	35(0-70)	55(0-90)	<0,001***
BDÖ	18(11-41)	18(5-34)	10(0-32)	<0,001***
WOMAC	66,34±9,29	58,15±19,51	39,93±20,17	<0,001***

p<0,01 *p<0,001

KF: Kısa form, FF: Fiziksel fonksiyon, FRK: Fiziksel rol kısıtlanması, GS: Genel sağlık, Sİ: Sosyal işlev, ERK: Emosyonel rol kısıtlanması, RS: Ruhsal sağlık

Yaş, VKİ, ağrı süresi ve VAS şimdi değerlerinde 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (**sırasıyla p=0,706, p=0,122, p=0,431, p=0,621**).

VAS ortalama ve VAS en şiddetli değerleri, NA saptanmayan grupta diğerlerinden farklı ve anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (**sırasıyla p=0,002, p<0,001**).

NA saptanmayan grubun KF-36 FF, enerji, ağrı, GS değerleri; diğer gruplara göre istatistiksel olarak farklı ve değerleri daha yüksek bulundu (**hepsi için p<0,001**).

NA saptanmayan grubun belirsiz olan gruba göre KF-36 FRK, ERK, RS ve Sİ değerleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. Diğer grupların değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (**p<0,001, p=0,001, p=0,007, p<0,001**).

NA saptanmayan grupta BDÖ ve WOMAC skorları istatistiksel olarak farklı ve diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (**p<0,001, p<0,001**).

Tablo-14: Nöropatik ağrı ve USG femoral kıkırdak kalınlıkları

	NA kesin (n=7)	NA yok (n=66)	NA olası (n=17)	p
İnterkondiler FKK	1,13(0,5-2,2)	1,73(0,8-2,9)	1,72(0,5-3,9)	0,156
Medial FKK	1,2(0,3-1,6)*	1,42(0,61-2,55)	1,4(0,4-1,7)	0,035*
Lateral FKK	1,35(0,4-1,4)	1,6(0,66-2,82)	1,7(0,5-3)	0,058

*p<0,05 FKK: femoral kıkırdak kalınlığı

USG femoral kıkırdak kalınlığı interkondiler ve lateraldeki ölçümlerde gruplar arasında farklılık saptanmadı (**p=0,156, p=0,058**).

USG femoral kıkırdak kalınlığı medialdeki ölçümde NA saptananlarda kıkırdak kalınlığı anlamlı olarak daha düşük bulundu (**p=0,035**).

Tablo-15: USG femoral kıkırdak kalınlığı ile K-L evresi ilişkisi

	Evre 2 (Ort± S.S)	Evre 3 (Ort± S.S)	Evre 4 (Ort± S.S)	p
İnterkondiler FKK	2,03±0,57	1,80±0,41	1,41±0,51	<0,001***
Medial FKK	1,56±0,34	1,42±0,36	1,11±0,43	<0,001***
Lateral FKK	1,72±0,47	1,65±0,33	1,23±0,42	<0,001***

***p<0,001 FKK: femoral kıkırdak kalınlığı

Evre 2 ve 3' te kıkırdak kalınlıkları benzer, evre 4' te kıkırdak kalınlıkları istatistiksel olarak diğer evrelerden farklıdır ve daha düşük bulunmuştur (**p<0,001**).

Tablo-16: Pain DETECT ile diğer verilerin korelasyonu

	Pain DETECT	
	r	p
Yaş	-0.053	0.619
VKİ	0,227	0.032
Ağrı süresi	0.192	0.070
VAS şimdi	0,206	0,051
VAS en şiddetli	0,459	<0,001
VAS ortalama	0,451	<0,001
KF-36 FF	-0,541	<0,001
KF -36 FRK	-0,456	<0,001
KF -36 ERK	-0,456	<0,001
KF -36 enerji	-0,482	<0,001
KF -36 RS	-0,310	0,003
KF -36 Sİ	-0,421	<0,001
KF -36 ağrı	-0,548	<0,001
KF -36 GS	-0,523	<0,001
BDÖ	0,403	<0,001
İnterkondiler FKK	-0,104	0,327
Medial FKK	-0,304	0,004
Lateral FKK	0,086	0,419
WOMAC	0,534	<0,001

FKK: femoral kıkırdak kalınlığı

Pain DETECT skoru ile yaş, ağrı süresi, VAS şimdi, interkondiler ve lateral femoral kıkırdak kalınlığı değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında anlamlı ilişki saptanmadı.

PainDETECT skoru ile VKİ, VAS en şiddetli, VAS ortalama, BDÖ, WOMAC arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Pain DETECT skoru ile SF-36 FF, SF-36 FR, SF-36 ER, SF-36 enerji, SF-36 RS, SF-36 Sİ, SF-36 ağrı, SF-36 GSA arasındaki korelasyona bakıldığında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Pain DETECT skoru ile medial femoral kıkırdak kalınlığı arasındaki korelasyona bakıldığında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Tablo-17: USG femoral kıkırdak kalınlığı ile K-L evresinin korelasyonu

	K-L evresi	
	r	p
Medial FKK	-0,422	<0,001
İnterkondiler FKK	-0,442	<0,001
Lateral FKK	-0,408	<0,001

FKK: femoral kıkırdak kalınlığı

Ultrasonografik femoral medial kıkırdak kalınlığı (**p<0,001, r=-0,422**), interkondiler kıkırdak kalınlığı (**p<0,001, r=-0,442**) ve lateral kıkırdak kalınlığı (**p<0,001, r=-0,408**) ile K-L diz OA evrelemesi arasındaki korelasyona bakıldığında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Tablo-18: USG femoral kırık kalınlığı ile WOMAC ve SF-36 değerlerinin korelasyonu

	İnterkondiler FKK		Medial FKK		Lateral FKK	
	r	p	r	p	r	p
KF-36 FF	0,178	0,094	0,249	0,018	0,325	0,002
KF-36 FRK	0,098	0,359	0,181	0,088	0,213	0,044
KF-36 ERK	0,111	0,297	0,169	0,111	0,127	0,233
KF-36 enerji	0,169	0,110	0,182	0,086	0,364	<0,001
KF-36 RS	0,073	0,495	0,059	0,580	0,248	0,018
KF-36 Sİ	0,029	0,783	0,074	0,490	0,177	0,094
KF-36 ağrı	0,239	0,023	0,201	0,057	0,240	0,022
KF-36 GS	0,075	0,483	0,198	0,061	0,202	0,056
WOMAC	-0,284	0,007	-0,312	0,003	-0,402	<0,001

KF: Kısa form, FF: Fiziksel fonksiyon, FRK: Fiziksel rol kısıtlanması, GS: Genel sağlık, Sİ: Sosyal işlev, ERK: Emosyonel rol kısıtlanması, RS: Ruhsal sağlık FKK:Femoral kırık kalınlığı

İnterkondiler FKK değeri ile SF-36 ağrı skoru arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Medial FKK değeri ile SF-36 FF skoru arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Lateral FKK değeri ile SF-36 FF, SF-36 FRK, SF-36 enerji, SF-36 RS, SF-36 ağrı değeri arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı.

Tüm FKK değerleri ile WOMAC skoru arasındaki korelasyona bakıldığında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda semptomatik primer diz osteoartritli (OA) hastalarda nöropatik ağrı (NA) ve femoral kıkırdak kalınlığı (FKK) ile klinik parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. NA saptanmayan hastalarda ($p=0,03$) okuryazarlık daha yüksekti. VKİ arttıkça NA sıklığının ($p=0,032$) arttığı bulundu. Medial femoral kıkırdak kalınlığındaki azalmanın NA oranını ($p=0,035$) arttırdığı saptandı. NA saptanan grupta ağrı yoğunluğunun daha fazla, yaşam kalitesinin ($p<0,001$) ve fiziksel fonksiyonların daha kötü ($p<0,001$) ve depresif şikayetlerin daha fazla ($p<0,001$) olduğu bulundu. Çalışmamızda hastaların radyografik evresi ve USG ile değerlendirilen kıkırdak kalınlıkları arasında ters yönlü ($p<0,001$) anlamlı ilişki olduğu, daha ince kıkırdak yapısına sahip olan hastaların fonksiyonelliğinde ve yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğu saptandı.

Diz OA'lı bireylerin hekime en sık başvuru nedeni olan ağrının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır (152). Kıkırdağın innervasyondan yoksun olması nedeni ile ağrının kıkırdaktan değil, diğer intraartiküler ve periartiküler yapılardan kaynaklandığı düşünülmektedir (153). Osteoartritli hastalarda hastalık semptomları ile radyolojik eklem hasarının ciddiyeti arasında belirgin bir bağlantı bulunamamıştır (8). Bu nedenle OA'lı hastalarda ağrı oluşumunda nosiseptif mekanizmalar dışında başka mekanizmaların da rol oynayabileceği düşünülmüştür (2). Diz OA'lı hastalarda nosiseptif ağrı primer olarak sorumlu tutulsa da santral sensitizasyon da kronik ağrıya katkı sağlamaktadır (6). Osteoartritlik eklemdaki santral sensitizasyon, ağrı ileten nöronların modifikasyonuna yol açan kronik nosiseptör uyarımı ile ya da alternatif olarak etkilenen eklemi innerve eden sinir hasarı gibi bir nöropatik ağrı mekanizması ile ortaya çıkabilir. Osteoartritte ağrı deneyimine katkıda bulunan depresyon ve ağrı katastrofisi gibi psikolojik ve bilişsel faktörler de, osteoartritte santral sensitizasyonun sürmesine katkıda bulunur (145). Ağrının kaynağının ve mekanizmasının açıklanabilmesi için deneysel modeller kullanılmaktadır. Bu modellerde çoğunlukla monoiyodoasetat olarak

adlandırılan kimyasal bir madde eklem içerisine enjekte edilmektedir. Bu madde enjekte edildikten 1 gün sonra kondrositlerde yıkım ve sinoviyal membranda ödem, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu gibi inflamasyon ile uyumlu bulgular meydana gelmektedir. Nöroseptörler ekleme uygulanan mekanik uyarılara karşı duyarlı hale gelmektedir. Mekanik sensitizasyonun nedeni olarak kimyasal mediyatörler suçlanmaktadır. Birkaç gün sonra sinoviyumdaki bu inflamasyon yatışmakla birlikte ağrı ile ilgili semptomlar devam etmektedir. Bu durumun nedeninin santral sensitizasyon olduğu düşünülmektedir (154).

Nöropatik ağrı tarama anketi kullanarak diz OA'da nöropatik ağrı prevalansını araştıran ilk çalışma 2011 yılında yayınlanan Hochman ve arkadaşları (9) tarafından diz OA' lı 171 (%77 kadın) hasta ile yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda; geliştirdikleri modifiye painDETECT skalasına göre nöropatik ağrı oranı %28 (nörolojik rahatsızlığı olmayanlarda %19) olarak saptanmıştır. Ohtori ve arkadaşları (10) 92 diz OA' sı olan hastalarda painDETECT anketi kullanarak yaptığı bir başka kohort çalışmasında %5.4 hastada nöropatik ağrı, %15.2 hastada olası nöropatik ağrı komponentinin olduğunu bulmuşlardır ve nöropatik ağrının KL evrelemesine göre OA' nın geç evrelerinde daha sık görülme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Ginckel ve arkadaşları (155). 113 diz OA' sı olan 164 hasta ile yaptığı çalışmada painDETECT' e göre hastaların %6' sında kesin, %14' ünde olası nöropatik ağrı bulmuşlardır. Valdes ve arkadaşları (13) painDETECT kullanarak hastaların %34' ünde olası (painDETECT skoru>12) ve %15'inde kesin (painDETECT skoru≥19) nöropatik ağrı saptamışlardır. Cemile Polat ve arkadaşları (156) painDETECT kullanarak , %11 hastada kesin nöropatik ağrı, %21.1 hastada olası nöropatik ağrı saptamışlardır. Oteo-Alvaro ve arkadaşlarının (157) DN4 skalası kullanarak en az 3 aydır diz ağrısı olan ortopedi veya rehabilitasyon kliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 2167 (%67 kadın) diz osteoartritli hastalarla yaptığı epidemiyolojik çalışmanın sonucunda eşlik eden nörolojik rahatsızlığı olmayan 916 hastada nöropatik ağrı prevalansı %33.3 olarak saptanmıştır.

PainDETECT kronik bel ağrısı olan yetişkinlerde nöropatik ağrı tanımlanması için geliştirilmiş ve onaylanmıştır. PainDETECT mevcut ölçüm yöntemleri arasında OA'da kullanıma daha uygundur (9). Çalışmamızda nöropatik ağrıyı değerlendirmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan pain DETECT anketini kullandık (147). Dışlama ve dahil olma kriterlerini karşılayan 90 hastanın %7.8 inde kesin, %18.9 unda olası nöropatik ağrı saptandı. Bu veriler Ohtori ve arkadaşları (10) ile Ginckel ve arkadaşlarının (155) verileri ile benzer olarak bulunsa da literatürde çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Çalışma methodundaki, nöropatik ağrı değerlendirme anketlerindeki, örneklem sayısındaki farklılıklar ve hastaların karakteristik özelliklerindeki farklılıklar (ortalama VKİ, radyolojik evre, ilaç kullanımı, komorbidite ve semptom süresi) sonuçları etkileyebilir.

Diz OA' sındaki nöropatik ağrı bileşeni ile yaş, cinsiyet, semptom süresi ve OA' nın radyolojik şiddeti arasındaki ilişki mevcut araştırma konuları arasındadır. Ohtori ve arkadaşları (10) painDETECT skoru ile yaş, cinsiyet, arasında ilişki saptamamışlardır. Mesci ve arkadaşları (19) PainDETECT skoru ile yaş arasında bir ilişki bulamamışlardır. Hochman ve arkadaşları (9) Diz OA 'da PainDETECT ile yaptığı çalışmada hastaları yaş, cinsiyet ve eğitim durumuna göre kıyaslamışlardır. Cinsiyet ve eğitim durumunda nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında belirgin farklılık saptanmamıştır ancak nöropatik ağrısı olan hasta grubunun daha genç olduğunu bulmuşlardır. Valdes ve arkadaşları (13) nöropatik ağrının cinsiyet ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Aşkın ve arkadaşları (158) diz OA da NA varlığını PainDETECT ve DN4 kullanarak değerlendirmişler. Nöropatik ağrı varlığı ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Cemile Polat ve arkadaşlarının (156) yaptığı çalışmada diz OA hastaları PainDETECT ile değerlendirilmiştir. Pain DETECT skorları ile cinsiyet, yaş, VKİ, çalışma durumu, eğitim durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (156). Çalışmamızda nöropatik ağrı varlığı ile yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. PainDETECT' e göre eğitim durumu dağılımında farklılık saptandı. Nöropatik ağrısı olmayan grupta okuryazar olmayanların oranı anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,03$). Çalışma örneğimiz sadece OA'

ya sahip yaşlı yetişkinleri içeriyordu. Bu nedenle, sonuçlarımız genç / sağlıklı yetişkinler için genelleştirilemeyebilir. Yaşın OA' da NA semptomlarının gelişimine katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PainDETECT skorları ile VKİ arasındaki korelasyona bakıldığında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı ($r=0,227$, $p=0,032$). Obezite bilindiği gibi osteoartrit için bir risk faktörüdür ve osteoartritin progresyonunu hızlandırmaktadır (159). Nöropatik ağrılı grupta vücut kütle indeksinin fazla olmasının nedeni, obez osteoartrit hastalarında hastalık şiddetinin fazla olması olabilir.

Diz osteoartritinde nöropatik ağrı ile DM arasındaki ilişkiye bakıldığında; Narayan ve arkadaşları (160) nöropatik ağrılı olan ve olmayanlar arasında diyabet, hipertansiyon ve fibromiyalji varlığı arasında fark saptanmadığını, Fernandes ve arkadaşları (161) ise nöropatik ağrılı olanlarda diyabet, hipertansiyon, fibromiyalji, hiperlipidemi ve nodal osteoartrit varlığının daha sık olduğunu bildirmiştir. Hochman ve arkadaşları (9) nöropatik ağrı ile DM arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızdaki hastaların %25.6' sında DM tanısı mevcuttu. Çalışmamızda nöropatik ağrı ile DM arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Nöropatik ağrı varlığının ağrı yoğunluğu ve semptom süresiyle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında; Polat ve arkadaşlarının (156) yapmış oldukları çalışmada diz OA hastalarını PainDETECT ile değerlendirmişlerdir. Semptom süresinin uzunluğunu yüksek Pain DETECT skorları ile ilişkili bulmuşlardır. Hochman ve arkadaşları (9) nöropatik ağrısı olan hasta grubunun daha uzun OA süresine sahip ve VAS değerlerinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Aşkın ve arkadaşları (158) diz OA' da NA varlığını PainDETECT ve DN4 kullanarak değerlendirmişler. PainDETECT' e göre NA' sı olan grupta VAS istirahat değerleri NA' sı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. NA varlığı ile semptom süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mesci ve arkadaşları (19) PainDETECT skoru ile semptom süresi arasında bir ilişki bulamamışlardır. Valdes ve arkadaşları (13) nöropatik ağrının, şiddetli ağrı ile ilişkili olduğunu; şikayet süresi ile ilişkili

olmadığını bulmuşlardır. Ohtori ve arkadaşları (10) tarafından painDETECT ile yapılan çalışmada painDETECT skoru ile semptom süresi arasında ilişki bulunmamıştır ancak NA ile ağrı şiddeti arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda VAS ortalama ($p=0,002$) ve VAS en şiddetli ($p<0,001$) değerleri nöropatik ağrısı olmayan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ayrıca NA ile VAS ortalama ($r=0,451$, $p<0,001$) ve VAS en şiddetli ($r=0,459$, $p<0,001$) değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı. Çalışmamızda nöropatik ağrı varlığı ile semptom süresi arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda diz OA' lı hastalarda NA varlığı ile hastalardaki fonksiyonel durum arasındaki ilişkiyi de değerlendirdik. NA' sı olan grubun WOMAC total skorları ($p<0,001$) anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca PainDETECT skorları ve WOMAC skorları arasında ($r=0,534$, $p<0,001$) pozitif yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuçlar bize diz OA' da NA varlığının düşük fonksiyonel kapasiteye ve ciddi disabiliteye neden olduğunu düşündürmüştür. Ohtori ve arkadaşları (10), Hochman ve arkadaşları (9), Roubille ve arkadaşları (162), Aşkın ve arkadaşları (158), Koçyiğit ve arkadaşları (163), Gölge ve arkadaşları (164), Valdes ve arkadaşları (13) da çalışmalarında benzer sonuçlar bulmuşlardır.

Nöropatik ağrı, genellikle işlev kaybı, anksiyete, depresyon, rahatsız uyku ve bozulmuş biliş gibi diğer problemlerle ilişkili olduğu için yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilir. Kronik nöropatik ve nöropatik olmayan ağrıyı değerlendirirken, fiziksel, zihinsel, duygusal ve sosyal işlevler de dahil olmak üzere sağlığın geniş boyutlarını değerlendiren sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (HRQOL) ölçümleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan HRQOL anketleri geneldir, diğerleri ise özellikle nöropatik ağrısı olanlar için tasarlanmıştır. Meyer-Rosberg (165) ve arkadaşları multidisipliner ağrı kliniklerine başvuran hastalarda periferik sinir veya sinir kökü lezyonlarına bağlı nöropatik ağrıdaki HRQOL değerlendirmesinde hem 36 Maddeli Kısa Form Sağlık Araştırması'nı (KF-36) hem de Nottingham Sağlık Profili'ni (NHP) doğruladılar. KF-36'daki alt parametrelerin skorları nöropatik ağrılı olanlardan anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Aşkın ve arkadaşları (158) DN-4'e

göre nöropatik ağrı bileşeni olan osteoartritli hastalarda; yaşam kalitesi ve fonksiyonel kapasiteyi araştırdıkları çalışmada sosyal işlevsellik, fiziksel rol güçlüğü, emosyonel rol güçlüğü ve genel sağlık algısı puanlarının nöropatik ağrısı olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada PainDETECT' e göre nöropatik ağrı bileşeni olan osteoartritli hastalarda sosyal işlevsellik, ağrı, emosyonel rol güçlüğü puanlarının nöropatik ağrısı olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı hasta grubunda iki farklı test kullanılarak elde edilen sonuçlar arasındaki farklılık dikkat çekicidir. Bunun muhtemel nedeni DN-4 ve PainDETECT'in sensitivite ve spesifitesinin farklı olmasıdır. Garip ve arkadaşları (166) OA, AS ve RA ' sı olan hastaları painDETECT anketi ile değerlendirmişler. PainDETECT ile NHP (Nottingham Health profile) arasında belirgin korelasyon saptamışlardır. Mesci ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada diz OA' lı hastalar Pain DETECT anketi ile değerlendirilmiş ve nöropatik ağrısı olan (PainDETECT>13) ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Nöropatik ağrısı olan grupta KF-36 fiziksel fonksiyon, genel sağlık algısı, mental sağlık, ağrı, fiziksel rol skorları nöropatik ağrısı olmayan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Diğer parametrelerde 2 grup arasında fark saptanmamıştır (19). Koçyiğit ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diz OA' lı hastalar Pain DETECT anketi ile değerlendirilmiş ve 3 gruba ayrılmıştır. 3 grup arasında KF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal rol, enerji, ağrı, genel sağlık algısı alt skalaları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. KF-36 emosyonel rol ve ruhsal sağlık alt skalalarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. PainDETECT skorları ile KF-36 fiziksel fonksiyon, fiziksel rol, sosyal rol, enerji, ağrı ve genel sağlık algısı alt skalaları arasında ters yönlü korelasyon saptanmıştır (163). Valdes ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada diz OA' lı hastalar PainDETECT ile değerlendirilmiş. Hastalar nöropatik ağrısı olmayan ve olası nöropatik ağrısı olan olarak 2 gruba ayrılmış. Yaşam kalitesi the Quality of Life Scale (QOLS) ile değerlendirilmiş. PainDETECT skoru arttıkça yaşam kalitesinde kötüleşme saptanmıştır. Çalışmamızda diz OA' sı olan hastalarda nöropatik ağrı varlığının yaşam kalitesine etkisini araştırdık ve bu amaçla Kısa Form-36 anketini kullandık. Çalışmamızda nöropatik ağrısı olmayan grupta; KF-36' nın

tüm alt parametreleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Aynı zamanda çalışmamızda NA ile KF-36 tüm alt parametreleri arasında ters yönlü bir korelasyon bulundu. Bu sonuç bize diğer çalışmalardakilere benzer şekilde nöropatik ağrının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğini düşündürmüştür.

Psikolojik faktörler de diz OA' da görülen santral sensitizasyon ve nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunabilir (167). Melzack'ın sunduğu nöromatriks modeline göre nöromatriks (talamus, korteks ve limbik sistem)'den gelen kombine inputlar ağrı iletimini ve/veya modülasyonunu etkileyen nöronal aktivite oluşturur (168). Psikolojik faktörler çeşitli yollar aracılığıyla nöromatriks aktivitesini etkileyerek OA'da ağrı algısını değiştirebilir (167). Örneğin; depresyonda desendan ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan serotoninin düşük olması, OA' da santral sensitizasyon ve nöropatik ağrıya yol açabilmektedir (136,169). OA'da NA gelişimi ile psikolojik faktörlerin nedensel ve zamansal ilişkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Hochman ve arkadaşları (9) yaptıkları çalışmada diz OA' lı hastalarda nöropatik ağrı varlığını mPainDETECT ile değerlendirmişler ve depresif belirtilerlerin nöropatik ağrı varlığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aşkın ve arkadaşları (158) yaptıkları çalışmada diz OA' lı hastalarda NA varlığını PainDETECT ve DN4 ile değerlendirmişlerdir ve sonuç olarak PainDETECT ile Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği skorları arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptamışlardır ancak DN4 ile ilişki bulunmamıştır. Mesci ve arkadaşları (19) yaptıkları çalışmada diz OA' lı hastalarda NA varlığını PainDETECT ile değerlendirmişler ve nöropatik ağrılı hastalarda daha yüksek Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeği skorları bulmuşlardır. Koçyiğit ve arkadaşları (163) PainDETECT skorları ile HAM-D (Hamilton Depression Scale) skorları arasında pozitif yönlü korelasyon saptamışlardır (163). Pang ve arkadaşları (11) yaşam kalitesindeki bozulmanın radyolojik hasar ve diğer eklem semptomlarına kıyasla ağrı düzeyiyle daha çok bağlantılı olduğunu bulmuştur. Nosiseptif ağrıya nöropatik ağrının eşlik etmesinin; ruh hali, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını savunmuşlardır. Çalışmamızda diz OA' sı olan hastalarda nöropatik ağrı varlığının depresyon ile ilişkisini araştırdık. Nöropatik ağrısı olanlarda Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skorları

($p < 0,001$) daha yüksek olarak bulundu. Ayrıca PainDETECT skorları ile BDÖ arasında ($r = 0,403$, $p < 0,001$) pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Bu sonuç da bize nöropatik ağrının depresif semptomları olanlarda daha yüksek oranda görüldüğünü düşündürdü.

Literatürde nöropatik ağrılı diz osteoartritli hastalarda radyolojik osteoartrit şiddetinin daha fazla olduğunu bildiren araştırma sayısı az, fark olmadığını vurgulayan araştırma sayısı daha fazladır. Cemile Polat ve arkadaşlarının (156) yaptığı çalışmada diz OA hastaları PainDETECT ile değerlendirilmiştir. Pain DETECT skorları ile K-L evresi arasında ilişki saptanmamıştır. Ohtori ve arkadaşları (10) painDETECT skoru ile radyolojik evre arasında ilişki saptamamışlardır. Mesci ve arkadaşları (19) PainDETECT skoru ile radyolojik evre arasında bir ilişki bulamamışlardır. Valdes ve arkadaşları (13) nöropatik ağrının radyolojik evre ile ilişkili olmadığını bulmuşlardır. Aşkın ve arkadaşları (158) diz OA da NA varlığını PainDETECT ve DN4 kullanarak değerlendirmişler. PainDETECT' e göre NA' sı olan grupta OA evresini NA' sı olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. DN4 ile radyolojik evre arasında ilişki saptamamışlardır. Oteo-Alvaro ve arkadaşları (157) nöropatik ağrısı olanlarda radyolojik evrenin (Kellgren-Lawrence) daha ileri seviyede olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda nöropatik ağrı varlığı ile radyolojik evre arasında ilişki saptanmadı. Periferik ve santral ağrı mekanizmalarının kombinasyonu; osteoartritte görülen radyolojik değişiklikler ile hasta yakınmalarının şiddeti arasındaki uyumsuzluğu kısmen de olsa açıklayabilir. OA' da radyografik evre ile ağrı arasındaki ilişki daha ileri incelemeyi gerektirir.

Çalışmamızda aynı zamanda ultrasonografik femoral kıkırdak kalınlığı ile nöropatik ağrı ilişkisini inceledik. USG femoral kıkırdak kalınlığında interkondiler ve lateraldeki ölçümlerde nöropatik ağrısı olan ve olmayanlar arasında farklılık saptanmasa da medialdeki ölçümde ($p = 0,035$) nöropatik ağrısı olanlarda kıkırdak kalınlığı anlamlı olarak daha düşük bulundu. Aynı zamanda PainDETECT skorları ile USG femoral kıkırdak kalınlığının medialdeki ölçüm değerleri arasında ($r = -0,304$, $p = 0,004$) ters yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuç bize medialdeki kıkırdak kalınlığı azaldıkça, NA'nın daha

yüksek oranda görüldüğünü düşündürdü. Çalışmamızdaki bu sonucun sadece medialdeki ölçümde anlamlı olarak saptanmasının, hastalarımızın çoğunda medial tarafta OA olması nedeniyle olduğunu düşündük. Literatüre bakıldığında Roubille ve arkadaşları (162) MRI ile değerlendirdikleri femoral kıkırdak kalınlığında; nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında fark bulmamışlardır. Mesci ve arkadaşlarının (19) yaptığı çalışmada diz OA' lı hastalar Pain DETECT skoru ile değerlendirilmiş ve nöropatik ağrısı olanlar (Pain DETECT skoru>13) ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. USG kıkırdak kalınlığı ölçümlerinde nöropatik ağrısı olan ve olmayan grup arasında fark saptanmamıştır.

Osteoartritin en önemli göstergesi kıkırdak hasarı ve kaybıdır (170). K-L evrelemesine göre evre 1 OA'da bile MRG ile kıkırdak volümünde %10'luk bir kayıp olabileceği gösterilmiştir (171). Diz kıkırdak kalınlığını değerlendirmede altın standart yöntem yağ baskılı 3 boyutlu MRG' dir (172). Bunun yanı sıra kıkırdak kalınlığı değerlendirmede USG ile MRG arasında orta-kuvvetli korelasyon olduğu gösterilmiştir. USG kullanılarak femoral kıkırdak kalınlığının ölçümü geçerli ve güvenilir bir yöntem olarak bulunmuştur. Biz de çalışmamızda femoral kıkırdak kalınlığı ölçümünde; kolay uygulanabilir, güvenilir, ucuz, hızlı ve tekrarlanabilir olmasından dolayı klinik pratikte önemi giderek artan USG' yi tercih ettik. Diz OA' da başta medial eklem aralığı olmak üzere tüm kompartmanlarda daralma olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yapılan değerlendirmeler sonucunda her üç evre de dizde en fazla medial kıkırdak yapısında aşınma olduğu saptandı. Hastaların radyolojik evre şiddeti ile femoral kıkırdak kalınlıklarının ilişkisi incelendiğinde ise; USG ile ölçülen femoral kıkırdak kalınlığı ile radyografik evre arasında ($p<0,001$) negatif yönlü anlamlı korelasyon bulundu. Bu çalışma ile radyografik evre arttıkça femoral kıkırdak kalınlıklarında azalma olduğu gösterildi.

Diz OA'lı hastalarda femoral kıkırdak kalınlığının ağrı ve disabilite ile ilişkisini inceleyen az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında kıkırdak kalınlığı ya da kaybı ile WOMAC ve VAS skorları arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç ise eklem kıkırdağının avasküler ve anöral olması ile ilişkilendirilmiştir (173). Bunun yanı sıra izole diz

kıkırdak defektlerinin genç aktif yaş grubunda bile ağrı, şişlik, kilitleme gibi semptomlara yol açarak yaşam kalitesinde bozulma ve eklem fonksiyonlarında azalmaya yol açabileceği belirtilmiştir (174). Serban ve arkadaşları (175) bilateral diz OA tanısı olan 52 hasta ile yaptıkları çalışmalarında VAS ve WOMAC skorları ile radyolojik ve USG bulgularının ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda USG kıkırdak kalınlığı ile KF-36 parametreleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı (medial kıkırdak kalınlığı ile fiziksel fonksiyon ($r=0,249$ $p=0,018$) alt parametresi arasında, interkondiler kıkırdak kalınlığı ile ağrı ($r=0,239$ $p=0,023$) alt parametresi arasında, lateral kıkırdak kalınlığı ile fiziksel fonksiyon ($r=0,325$, $p=0,002$), fiziksel rol kısıtlaması ($r=0,213$, $p=0,044$), enerji ($r=0,364$ $p<0,001$), ruhsal sağlık ($r=0,248$ $p=0,018$), ağrı ($r=0,240$ $p=0,022$) alt parametreleri arasında). Ayrıca kıkırdak kalınlığı değerleri ile WOMAC skoru arasında negatif yönlü korelasyon saptandı. Bu sonuç diz OA'lı hastalarda kıkırdak kalınlığındaki azalmanın; OA ile ilişkili ağrı ve disabilitayı arttırdığını ayrıca genel sağlık algısında ve yaşam kalitesinde bozulmaya yol açtığını göstermektedir.

Çalışmamızın nispeten az sayıda hasta ile yapılması, cinsiyet dağılımının homojen olmaması, DM tanısı olan hastaların dışlanmaması, USG ile diz OA evrelemesinin yapılmamış olması, verilerin tek merkez kaynaklı olması, klinik ve ultrasonografik değerlendirmelerin aynı araştırmacı tarafından yapılmış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sayılabilir.

Diz OA' da nosiseptif ağrı dışında NA da görülebilmektedir ve görülme sıklığı azımsanamayacak orandadır. Çalışmamızda nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, medeni durum, çalışma durumu, ağrı süresi, radyolojik evre, DM durumu açısından farklılık saptanmadı. Artan VKİ' nin NA' yı arttırdığı görüldü. NA saptanmayan grupta eğitim seviyesi daha yüksek bulundu. Nöropatik ağrısı olanlarda ağrı yoğunluğunun daha yüksek olduğu, nöropatik ağrının diz OA' lı hastalarda fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini kötü etkilediği saptandı. Nöropatik ağrısı olan diz OA' lı hastalarda depresif duygu durumu görülme oranı artmaktadır. Medial femoral kıkırdak kalınlığındaki azalma nöropatik ağrıyı tetiklemektedir. Diz OA' lı hastalarda evre arttıkça femoral kıkırdak kalınlığı azalmaktadır ve bu azalma; fonksiyonel

durum ve yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir. Diz osteoartritli hastalar değerlendirilirken ağrı sorgulamasında; nöropatik ağrı bileşeni de sorgulanmalıdır. OA ağrı fenotipinin klinik olarak doğru sınıflandırılması, ağrı yönetimini daha iyi hale getirebilir ve nöropatik ağrıyı hedefleyen tedavilerle OA ağrısı kontrol altına alınabilir. Nöropatik ağrı komponenti olan hastaların tedavisine NA tedavisinin eklenmesiyle hastaların fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi daha iyi bir düzeye getirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Hunter DJ, McDougall JJ, Keefe FJ. The Symptoms of Osteoarthritis and the Genesis of Pain. *Medical Clinics of North America* 2009;93(1):83-100.
2. Heijink A, Gomoll AH, Madry H et al. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2012;20:423-35.
3. Hunter DJ. Quality of osteoarthritis care for community-dwelling older adults. *Clinics in Geriatric Medicine* 2010;26(3):401-17.
4. Dray A, Read SJ. Arthritis and pain. Future targets to control osteoarthritis pain. *Arthritis Research and Therapy* 2007;9:212.
5. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD. Pain mechanisms in osteoarthritis: Understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. *Journal of Rheumatology* 2011;38:1546-51.
6. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports* 2012;14:549-56.
7. Havelin J, Imbert I, Cormier J et al. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis. *J Pain* 2016;17:374-82.
8. Kocak FU, Unver B, Karatosun V, Bakirhan S. Associations between radiographic changes and function, pain, range of motion, muscle strength and knee function score in patients with osteoarthritis of the knee. *J Phys Ther Sci* 2009;21:93-7.
9. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthr Cartil* 2011;19:647-54.
10. 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;53:801-5.
11. Pang J, Cao YL, Zheng YX, et al. Influence of pain severity on health-related quality of life in Chinese knee osteoarthritis patients. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:4472-9.
12. Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, et al. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain* 2001;5:391-403.
13. Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, Jenkins W, Doherty M. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:588-92.
14. D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: Prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1703-9.
15. Aisen AM, McCune WJ, MacGuire A, et al. Sonographic evaluation of the cartilage of the knee. *Radiology* 1984;153:781-4.
16. Kazam JK, Nazarian LN, Miller TT, et al. Sonographic evaluation of

- femoral trochlear cartilage in patients with knee pain. *J Ultrasound Med* 2011;30:797-802.
17. Cotofana S, Buck R, Wirth W, et al. Cartilage thickening in early radiographic knee osteoarthritis: A within-person, between-knee comparison. *Arthritis Care Res* 2012;64(11):1681-90.
 18. Wirth W, Nevitt M, Hellio Le Graverand MP, et al. Lateral and medial joint space narrowing predict subsequent cartilage loss in the narrowed, but not in the non-narrowed femorotibial compartment - data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthr Cartil* 2014;22(1):63-70.
 19. Mesci N, Mesci E, Külçü D. Association of neuropathic pain with ultrasonographic measurements of femoral cartilage thickness and clinical parameters in patients with knee osteoarthritis. *J Phys Ther Sci* 2016;28(8):2190-5.
 20. Vos T, Barber RM, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386(9995):743-800.
 21. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013;5(2):77-94.
 22. Van Den Bosch MH, Blom AB, Schelbergen RF, et al. Alarmin S100A9 induces proinflammatory and catabolic effects predominantly in the M1 macrophages of human osteoarthritic synovium. *J Rheumatol* 2016; 43(10):1874-84.
 23. Sohn DH, Sokolove J, Sharpe O, et al. Plasma proteins present in osteoarthritic synovial fluid can stimulate cytokine production via Toll-like receptor 4. *Arthritis Res Ther* 2012;14(1):R7.
 24. van den Bosch MHJ. Inflammation in osteoarthritis: is it time to dampen the alarm(in) in this debilitating disease? *Clin Exp Immunol* 2019;195(2):153-66.
 25. Homandberg GA, Wen C, Hui F. Cartilage damaging activities of fibronectin fragments derived from cartilage and synovial fluid. *Osteoarthr Cartil* 1998;6(4):231-44.
 26. Heinola T, Kouri VP, Clarijs P, et al. High mobility group box-1 (HMGB-1) in Osteoarthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(4):511-8.
 27. Ke X, Jin G, Yang Y, et al. Synovial fluid HMGB-1 levels are associated with osteoarthritis severity. *Clin Lab* 2015;61(7):809-18.
 28. García-Arnandis I, Guillén MI, Gomar F, et al. High mobility group box 1 potentiates the pro-inflammatory effects of interleukin-1 β in osteoarthritic synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):165.
 29. Zreiqat H, Belluoccio D, Smith MM, et al. S100A8 and S100A9 in experimental osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(1):16.
 30. Schelbergen RF, Geven EJ, Van Den Bosch MHJ, et al. Prophylactic treatment with S100A9 inhibitor paquinimod reduces pathology in experimental collagenase-induced osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12):2254-8.
 31. Blom AB, Van Lent PL, Libregts S, et al. Crucial role of macrophages in

- matrix metalloproteinase-mediated cartilage destruction during experimental osteoarthritis: Involvement of matrix metalloproteinase 3. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):147-57.
32. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *Journal of medicine and life* 2014;7(1):37-41.
 33. Wang H, Gary JL, Martina SE, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis* 2012;71(3):455-62.
 34. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J, et al. Prostaglandin E 2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008;181(7):5082-8.
 35. He W, Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Laufer S, Di Battista JA. Synthesis of interleukin 1 β , tumor necrosis factor- α , and interstitial collagenase (MMP-1) is eicosanoid dependent in human osteoarthritis synovial membrane explants: Interactions with antiinflammatory cytokines. *J Rheumatol* 2002;29(3):546-53.
 36. Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1824(1):133-45.
 37. Tonge DP, Pearson MJ, Jones SW. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis and Cartilage* 2014;22(5):609-21.
 38. Houard X, Goldring MB, Berenbaum F. Homeostatic mechanisms in articular cartilage and role of inflammation in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(11):375.
 39. Howell DS, Pelletier JP. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. In: Mc Carty DJ, Kopman WJ, Eds. *Arthritis and Allied Conditions*. Vol II. 12th Edition. Philadelphia: Lea and Febiger 1993;1723-31.
 40. Di Cesare PE, Abramson SB, Samuels J. Pathogenesis of osteoarthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Sargent JS (eds). *Kelley's textbook of Rheumatology*. 2nd edition. Philadelphia: Elsevier; 2008;89-9.
 41. Nevitt MC, Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: Epidemiological evidence. *Ann Rheum Dis*. 1996;55(9):673-6.
 42. Evcik D. Osteoartrit Etiopatogenezi. In: Sarıdoğan M (ed). *Romatoloji*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2012. 659-66.
 43. Di Cesare PE HD, Samuels J, Abramson SB. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Firestein GS BR, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR (eds). *Kelley's textbook of Rheumatology*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier; 2013;1617-35.
 44. Chan BY, Fuller ES, Russell AK, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2011;19(7):874-85.
 45. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology* 2005;44(1):7-16.

46. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology* 2012;8(11):665-73.
47. Hunter DJ, Gerstenfeld L, Bishop G, et al. Bone marrow lesions from osteoarthritis knees are characterized by sclerotic bone that is less well mineralized. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):11.
48. Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2005;13(9):769-81.
49. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998;41(8):1343-55.
50. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2014;28(1):5–15.
51. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: The MOST study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):163–8.
52. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, Hyldstrup L, Sonne-Holm S. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: Results from the Copenhagen osteoarthritis study. *Menopause* 2007;14(6):1025–30.
53. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: Results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum* 2007;56:129–36.
54. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996;39(4):648-56.
55. McAlindon TE, Felson DT, Zhang M, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1996;125(5):353-9.
56. Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012;79(3):291-7.
57. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007;66(4):433-9.
58. Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? *Br Med Bull* 2015;115(1):111-21.
59. Muthuri SG, McWilliams DF, Doherty M, Zhang W. History of knee injuries and knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Osteoarthr Cartil* 2011;19(11):1286-93.
60. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:132.
61. 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.
62. Croft P, Coggon D, Cruddas M, Cooper C. Osteoarthritis of the hip: An occupational disease in farmers. *Br Med J* 1992;304(6837):1269-72.
 63. Jensen V, Bøggild H, Johansen JP. Occupational use of precision grip and forceful gripping, and arthrosis of finger joints: A literature review. *Occup Med (Chic Ill)* 1999;49(6):383-8.
 64. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A. Habitual physical activity is not associated with knee osteoarthritis: The Framingham Study. *J Rheumatol* 1993;20(4):704-709.
 65. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British Medical Bulletin* 2013;105:185-99.
 66. Tanamas S, Hanna FS, Cicuttini FM, et al. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Care Res* 2009;61(4):459-67.
 67. Leung YY, Ang LW, Thumboo J, et al. Cigarette smoking and risk of total knee replacement for severe osteoarthritis among Chinese in Singapore - the Singapore Chinese health study. *Osteoarthr Cartil* 2014;22(6):764-70.
 68. Gullahorn L, Lippiello L, Karpman R. Smoking and osteoarthritis: Differential effect of nicotine on human chondrocyte glycosaminoglycan and collagen synthesis. *Osteoarthr Cartil* 2005;13(10):942-3.
 69. 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):1039-49.
 70. Bijlsma JWJ, Knahr K. Strategies for the prevention and management of osteoarthritis of the hip and knee. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 2007;21(1):59-76.
 71. Felson DT, Naimark A, Anderson J, et al. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1987;30(8):914-8.
 72. Power JD, Badley EM, French MR, Wall AJ, Hawker GA. Fatigue in osteoarthritis: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:63.
 73. Arola HM, Nicholls E, Mallen C, Thomas E. Self-reported pain interference and symptoms of anxiety and depression in community-dwelling older adults: Can a temporal relationship be determined? *Eur J Pain* 2010;14(9):966-71.
 74. Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908.
 75. Bijlsma JWJ, Berenbaum F, Lafeber FG. Osteoarthritis: An update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115-26.
 76. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16(4):494-502.
 77. Guermazi A, Hayashi D, Eckstein F, et al. Imaging of Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2013;39(1):67-1051.
 78. Lee CL, Huang MH, Chai CY, et al. The validity of in vivo

- ultrasonographic grading of osteoarthritic femoral condylar cartilage: a comparison with in vitro ultrasonographic and histologic gradings. *Osteoarthr Cartil* 2008;16(3):352–8.
79. Martino F, Ettore GC, Angelelli G, et al. Validity of echographic evaluation of cartilage in gonarthrosis. Preliminary report. *Clinical Rheumatology* 1993;12(2):178–83.
 80. Filippucci E, Lagnocco A, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(1):1–5.
 81. Guermazi A, Burstein D, Conaghan P, et al. Imaging in Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2008;34(3):645-87.
 82. Guermazi A, Zaim S, Taouli B, et al. MR findings in knee osteoarthritis. *Eur Radiol* 2003;13(6):1370-86.
 83. Atay MB. Osteoartrit. İç: Beyazova M, Kutsal YG, edit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.2.baskı*. Ankara: Güneş tıp kitapevleri 2011;2533-2560.
 84. Brandt KD, Dieppe P, Radin E. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Medical Clinics of North America*. 2009;93(1):1-24.
 85. Yusuf E, Kortekaas MC, Watt I, Huizinga TWJ, Kloppenburg M. Do knee abnormalities visualised on MRI explain knee pain in knee osteoarthritis? a systematic Review. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):60-7.
 86. Sale JEM, Gignac M, Hawker G. The relationship between disease symptoms, life events, coping and treatment, and depression among older adults with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2008;35(2):335-42.
 87. McCleane G. Pain Perception in the Elderly Patient. *Clinics in Geriatric Medicine* 2008;24(2):203-11.
 88. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2010;149(3):573-81.
 89. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of osteoarthritic pain. Studies in humans and experimental models. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2017;10:349.
 90. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55(1): 5-54
 91. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(5):624-8.
 92. McDougall JJ. Arthritis and pain. Neurogenic origin of joint pain. *Arthritis Research and Therapy* 2006;8(6):220.
 93. Fraenkel L, Felson D. Osteoarthritis. In: Pathy MS, Sinclair AJ, Morley JE, eds. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. 24th ed. Hoboken: Wiley; 2006;961-72.
 94. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy* 2009;11(1):203.
 95. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000;27(6):1513-7.
 96. 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(12):2836-2843.
 97. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain*

- 2016;157(8):1599.
98. Abbott CA, Malik RA, Vanross ER, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care* 2011; 34(10): 2220–4.
 99. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* 2015;156:24–31.
 100. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–387.
 101. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1999; 73 (Suppl 1): 12-24.
 102. Rowbotham MD, Petersen KL, Fields HL, et al. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? *Pain Forum* 1998;7(4):231-7.
 103. Waxman SG, Cummins TR, Dib-Hajj SD, Black JA. Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review. *J Rehabil Res Dev* 2000;37(5):517-28.
 104. Ørstavik K, Jørum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neuroscience Letters* 2010;470:108–04.
 105. Caterina MJ, Julius D. The Vanilloid Receptor: A Molecular Gateway to the Pain Pathway. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:487-517.
 106. Ma W, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased α 2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 2005;113:386.
 107. Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, et al. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett* 2008;443(1): 41–45.
 108. Serra J, Solà R, Quiles C, et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain* 2009;147(1-3): 46–53.
 109. Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol - A human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004;127:1159–71.
 110. Bridges D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanisms of neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2001;87(1):21-26.
 111. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci* 1996;16:4733-4741.
 112. Bennett GJ. Does a neuroimmune interaction contribute to the genesis of painful peripheral neuropathies? *PNAS* 1999;96(14):7736-7.
 113. Watkins LR, Maier S: Neuropathic pain: The immune connection. *Pain: Clinical Updates* 2004;12(1):1-4.
 114. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: Implications for clinical pain. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2003;521:1-21.
 115. Hannson P, Lacerenza M, Marchettini P: Aspects of clinical and experimental neuropathic pain: the clinical perspective. *Pain Research*

- and Management 2001;21:1-18.
116. Baron R: Peripheral neuropathic pain: From mechanisms to symptoms, *Clin J Pain* 2000;16:12-20.
 117. Berker E, Neuropathic Pain and Physiopathological Mechanisms, *Turk J Phys Med Rehab* 2005;51:1-5.
 118. Tan E. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu. 1.Baskı, 2013.
 119. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;12:199–203.
 120. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: Diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807-819.
 121. Baron R, Förster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: A first step to a stratified treatment approach. *The Lancet Neurology* 2012;11:999–1005.
 122. Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *European Journal of Neurology* 2010;17:1010-8.
 123. Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. *Pain* 2013;154(9):1807-19.
 124. Rolke R, Baron R, Maier C, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231-43.
 125. Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, et al. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study. *Pain* 2008;140(3):405-10.
 126. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans - How symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2013;9(10):572-82.
 127. Truini A, Galeotti F, Pennisi E, et al. Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans. *Pain* 2007;132(1-2):102-7.
 128. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010;33(10): 2285–93.
 129. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur. J. Neurol* 2010;17(7):903–912.
 130. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain* 2014;155(4):828-32.
 131. Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: A new technique for early detection of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2013;13(4):488-99.
 132. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, et al. Early detection of nerve fiber loss

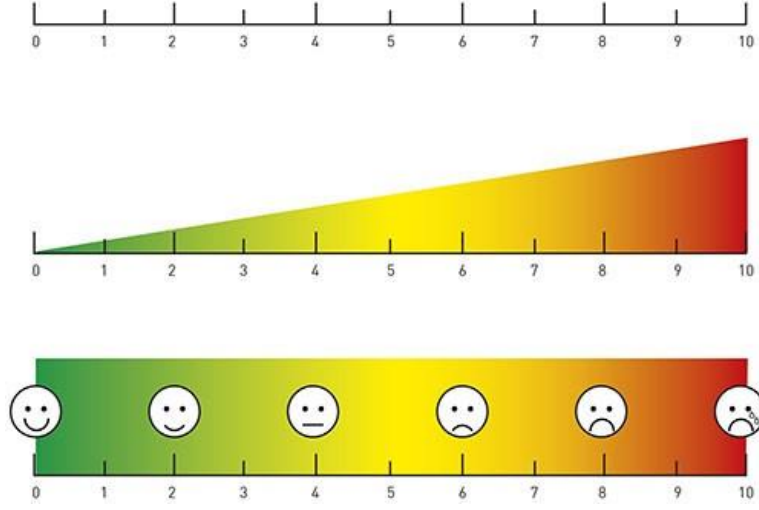
- by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2014;63(7):2454-63.
133. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, et al. Corneal confocal microscopy: A novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33(8):1792-7.
 134. Perrot S. Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Osteoarthritis pain 2015;29:90-7.
 135. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2017;47(1):1-8.
 136. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: Basic studies in animal models. *Osteoarthr Cartil* 2013;21(9):1308-15.
 137. Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44(2):144-54.
 138. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: Increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain* 2007;128:272-82.
 139. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(6):374.
 140. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine* 2018;85(4):429-34.
 141. Ohtori S, Inoue G, Orita S, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J* 2013;54(5): 1253-8.
 142. Suri S, Gill SE, Camin SM, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1423-8.
 143. Ogino S, Sasho T, Nakagawa K, et al. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol* 2009;28:1395–1402.
 144. Ashraf S, Wibberley H, Mapp PI, et al. Increased vascular penetration and nerve growth in the meniscus: a potential source of pain in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):523–9.
 145. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2013;21(9):1236-42.
 146. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S. Decreased femoral cartilage thickness in patients with systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 2014;347(5):382-6.
 147. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, et al. Turkish version of the paindetect questionnaire in the assessment of neuropathic pain: A validity and reliability study. *Pain Med* 2013;14(12):1933-43.
 148. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthr Cartil* 2005;13(1):28–33.

149. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: New outcome measure for primary care. *Br Med J* 1992;305(6846):160–4.
150. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Reliability and Validity of the Turkish Version of Short Form-36 (SF-36). *İlaç Ve Tedavi Derg* 1999;12(2):102-6.
151. Hisli N. Beck depresyon envanteri'nin geçerliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikol Derg* 1988;6(22):118-26.
152. Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997;11(4):695–710.
153. Çarl AB, Akarsu S, Tekin L, et al. Ultrasonographic assessment of the femoral cartilage in osteoarthritis patients with and without osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2014;26(4):411–5.
154. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports* 2012;14(6):549-56.
155. Van Ginckel A, Bennell KL, Campbell PK, et al. Location of knee pain in medial knee osteoarthritis: Patterns and associations with self-reported clinical symptoms. *Osteoarthr Cartil* 2016;24(7):1135-42.
156. 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):333-8.
157. Oteo-Álvaro Á, Ruiz-Ibán MA, Miguens X, et al. High Prevalence of Neuropathic Pain Features in Patients with Knee Osteoarthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Pract* 2015;15:618-26.
158. 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;33:152-8.
159. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.
160. Narayan R, Thabah M, Poduval M. Neuropathic pain among patients with primary knee osteoarthritis: Results of a cross-sectional study from a tertiary care center in Southern India. *Indian J Rheumatol* 2017;12: 132-8.
161. Fernandes GS, Valdes AM, Walsh DA, Zhang W, Doherty M. Neuropathic-like knee pain and associated risk factors: a cross-sectional study in a UK community sample. *Arthritis Res Ther* 2018;27(1):215-21.
162. Roubille C, Raynauld JP, Abram F, et al. The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: A cross-sectional pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:507.
163. Koçyiğit BF, Koca TT. Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis. *Ort Tıp Derg* 2019;11:15-2.
164. Gölge UH, En HM, Kuyucu E, et al. Investigation of knee pain in osteoarthritic and neuropathic pain awareness. *Acta Orthop Belg* 2015;81:639–46.

165. Meyer-Rosberg K, Kvarnström A, Kinnman E, et al. Peripheral neuropathic pain - A multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 2001;5(4):379–89.
166. Garip Y, Eser F, Kiliçarslan A, Bodur H. Prevalence of neuropathic pain in rheumatic disorders: Association with disease activity, functional status and quality of life. *Arch Rheumatol* 2015;30(3).
167. Bradley LA, McKendree-Smith NL. Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: Behavioral and psychologic treatment approaches. *Current Opinion in Rheumatology* 2002;14(1):45–51.
168. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999;6:121–6.
169. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, et al. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1993;20(11):1986-8.
170. Çeliker R. Kalça ve diz osteoartriti tedavisinde güncel kılavuzlar. *Hacettepe tıp dergisi* 2008;39:36-44.
171. Jones G, Ding C, Scott F, Glisson M, Cicuttini F. Early radiographic osteoarthritis is associated with substantial changes in cartilage volume and tibial bone surface area in both males and females. *Osteoarthr Cartil* 2004;12(2):169-74.
172. Winalski CS, Gupta KB. Magnetic resonance imaging of focal articular cartilage lesions. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2003;14:131-44.
173. Petersson IF, Boegård T, Saxne T, Silman AJ, Svensson B. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren and Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35- 54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56(8): 493-6.
174. Gürer G, Seçkin B. Diz Biyomekaniği. *Romatizma* 2001;16:114-24.
175. Serban O, Porojan M, Deac M, et al. Pain in bilateral knee osteoarthritis -Correlations between clinical examination, radiological, and ultrasonographical findings. *Med Ultrason* 2016;18(3):318-25.

EKLER

EK-1: Vizüel Analog Skala



SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

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

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₅	<input type="checkbox"/> ₆

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	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİni itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
11) Yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> 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?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6 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
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

B7 21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı	Çok Az	Hafif	Orta	Çok	Pek Çok
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

B8 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
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 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.

B9

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

B10 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
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

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

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

EK-3: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

(WOMAC)

İsim: _____ Tarih: _____

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

Her aktivite için tek bir 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- 4: PainDETECT Anketi

painDETECT		AĞRI ANKETİ								
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:							
Ağrınızı şimdi , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yok						En fazla				
Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetli idi?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yok						En fazla				
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetli idi?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Yok						En fazla				
Ağrınızın seyri en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:										
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı <input type="checkbox"/>									
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı <input type="checkbox"/>									
	Aralarda tamamen düzelmeye olduğu ağrı atakları <input type="checkbox"/>									
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı <input type="checkbox"/>									
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz										
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu? evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/> Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.										
İşareti alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırılan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?										
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>					
(Doktor tarafından doldurulacaktır)										
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli					
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					
x 0 =	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =					
0										
Toplam puan			35 puan üzerinden							

EK-5: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

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.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
 (1) Gelecek için karamsarım.
 (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
 (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
 (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
 (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 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.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
 (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
 (1) Kendimden pek memnun değilim.
 (2) Kendime kızgınım.
 (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
 (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
 (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
 (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
 (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
 (2) Kendimi öldürmek isterdim.
 (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
 (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
 (3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı 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.

- 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.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
 (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
 (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
 (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
 (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
 (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
 (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
 (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
 (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
 (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
 (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
 (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
 (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
 (2) Her şey beni yoruyor.
 (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
 (1) Eskisinden daha iştahsızım.
 (2) İştahım çok azaldı.
 (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
 (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
 (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
 (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
 (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
 (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
 (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 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.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
 (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
 (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
 (3) sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam skor:

TEŞEKKÜR

Başta tez danıŐmanım Prof. Dr. Alev Alp olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarıma, görevim süresince birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, bölüm hemŐirelerimize, fizyoterapistlerimize ve tüm sağlık personelimize teŐekkürü bir borç bilirim. Son olarak bugüne gelmemde büyük katkıları olan aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eŐim Semih ve canım kızım Ela' ya sonsuz sevgi ve Őükranlarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Bursa' da doğdum. İlkokulu Bursa Hürriyet İlköğretim Okulu' nda tamamladım. Liseyi Bursa Anadolu Lisesi' nde tamamladım. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi' nden mezun oldum. 3 ay süresince Bursa Çekirge Devlet Hastanesi' nde zorunlu hizmetimi yaptım. 2014 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım. 2016 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde eğitimime devam etmekteyim. Evli ve 1 çocuk annesiyim.