TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA SANTRAL SENSİTİZASYONUN FİZİK TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Serkan Burak YÜZÜGÜLDÜ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2020

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTLİ HASTALARDA SANTRAL SENSİTİZASYONUN FİZİK TEDAVİYE YANIT ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Serkan Burak YÜZÜGÜLDÜ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Haydar GÖK

ANKARA
2020

KABUL ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: DR.SERKAN BURAK YÜZÜGÜLDÜ	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: FTR ANABİLİM DALI	3 / 11 / 2020
Tez Danışmanı	: PROF.DR.HAYDAR GÖK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Diz Osteoartritli hastalarda santral sensitizasyonun fizik tedaviye yanıt üzerine etkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

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

PROF.DR.ŞEHİM KUTLAY
Jüri Başkanı
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Prof.Dr.Şebnem ATAMAN
Jüri Üyesi
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Prof.Dr.Haydar GÖK
Jüri Üyesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

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

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

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

Her zaman yanında olan, beni cesaretlendiren, en büyük destekçim, motivasyon kaynağım, canım eşim Betül Yüzügüldü'ye ve beni yetiştiren, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. Serkan Burak YÜZÜGÜLDÜ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. OSTEOARTRİT 4
2.1.1. Osteoartrit Tanımı 4
2.1.2. Osteoartrit Epidemiyolojisi 4
2.1.3. Risk Faktörleri 5
2.1.4. Osteoartrit Patogenezi 7
2.1.5. Osteoartrit Sınıflandırması 9
2.1.6. Osteoartrit Kliniği 12
2.1.6.1. Semptom ve Bulgular 12
2.1.7. Osteartritte Ağrı 14
2.1.7.1. Osteoartritte Ağrı Patofizyolojisi 14
2.2. DİZ OSTEOARTRİTİ 16
2.2.1. Diz Ekleminin Anatomisi 16
2.2.2. Diz Eklemi Kıkırdağı 18
2.2.3. Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi 20
2.2.4. Diz Osteoartriti Kliniği 21
2.2.5. Diz Osteoartriti Tanısı 21
2.2.5.1. Tanı Kriterleri 21
2.2.5.2. Laboratuvar Tetkikleri 22
2.2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri 23
2.2.6. Diz Osteoartriti Tedavisi 25
2.2.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri 25

2.2.6.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri 26
2.2.6.3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri 28
2.3. SANTRAL SENSİTİZASYON 28
2.3.1. Santral Sensitizasyon Tanımı ve Patogenezi 28
2.2.2. Osteoartrit ve Santral Sensitizasyon 30
2.3.3. Santral Sensitizasyon Tanı Yöntemleri 30
2.3.3.1. Klinik Bulgular 30
2.3.4.2. Kantitatif Duyu Testleri 32
2.3.4.3. Elektrofizyolojik Yöntemler 33
2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri 34
2.3.4.5. Genetik Tanı 34
3. GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ 36
3.2. DENEYSEL PROSEDÜR 37
3.3. SOSYO-DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME 38
3.4. AĞRI VE FONKSİYONEL DURUM DEĞERLENDİRMESİ 38
3.5. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME 39
3.6. SANTRAL SENSİTİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ 39
3.7. OA VE SS İLE İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ 40
3.8. HİPERALJEZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 41
3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 42
4. BULGULAR 43
5. TARTIŞMA 50
6. SONUÇLAR 55
ÖZET 56
SUMMARY 58
KAYNAKLAR 60
EKLER 72
Ek-1: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) 72
Ek-2: Ağrı Katastrofizasyon Skalası 73

Ek-3: Beck Depresyon Envanteri..... 74
Ek-4: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi 79
Ek-5: Santral Sensitizasyon Ölçeği..... 80
Ek-6: Pain-DETECT Ağrı Anketi..... 81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	**:**	Amerikan Romatoloji Birliği (American College of Rheumatology)
AMPA	**:**	α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazol propionik asit
BAE	**:**	Basınç Ağrı Eşiği
BDI	**:**	Beck Depresyon Envanteri (Beck Depression Inventory)
CSI	**:**	**S**antral Sensitizasyon Envanteri (Central Sensitization Inventory)
CSP	**:**	Kutanöz Sessiz Periyot
DFNS	**:**	Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain)
DM	**:**	Diabetes mellitus
EEG	**:**	Elektroensefalografi
EMG	**:**	Elektromiyografi
EULAR	**:**	Avrupa Romatizma Birliği (The European League Against Rheumatism)
FMS	**:**	Fibromiyalji sendromu
GABA	**:**	Gamma-aminobütirik asit
GAG	**:**	Glikozaminoglikan
HT	**:**	Hipertansiyon
IASP	**:**	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for Study of Pain)
ISI	**:**	Uykusuzluk şiddeti indeksi (Insomnia Severity Index)
KL	**:**	Kellgren-Lawrence
kPa	**:**	Kilopascal
MMP	**:**	Matriks metalloproteinaz
MRG	**:**	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	**:**	N-metil-D-aspartat
NSAİİ	**:**	Nonsteroid antiinflamatuar ilaç
NWR	**:**	Nosiseptif çekilme/fleksiyon refleksi
OA	**:**	Osteoartrit

OARSI	**:**	Uluslararası Osteoartrit Araştırma Cemiyeti (Osteoarthritis Research Society International)
PAG	**:**	Periaquaduktal Gri Madde
PCS	**:**	Ağrı katastrofizasyon skalası (Pain Catastrophizing Scale)
PDQ	**:**	PainDetect anketi (PainDetect Questionnaire)
PET	**:**	Pozitron emisyon tomografisi
QST	**:**	Kantitatif duyu testi (Quantitative Sensory Testing)
RA	**:**	Romatoid artrit
RVM	**:**	Rostral Ventral Medulla
SS	**:**	Santral Sensitizasyon
TA	**:**	Tibialis Anterior
TIMP	**:**	Metalloproteinazların doku inhibitörleri
TS	**:**	Temporal sumasyon
VAS	**:**	Görsel analog skala (Visual Analog Scale)
VKİ	**:**	Vücut Kitle İndeksi
WOMAC	**:**	Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Diz osteoartriti için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi 23
Tablo 4.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri 43
Tablo 4.2. Grupların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları 45
Tablo 4.3. Grupların basınç ağrı eşiği (BAE) ölçüm değerleri 46
Tablo 4.4. Tüm osteoartrit grubunda değerlendirme ölçekleri ve BAE arasındaki ilişki 48
Tablo 4.5. Değerlendirme parametrelerinin fizik tedaviye olumsuz yanıt riskini belirleme üzerindeki etkisini gösteren basit doğrusal regresyon analizi 49
Tablo 4.6. Fizik tedaviye olumsuz yanıt riskini belirlemek için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeli 49

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Diz ekleminin ön ve arkadan görünümü 17
Şekil 2.2. Diz eklemi kıkırdağı histolojik yapısı 19
Şekil 2.3. Algometre 33
Şekil 3.1. OMERACT-OARSI Osteoartrit Tedavi Yanıt Kriterleri 38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağının fokal kaybıyla birlikte subkondral bölge ve eklem kenarlarında meydana gelen kemik değişiklikleri, kapsüler kalınlaşma ve bu tabloya eşlik edebilen değişik derecelerde sinovit ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Tüm sinoviyal eklemlerde görülebilmekle beraber tipik olarak etkilenen eklemler diz, el, kalça, vertebra eklemleridir. Klinik olarak en sık etkilenen ve en sık disabiliteye neden olan eklem ise dizdir. OA sıklığı yaşla birlikte artmakta ve insidansı dünya nüfusunun yaşlanması ve obezite sıklığının artışına paralel olarak artış göstermektedir (1). Bu nedenle özellikle ileri yaşlarda ağrının ve disabilitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Tüm dünyada en sık görülen eklem hastalığı olan osteoartritin sağlık sistemi ve ekonomi üzerindeki yükü oldukça yüksektir.

Osteoartrit semptomları tutulan eklemlerde ağrı, tutukluk, hareket kısıtlılığı, kabalaşma-şişlik-şekil bozukluğu, hareket sırasında ses gelmesi, güvensiz basma, günlük işleri yapmada güçlük-kısıtlanma; bulguları ise hassasiyet, şişlik, krepitasyon, deformite, instabilite, hareket kısıtlılığı şeklinde özetlenebilir. Semptom ve bulgular geniş bir yelpazeye yayılan özellikler gösterdiğinden hastalarda birbirinden farklı klinik tablolar gelişebilir. OA bu klinik tablolara göre fenotiplere (altkümelere) ayrılabilir. Eklem tutulumunun yaygınlığına (jeneralize- tek eklem), tamir cevabının yeni kemik yapımı şeklinde olup olmamasına (hipertrofik- atrofik), yakınmaların yeni başlayan sürece veya var olan sürecin ilerlemesine bağlı olmasına (insidan- progresif) vb. özelliklere göre bazı altkümelerden söz edilmektedir (2). Tanımlanan fenotiplerin aşikâr etiyolojik, klinik ve terapötik özellikler göstermesi beklenir. Gelecekte fenotiplerin daha iyi tanımlanması ve özgül tedavilerin uygulanması ile OA tedavisinde daha başarılı olunması beklenmektedir.

Osteoartritli hastalarda en çok görülen semptom ve en sık doktora başvurma sebebi ağrıdır. Ağrı, hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ve olası yeni tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde en önemli kriter olarak görülmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği tarafından ağrı "Mevcut veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duyusal ve emosyonel bir deneyim" olarak tanımlanmıştır (3). OA'de ağrı patofizyolojisi kompleks özelliktedir. Önceleri

OA ağrısı pür nosiseptif bir ağrı olarak değerlendirilirken günümüzde nosiseptif ve nöropatik komponentlerin bir arada bulunduğu, periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının rol aldığı bir ağrı olarak düşünülmektedir. Ayrıca yaş, cinsiyet, psikolojik, genetik, hormonal faktörlerin de ağrı algılanmasını ve dışavurumunu etkilediği ortaya konulmuştur (4,5).

Osteoartrit ağrısında etkili lokal faktörler inflamasyon, sinovit, bursit, tendinit, efüzyon, kapsüler gerilme, ligamanlarda zorlanma, subkondral iskemi, sinoviyal kalınlaşma, kemik içi basınç artışı ve kemik iliği lezyonları olarak sıralanabilir. Radyolojik bulgularla ağrı şiddetinin korele olmayışı, total diz protezi sonrası devam eden ağrı, OA ağrı patogenezinde sensitizasyon mekanizmalarının etkisini gündeme getirmiştir (6). Bir dokuda hasara uğrayan ve inflamasyona katılan hücreler çeşitli nörotransmitterler salgılayarak nosiseptif eşiği düşürür. Bu periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesinin ise santral sensitizayona yol açtığı düşünülmektedir. Santral sensitizasyon Woolf tarafından "Ağrı hipersensitivitesiyle sonuçlanan santral sinir sisteminde nöral sinyalizasyon amplifikasyonu" olarak tanımlanmıştır (7). Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (International Association for Study of Pain- IASP) tarafından ise santral sensitizasyon (SS), santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değer altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıtlılığı olarak tanımlanmıştır (3). Santral sensitizasyon spinal kordda sensitizasyon, ağrı fasilitasyon yollarında artmış aktivite, inhibitör yollarda azalma, ağrı nöromatriksinde aşırı aktivite, anterior singulat kortekste nöronal sinapslarda uzun dönem potensiasyon gibi çeşitli mekanizmaları kapsayan geniş bir kavramdır. Santral sensitizasyon ile yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuda, ayrıca bu hasarlı dokuya komşu ve hatta eklem dışındaki normal dokularda da uyarılara cevap artmakta, spinal kordun algılama alanı genişlemektedir ve somatosensoryel kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artmaktadır. Sonuç olarak ağrı şiddeti artmakta, ağrı alanı genişlemekte, ağrılı uyaranın şiddeti ile süresi uzamakta (hiperaljezi) ve ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşmektedir (8).

Santral sensitizasyon kantitatif duyu testi, temporal sumasyon, şartlı ağrı modülasyonu, spinal refleksler, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, anketler ve klinik ölçekler gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Henüz ideal bir yöntem belirlenmemiştir. Kantitatif duyu testi, kontrol edilebilen şiddette

ağrılı ve ağrısız dış uyaranlara kişinin cevabını gösteren psikofiziksel bir yöntemdir. Test sırasında basınç, elektrik, sıcaklık, vibrasyon gibi farklı dış uyaranlar kullanılabilir ve somatosensoryel bozukluk bir modalitede görülürken diğerlerinde görülmeyebilir (9). Basınç ağrı eşiği ölçümü yüksek tekrarlanabilirliği ile stabil bir parametre olarak bulunmuş ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak belirlenmiştir (10).

Fizik tedavi, diz OA hastalarında yaygın olarak önerilen konservatif bir yaklaşımdır. Diz OA prognoz çalışmaları demografik ve psikolojik değişkenlere odaklanmış, ancak birkaç çalışma anormal ağrı işleme mekanizmaları ile ilgili faktörlere odaklanmıştır (11). Santral sensitizasyon ve fizik tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Ağrı duyarlılığındaki artışın (santral sensitizasyonun), tedavi sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Omuz impingement ve lateral epikondilit gibi ağrılı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarında yaygın bir ağrı duyarlılığı ve termal hiperaljezi, daha kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (12,13). Diz osteoartritinde total diz replasmanı öncesi santral sensitizasyon varlığının cerrahi sonrası devam eden diz ağrılarıyla ve dolayısıyla başarısız cerrahi ile ilişkilendirilebileceği ortaya konmuştur (14). Kamçı (whiplash) yaralanma ile ilişkili hastalıklarda duyusal aşırı duyarlılık ve soğuk hiperaljezi varlığının fizik tedaviye olumlu yanıt olasılığını azalttığı gösterilmiştir (15). Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda, santral sensitizasyonu olan diz OA hastalarının fizik tedaviden daha az fayda göreceği hipotezi ortaya konabilir.

Bu çalışmada, ağrılı diz osteoartriti bulunan hastaların ağrı ve fonksiyonelliğe yönelik klinik parametrelerin fizik tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirilerek; fizik tedaviye yetersiz yanıt ile santral sensitizasyon varlığı arasındaki ilişkinin ortaya konulması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOARTRİT

2.1.1. Osteoartrit Tanımı

Osteoartrit; eklem kıkırdağının matriksinde başlayan, kondrosit yanıtlarının bozulması ile süren, progresif doku harabiyeti ile sonuçlanan, eklem kıkırdağı, subkondral kemik, sinovyal membran, eklem kapsülü gibi tüm eklem yapılarında biyokimyasal ve morfolojik değişikliklerin eşlik ettiği inflamatuvar komponentli kronik dejeneratif bir eklem hastalığıdır. OA patofizyolojisinde önceleri düşünüldüğü gibi yalnızca kıkırdak harabiyeti değil, subkondral kemik, sinovyum, ligamanlar, tendonlar, menisküsler, kaslar ve sinir dokuları da rol oynar. Patolojik olarak eklem kıkırdağında incelme ve fibrilasyon, subkondral kemikte değişiklikler, osteofitler, sinovyal zarda düşük dereceli inflamasyon izlenir. Radyolojik olarak eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, osteofitler ve subkondral kistler görülür. Eklem yetmezliği olarak adlandırılabilecek bu tablo klinikte karşımıza kullanmakla belirginleşen ağrı, inaktivite sonrası tutukluk, kemik genişlemesi ve hassasiyet, sinovyal hipertrofi, efüzyon, eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve eklem fonksiyonunda azalma şeklinde çıkar (16). OA klinik tablosu heterojendir; başlama yaşı, eklem tutulumunun dağılımı, ilerleme hızı ve prognozu kişiden kişiye ve eklemden ekleme farklılıklar gösterir. Her eklem tutabilmekle birlikte tipik olarak diz, el, kalça ve omurga etkilenir.

Osteoartrit, gelişmiş ülkelerde fiziksel özürlülüğün en önemli sebeplerinden biri olup, sağlık harcamalarını arttırmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir (17). Yaşlı birey sayısındaki artış ve epidemik obeziteden dolayı bu hastalığın toplumsal maliyetinin önümüzdeki on yıllarda daha da artacağı tahmin edilmektedir (18).

2.1.2. Osteoartrit Epidemiyolojisi

Osteoartrit tüm dünyada en sık görülen eklem hastalığıdır. Sıklığı yaşla birlikte artış gösterir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; tüm dünyada 60 yaş üzerindeki erkeklerin %9,6'sı, kadınların ise %18'i OA yakınma ve bulguları göstermekte,

osteoartriti olanların %80'inin fiziksel aktiviteleri kısıtlanmakta, %25'i temel günlük yaşam aktivitelerini yerine getirememektedir (19).

Osteoartrit prevalansı klinik veya radyolojik olarak tanımlanma şekline göre ve tutulan ekleme göre farklılıklar gösterebilir. Radyografik kriterlere göre değerlendirildiğinde 45-65 yaş arası kişilerde %30; 65 yaş üstü kişilerde %50; 80 yaş üzerinde ise %80'den fazla sıklıkta OA görülebilse de vakaların çoğu asemptomatiktir. Genel olarak 45-55 yaş arasında kadın ve erkeklerde eşit oranda iken, 55 yaş üzerinde kadınlarda daha görülür (1). Batı ülkelerinde önümüzdeki 20 yılda OA prevalansındaki artışın %40 civarında olacağı ve OA'in disabilitenin dördüncü en sık nedeni olabileceği öngörülmektedir (20).

2.1.3. Risk Faktörleri

Osteoartritte; yaş, cinsiyet, obezite, genetik faktörler, kemik kütlesi, diyet, östrojen, eklem bozuklukları ve travma, mesleki zorlanmalar, spor aktiviteleri, kas güçsüzlüğü ve propriyosepsiyon bozukluğu, fiziksel aktivite azlığı, kalsiyum kristalleri, hipermobilite, sigara ve hipertansiyon, hiperürisemi, diyabetes mellitus gibi diğer hastalıklar başlıca risk faktörleri olarak tanımlanır.

Yaş: Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada ilerlemiş yaşın, OA için önemli bir risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur (21,22). Hastalık 25-34 yaş arasında %0,1 oranında görülürken, 65 yaş üzerinde bu oran %80'lerin üzerine çıkmaktadır. Yapılan otopsi çalışmaları dejeneratif eklem değişikliklerinin 2. dekatta ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir. Röntgen bulguları ise üçüncü dekatta görülmekte ve yaşla birlikte ilerlemektedir (21).

Cinsiyet: Genel olarak kadınların erkeklere göre daha fazla OA riski taşıdığı bilinmektedir. Ayrıca hastalık kadınlarda özellikle postmenopozal dönemde daha ciddi seyretmekte ve primer jeneralize OA, enflamatuvar OA ve Heberden nodülleri daha sık görülmektedir (21).

Obezite: Değiştirilebilir OA risk faktörleri arasında obezite yer almaktadır. Obezite ve OA arasındaki ilişki en sık diz ekleminde olmak üzere sırasıyla diz, el ve kalça eklemlerinde belirgindir (23).

Genetik faktörler: Osteoartrit %60-65 oranında genetik geçiş gösterebilmektedir ve genetik etki el ve kalça OA'inde diz OA'den daha belirgindir. Özellikle primer jeneralize OA'de genetik faktörler etkili bulunmuştur. Heberden nodülleri kadınlarda dominant, erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınmaktadır (24).

Kemik kütlesi: Kemik kütlesi değerlerinin normalin üzerinde olması, yaşlı kadınlarda kalça OA için bir risk faktörüdür. Hormon replasman tedavisinin OA oluşumunu hızlandırdığını gösteren çalışmalar olduğu kadar aksini savunan çalışmalar da vardır (25).

Diyet: Beslenme ve OA ilişkisi, besinlerin antioksidan özellikleri ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerine dayanır. Gözleme dayalı çalışmalarda, diz OA olan kişilerin plazma 25-OH vitamin D düzeyi ile eklem aralığı ve kıkırdak kaybı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (26). Bir çalışmada ise vitamin D düzeyi yüksek olanlarda OA gelişimi 3 kat düşük saptanmıştır (26). Diyetle düşük C vitamini alımının diz OA progresyon riskini arttırmakla birlikte insidansa etkisi olmadığı izlenmiştir (27). Vitamin A, K ve E gibi antioksidan vitaminlerin, selenyumun veya bunların birlikte kullanımının OA' deki etkinliği ile ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir (28).

Östrojen: Menopozdan sonra OA insidansında artış görülmesi, östrojenin azalmasının patogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir (29).

Eklem bozuklukları ve travma: Konjenital kalça çıkığı, kalça eklemi epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için risk oluşturduğu bilinmektedir. Travma diz OA için yaygın etyolojik faktörlerden biridir. Major bir travma ya da tekrarlayan minör travma atakları dejeneratif eklem hasarının yerleşmesini kolaylaştırabilir (25).

Mesleki zorlanmalar: Dizin fleksiyonda uzun süre kalmasını gerektiren mesleklerde OA' in daha sık geliştiği gösterilmiştir (24).

Spor aktiviteleri: Güreşcilerde servikal vertebra ile diz ve dirsek, boksörlerde karpometakarpal eklemler, bisiklet yarışçılarında patellofemoral eklem, futbolcularda diz ve ayak bileği, baletlerde talar eklemlerde OA gelişme riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (24).

Kas güçsüzlüğü ve propriosepsiyon bozukluğu: Diz OA'li hastalarda kuadriseps kasında zayıflık oldukça sıktır. Bazı hastalarda da propriosepsiyon duyusunda bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu durum daha çok eklem içi ya da çevresindeki mekanoreseptörlerde meydana gelen hasar sebebiyledir. Charcot eklemi bunun klasik bir örneğidir (30).

Fiziksel aktivite azlığı: Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde bile OA riskinin arttığı ortaya konulmuştur (24).

Kalsiyum kristalleri: CPPD ve bazik kalsiyum fosfat (BCP) varlığı OA'li hastalarda kartilaj hasarını başlatabilir ya da arttırabilir. Gonartrozlu hastaların sinovyal sıvılarında %30-60 oranında BCP kristalleri bulunmuştur (24).

Hipermobilite: Ehler Danlos sendromu gibi jeneralize eklem laksisitesinin görüldüğü kalıtsal hastalıklarda OA riskinin arttığı bildirilmektedir (22).

Sigara: Sigaranın OA riskini arttırdığını destekleyen çalışmalarla birlikte sigara kullanan kişilerde nikotinin kondrositlerin glukozaminoglikan ve kollajen sentez aktivitesini fizyolojik düzeyde arttırdığına işaret eden yayınlar da bulunmaktadır (24).

Diğer hastalıklar: OA ile hipertansiyon, hiperürisemi ve diabetes mellitus arasında obeziteden bağımsız olarak ilişki tespit edilmiştir. Diabetes mellitusta eklem beslenmesinin bozulması ve gelişen nöropati sonucu duysal uyaranlarda azalmanın sekonder OA gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir (21).

2.1.4. Osteoartrit Patogenezi

Osteoartritin moleküler patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin patogenezde katkısı olduğu düşünülmektedir (31,32). Heterojen bir hastalık olan OA'in başlaması ve ilerlemesinde birçok farklı neden rol oynayabilir. İlk patolojik değişikliklerin eklem kıkırdağında veya subkondral kemikte başladığını ileri süren iki farklı görüş olsa da en çok kabul edilen görüş hastalığın eklem kıkırdağından başladığı yönündedir.

Kıkırdak hücreden fakir, avasküler ve innervasyonu olmayan bir dokudur. Eklem hareketi için gerekli kayganlığı ve dayanıklılığı sağlar. Sinovyadan difüzyon yoluyla beslenir. Yaklaşık %98'i ekstraselüler matriksten oluşur. Kıkırdakta kondrosit denilen tek tip hücre bulunur. Kondrositler büyüme faktörleri, sitokinler, matriks kompozisyonu, mekanik yükler, hidrostatik basınç değişiklikleri gibi faktörlere duyarlıdır, matriks anabolizma ve katabolizmasının temel düzenleyicisidir (33). Ekstraselüler matriksin %65-80'i sudur. Geri kalan kısmın büyük çoğunluğu kollajen ve proteoglikanlar, diğer kısımlar ise lipit, fosfolipit, protein ve glikoproteinden oluşur. Kıkırdağın kuru ağırlığının %60'ını kollajenler, %25-35'ini proteoglikanlar, %15-20'sini nonkollajen proteinler ve glikoproteinler oluşturur. Eklem kıkırdağının temel kollajeni tip II olup, az miktarda tip IV, IX, X, XI kollajenler de bulunur. Kollajen ağı tensil kuvvetlere dirençten sorumludur. Proteoglikanlar bir veya birden fazla glikozaminoglikan (GAG) zincirden oluşan karmaşık proteinlerdir. Kıkırdak GAG'ları hyalüronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Temel proteoglikan agrekan olup, daha az miktarda dekorin, biglikan gibi küçük monomerler bulunur. Hidrofilik özellikteki proteoglikanlar kompresyon kuvvetlerine dirençten sorumludur (34,35).

Eklem kıkırdağındaki matriks moleküllerinin yıkım ve yapımı arasında fizyolojik koşullarda bir denge mevcuttur. Bu dengeden kondrositlerin kimyasal ve mekanik çevrelerine cevabı sorumludur. İnsülin benzeri büyüme faktörü I ve II (IGF I ve II), fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β), interlökin (IL)- 1, 6, 8, kemik morfojenik proteinler (BMP) kıkırdak metabolizması üzerine etkili faktörlerden bazılarıdır. Kıkırdak matriksini oluşturan yapılar kondrositler tarafından sentezlenir. Kıkırdak yıkımı da kondrositlerden salgılanan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve katepsinler aracılığıyla olur. Bu enzimler yine kondrositlerden salgılanan metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından inhibe edilirler.

Kıkırdak metabolizmasındaki dengenin yıkım lehine bozulması ve kaliteli matriks sentezi için kondrositlerin yetersiz kalması sonucu OA gelişir. Başlangıçta kondrositler artmış oranda kıkırdak matriks molekülleri ve MMP sentezler. Bununla birlikte artan yapım sürecine rağmen sentezlenen kollajen, proteoglikan ve hyalüronik asitler normal fonksiyonel özelliklere sahip değildir. Süreç ilerledikçe matriks yapım

faaliyetleri azalır. Tip II ve III kollajen, agrekan, TIMP'te azalma, tip VI ve X kollajende, MMP-1, 3, 9, 13'te artış görülür. Histopatolojik olarak önce kıkırdakta ödem ve mikroçatlaklar gelişir. Sonra mikroçatlaklar fissürler şeklinde derinleşir ve sonuçta erozyonlar oluşur. Kıkırdak kaybı nedeniyle subkondral kemiğe binen mekanik yükün artmasıyla subkondral trabeküler kemikte hacim artışı olur. Kopan kıkırdak parçalarının eklem içine düşmesi sinovyal inflamasyona neden olur (34).

Eklem üzerine uygulanan aralıklı yüklenme matriks yapımını arttırırken sabit yüklenme ise azaltır (36). Böylece düşük yoğunluktaki aktiviteler eklemi OA'e karşı korurken, kilo, ağır fiziksel aktivite, instabilite OA riskini arttırır. Özellikle kuadriseps başta olmak üzere kas güçsüzlüğü ve propriyosepsiyon kaybı da eklem stabilitesi ve yük dağılım dengesini bozarak OA patogenezine katkıda bulunurlar (37, 38).

2.1.5. Osteoartrit Sınıflandırması

Osteoartriti yaygın olarak tutulan ekleme göre, etyolojiye göre ve spesifik özelliklerine göre sınıflamak mümkündür (24).

I- TUTULAN EKLEME GÖRE SINIFLANDIRMA

A. Tutulan eklem sayısına göre

a- Monoartiküler
b- Oligoartiküler
c- Poliartiküler

B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre

a- Kalça OA

1. Superolateral
2. Medial
3. Konsantrik

b- Diz OA

1. Medial kompartman
2. Lateral kompartman
3. Patellofemoral kompartman

c- El OA

1. İnterfalangeal
2. Başparmak tabanı
3. İnterfalangeal ve başparmak tabanı

d- Vertebra OA

1. Apofizyal eklem
2. İntervertebral disk hastalığı

e- Diğer

II- ETYOLOJİK SINIFLANDIRMA

A. Primer (İdyopatik) OA

B. Sekonder OA

a. Metabolik nedenlere bağlı

1. Okranozis
2. Akromegali
3. Wilson Hastalığı
4. Hiperparatroidizm
5. Hemokromatozis
6. Kashin-Back hastalığı
7. Kristal depo hastalığı
8. Monosodyum ürat monohidrat (Gut)
9. Kalsiyum pirofosfat dehidrat (Psödogut)
10. Basit kalsiyum fosfat (Hidroksi apatit gibi)

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Üst femoral epifiz kayması
2. Epifizyal displazi
3. Doğuştan kalça çıkığı
4. Blount hastalığı
5. Perthes hastalığı
6. Bacak boyu eşitsizliği
7. Hipermobilite sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması
2. Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz
3. Eklem cerrahisi
4. Kronik hasarlanma (Meslek artropatileri)

d. Enflamatuvar nedenlere bağlı

1. Enflamatuvar hastalıklar (Romatoid artrit gibi)
2. Septik artrit

e. Nöropatik hastalıklara bağlı (Charcot eklemi)

1. Tabes Dorsalis
2. Diabetes mellitus

III- SPESİFİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE

A. İnflamatuvar OA

B. Erozif OA

C. Atrofik veya destrüktif OA

D. Kondrokalsinozis ile beraber olan OA

E. Diğerleri

2.1.6. Osteoartrit Kliniği

2.1.6.1. Semptom ve Bulgular

Osteoartritte en sık görülen semptom ve bulgular; ağrı, tutukluk, krepitasyon, hareket kısıtlılığı, eklem deformitesi, kas atrofisi ve fonksiyon kaybıdır. Bulgular, etkilenen ekleme, patolojik değişikliklerin süre ve şiddeti ile hastanın tolerans düzeyine göre değişiklik gösterirler.

Günümüzde OA, yalnızca dejeneratif bir artrit olarak değil; dinamik, biyomekanik, biyokimyasal ve hücresel işlemlerin dahil olduğu, tüm eklemin etkilendiği bir organ olarak eklemin yetmezliği olarak değerlendirilmektedir (39).

Hastalıkta genellikle yavaş ilerleyen, kronik bir süreç söz konusudur. Bazı dönemlerde alevlenmeler izlenebilir. Tutulum genellikle iki taraflı olsa da bir taraf diğerinden daha semptomatik olma eğilimindedir. Tek eklem veya yaygın tutulum görülebilir. Romatoid artrit (RA) gibi sistemik inflamatuvar artritlerin aksine ateş, kilo kaybı gibi konstitusyonel semptomlar görülmez.

Patolojik süreç, kişiye özgül sistemik etmenler ile tutulan ekleme özgül biyomekanik etmenlerin birbirleri ile etkileşiminin sonucu olarak gelişir. Bu nedenle klinik tablo ve seyir kişiden kişiye ve eklemden ekleme farklılık gösterebilir.

Ağrı: Hastalığın ana semptomudur ve kliniğe en sık başvuru sebebidir. Ağrı genellikle sızı şeklindedir ve lokalize etmek zordur. Eklem çevresinde görülebildiği gibi yansıyan ağrıya da neden olabilir. Ağrı hareket ve zorlama ile artan istirahat ile azalan karakterdedir ancak ilerleyen evrelerde istirahat ağrısı da görülebilir (40).

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

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

Tutukluk: Eklem hareketinin başlatılmasında güçlük olarak tanımlanabilir. Özellikle sabahları ve uzun süreli istirahat sonrası ilk ayağa kalkışta olur. Birkaç dakika bazen daha uzun sürebilir fakat mutlaka yarım saatten azdır. Tutukluğun

kalınlaşmış kapsül, sinovyal fibrozis veya sinovyumda hyalüronat birikimine bağlı olduğu ileri sürülmektedir (40).

Krepitasyon: Hastalar tarafından çatırdama sesi olarak tarif edilir. Eklem hareketleri sırasında palpasyonla hissedilebileceği gibi, kulakla da duyulabilir (krakman). Eklem yüzey düzensizliği, osteofitler, sinovial sıvıdaki kavitasyon ve gaz baloncukları tarafından oluşturulabilir.

Hareket kısıtlılığı: Eklemin hareket genişliğinde azalma olarak tarif edilebilir. Eklem kapsülündeki kalınlaşma, osteofitler, remodelling süreci serbest eklem hareketini engelleyebilir (40).

Eklem deformitesi: İlerlemiş osteoartritte destrüksiyon sonucu ortaya çıkar. Elin proksimal ve distal interfalangeal eklemlerinde nodül oluşumları, distal interfalangeal eklemlerde subluksasyon, karpometakarpal eklemin genişlemesine bağlı elde kareleşme, dizlerde medial tibiofemoral eklem aralığının daralmasına bağlı olarak varus şeklinde açılanma, kalça tutulumuna bağlı bacak boyunda kısalma, instabilite ve ligamantöz laksite örnek gösterilebilir (40).

Kas atrofisi: Diz OA'nin önemli bulguları arasındadır. Kuadriseps femoris kasındaki atrofi belirgindir. Kuadriseps atrofisi ve zayıflığına, diz propriosepsiyonunda azalma ve yürüme sırasındaki postüral salınımında artma eşlik eder (40).

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

Fonksiyon kaybı: Ana neden ağrıdır. Ancak hareket kaybı ve kas güçsüzlüğü de fonksiyon kaybına katkı sağlar. Diz osteoartritinde yürüme kısıtlanır ve yorgunluk oluşur. Hastalar ağrıdan kaçınmak ve/veya eklemini korumak için duruş bozukluğu veya yürüme paterninde değişiklik geliştirebilir. (40).

2.1.7. Osteartritte Ağrı

"Mevcut veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duyusal ve emosyonel bir deneyim" olarak tanımlanan ağrı, OA kliniğinin en temel özelliği ve hastaların en sık doktora başvurma nedenidir (3).

Ağrı genellikle sinsi başlangıçlı, derin, sızlayıcı, erken evrede aralıklı ve hafif şiddettedir. Hareketle artar, istirahatle geçer. Hastalığın ilerlemesiyle yoğunlaşır ve istirahatte de olmaya başlar. Ağrı gün içinde, günden güne, haftadan haftaya değişkenlik gösterebilir. Hastalık süresince tamamen ağrısız dönemler olabildiği gibi, bir zorlanma ile ilişkili veya herhangi bir nedene bağlanamayan alevlenmeler de olabilir. Zamanla ağrı sürekli hale gelebilir, nöropatik karaktere bürünebilir. Hastalar ağrı ve tutukluk ile hava sıcaklığı, nem ve yağış gibi çevresel etkenler arasında ilişki tanımlayabilirler (39).

Hastalar ağrıyı lokalize etmekte güçlük çekebilirler. Ağrı; tutulan eklemin tamamında olabilir veya belirli anatomik bölgelerinde yerleşebilir. Tutulan eklemin distaline doğru yayılım gösterebilir. Önce tek tarafta iken zamanla diğer taraf eklemde de başlayabilir.

Ağrı; uyku bozukluğu, yorgunluk, duygudurum değişiklikleri, günlük yaşam aktivitelerinde zorluk-kısıtlanma, yaşam kalitesinde bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle ağrı ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi ve takip edilmesi önemlidir.

2.1.7.1. Osteoartritte Ağrı Patofizyolojisi

Günümüzde OA ağrısı nosiseptif ve nöropatik komponentlerin bir arada bulunduğu, periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının katkı sağlayabildiği bir ağrı olarak düşünülmektedir. Ayrıca hastanın yaşı, cinsiyeti, duygu durumu, ağrı deneyimleri, sosyoekonomik düzeyi, kültürel düzeyi, ağrı ile başa çıkma becerileri, genetik, hormonal faktörler de ağrı algılanmasını ve dışavurumunu etkiler.

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

Eklemde dört tip duyusal organ bulunur. Tip I ve II reseptörler kapsül, ligaman ve menisküslerde yerleşmişlerdir. Mekanoreseptör özelliği taşıyan bu reseptörler basınç ve traksiyona duyarlıdır. Tip III reseptörler ligaman yüzeyinde yerleşir, yüksek eşikli mekanoreseptördür, güçlü mekanik uyarılara, daha az düzeyde de termal uyarılara yanıt verir. Tip IV (polimodal) reseptörler ise en önemli gruptur. Kıkırdak hariç tüm eklem yapılarında bulunurlar. Normalde sessiz olup inflamasyon gibi patolojik durumlarda mekanik, termal ve kimyasal uyaranlarla aktive olurlar. İlk üç tip miyelinli, tip IV ise miyelinsiz liflerden oluşmuştur. Tip III ve IV reseptörler eklem lezyonlarına bağlı ağrının algılanmasında görev alır (5). Eklemde ağrıya yol açan uyarılar bu reseptörler tarafından algılanır (transdüksiyon). Çoğunluğu miyelinsiz lifler (C lifleri ve sempatik lifler) olmak üzere miyelinli (A-delta lifleri) ve miyelinsiz lifler bu uyarıları üst merkezlere iletir (transmisyon), uyarılar spinal kord seviyesinde düzenlenir (modülasyon) ve üst merkezlere iletilerek bilinç düzeyine ulaşır (persepsiyon) (4).

Osteoartritte periferde ağrı liflerini uyaran yapısal patolojilerin sinovyal zarda inflamasyon, subkondral kemikte basınç artışı ve iskemi, ligamanlar ve eklem kapsülünde gerilme, osteofit oluşumunda periost elevasyonu, kaslarda spazm, bursit, tendinit gibi bozukluklar olduğu düşünülmektedir (41). Ağrının karakteri kökeni konusunda ipucu verebilir. Örneğin eklem kenarlarındaki ağrı ve hassasiyet, kapsül ve ligaman geriliminden veya osteofit oluşumundan kaynaklanan periost ağrısını işaret ederken, egzersiz sonrası oluşan derin yerleşimli ağrı genellikle subkondral iskemi kaynaklıdır.

Osteoartritte kronik ağrı sürecinde santral sinir sistemi önemli rol üstlenmektedir. Radyolojik bulgularla ağrının her zaman korele olmayışı, eklem replasmanı sonrası devam eden ağrı (6), ağrı patogenezinde sensitizasyon mekanizmalarının etkisini gündeme getirmiştir. Bir dokuda hasara uğrayan ve inflamasyona katılan hücreler çeşitli nörotransmitterler salgılar. Böylece nosiseptif eşik düşer, uyaranlara daha şiddetli bir yanıt ortaya çıkar. Bu periferik sensitizasyon olarak adlandırılır. Periferik nosiseptif uyarıların sürekli ve yoğun şekilde devam etmesinin ise santral sensitizasyona yol açtığı düşünülmektedir. Santral sensitizasyon ile yapısal hasar ve inflamasyon olan dokuya ek olarak, komşu ve hatta uzak yerleşimli normal dokularda da uyarılara cevap artar, spinal kordun algılama alanı genişler ve

somatosensoryel kortekse ulaşan ağrı uyarısı yoğunluğu artar. Sonuç olarak ağrı şiddeti artar, ağrı alanı genişler, ağrılı uyaranın şiddeti ve süresi uzar ve ağrılı uyarana cevabın eşik değeri düşer (8). Bu nedenle hastalar için yürümek, oturup kalkmak gibi aslında ağrısız olması gereken mekanik aktiviteler ağrılı hale gelebilmekte (allodini), eklem dokuları dışındaki dokularda da ağrı (sekonder hiperaljezi) hissedilebilmektedir.

2.2. DİZ OSTEOARTRİTİ

2.2.1. Diz Ekleminin Anatomisi

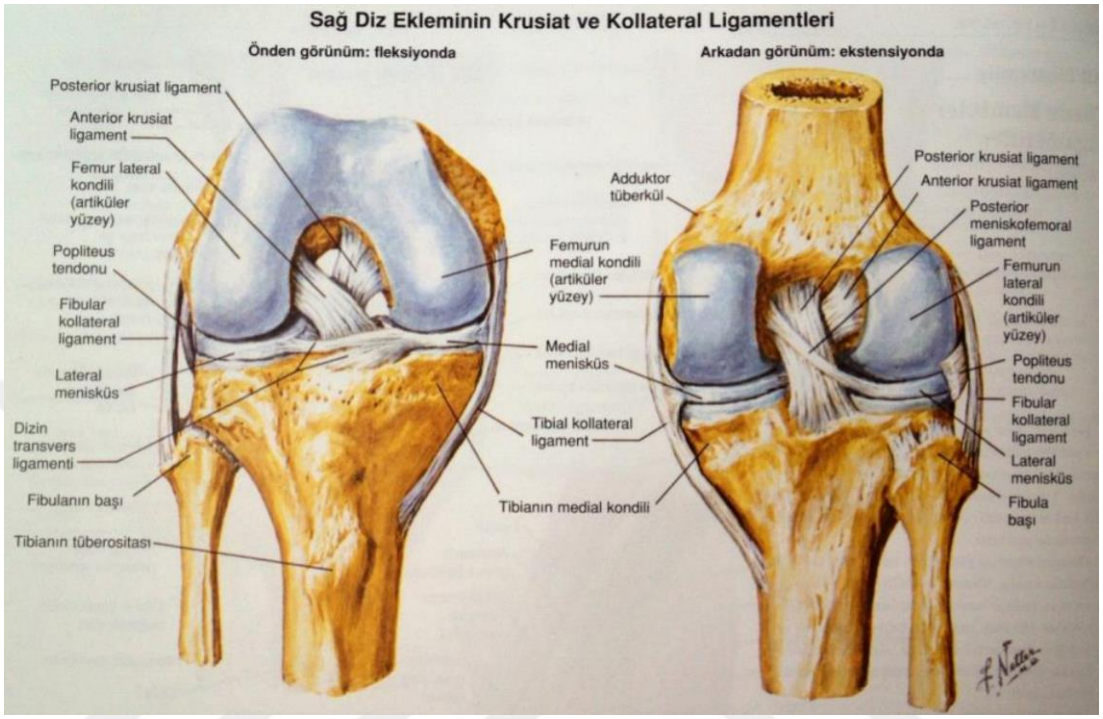
Sinovyal boşluk hacmi ve eklem kıkırdağı alanı açısından diz eklemi vücudun en büyük eklemidir. İki uzun kaldıraç kolu arasında yerleşmesi ve aşırı mekanik gereksinimlere maruz kalması nedeniyle yaralanmalara açıktır.

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

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

Diz eklemini meydana getiren kemiklerin dizilimi (alignment) biyomekanik açıdan çok önemlidir. Kemiklerin birbirleri ile belli açılarda dizilmesi ekleme etki eden

kuvvetlerin uygun açılarda iletilmesini ve dolayısı ile yükün eklem yüzeylerinde homojen dağılımını sağlar.



Şekil 2.1. Diz ekleminin ön ve arkadan görünümü (42)

Eklem Kapsülü: Fibröz yapıdaki diz eklem kapsülü üstte femur kondillerinin eklem kenarlarının hemen proksimaline ve arkada fossa interkondilarise yapışır. İnterkondiler mesafeyi tam olarak örtmez.

Ligamanlar ve Menisküsler: Kapsül dış kısımlardan ligamanlarca desteklenmiş ve güçlendirilmiştir. Lig. kollaterale fibulare (lateral kollateral ligaman), lig. kollaterale tibiale (medial kollateral ligaman), lig. popliteum oblikum, lig. popliteum arkuatum, lig. patella ekstrakapsüler; lig. krusiyatum anterior (ön çapraz bağ), lig. krusiyatum posterior (arka çapraz bağ), meniskofemoral ligamanlar ve lig. transversum ise intrakapsüler bağlardır. Menisküsler tibial plato üzerinde yerleşen, tibiofemoral eklem yüzeylerinin uyumluluğunu arttıran fibrokartilaj yapılardır. Şok absorpsiyonu sağlar ve eklem yüzeyini kayganlaştırırlar (43).

Bursalar: Eklem çevresinde tendonların hareketleri esnasında eklem kapsülünün zarar görmesini engelleyen ve eklemi travmalara karşı koruyan bursalar

yerleşir. Diz ekleminin sinoviyal boşluğu dört bursa ile bağlantılıdır. Bunlar suprapatellar bursa, popliteus bursası, pes anserin bursa ve gastrokinemius bursasıdır. Ayrıca deri ve patella ön yüzü arasında prepatellar bursa, deri ve lig. patella arasında bursa infrapatellaris superfisialis, lig. patella ve tibianın ön yüzü arasında bursa infrapatellaris profunda bulunur (43).

Kaslar: Diz ekleminin ana ekstansör kası m. kuadriseps femoristir. Fleksör kasları ise hemstringler (m. semitendinozus, m. semimembranozus, m. biseps femoris), m. gastrokinemus, m. popliteus, m. grasilis, m. sartoriustur.

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

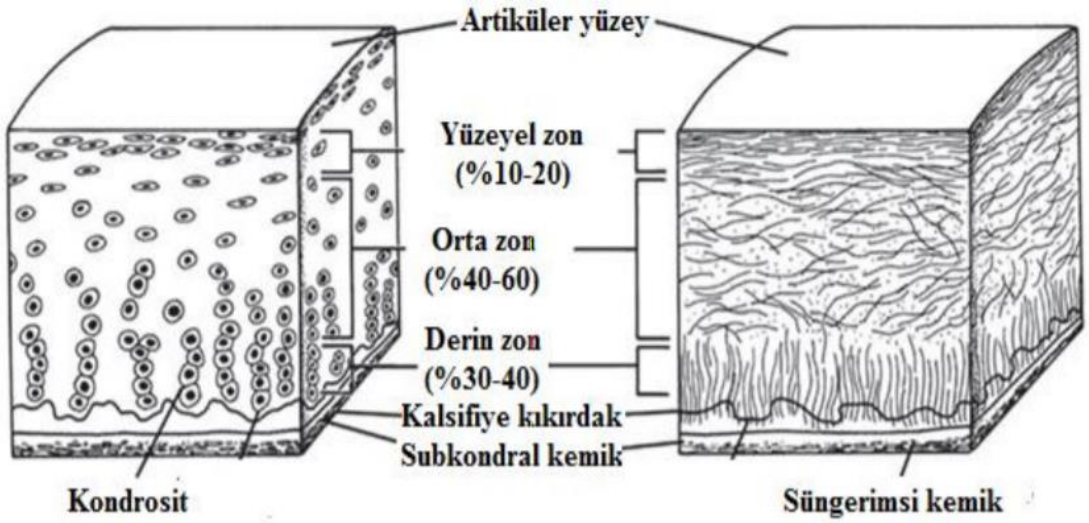
İnnervasyon: Diz ekleminin innervasyonunda obturator, femoral, tibial sinirlerden ve n. fibularis communis'ten gelen dallar görev alır.

Ağrıya Duyarlı Yapılar: Diz ekleminin ağrıya duyarlı yapıları eklem kapsülü, ligamanlar, sinovyum, kemik, periost ve menisküslerin dış kısmıdır (4).

2.2.2. Diz Eklemi Kıkırdağı

Kalınlığı eklemin yerine göre 1-6 mm arasında değişen ve bağ doku yapısında olan eklem kıkırdağı kemiğe sıkıca yapışıktır. Eklem yüzlerinin birbiri üzerinde hareketinden sorumludur. Makroskopik olarak parlak mavi görünümde olan kıkırdak yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır. Görevi yük taşımak ve temas yüzeyi sağlamaktır. Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik doku içermez (44).

Eklem kıkırdağının beslenmesi çift diffüzyon sistemi ile olur. Önce sinoviyal dokudan, sinoviyal sıvıya difüzyon olur. Ardından kıkırdak membran üzerindeki porlardan geçilerek kondrositlere ulaşacak şekilde bir difüzyon olur. Eklem kıkırdağı histolojik olarak, ekstrasellüler matriks ve matriks içinde değişik durumdaki kıkırdak hücrelerinden meydana gelir. Kıkırdak hacminin yaklaşık % 1'ini kondrositler oluşturur. Kıkırdağın kalan büyük bir bölümünü ise hücre dışı matriks oluşturmaktadır (44).



Şekil 2.2. Diz eklemi kıkırdağı histolojik yapısı (45).

Kondrositler yaşam boyunca matriks makromoleküllerini yıkar ve yeniden sentezlerler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. İnterlökin-1 (IL-1), matriks makromoleküllerini yıkan metalloproteinazları indükler ve sentezi engeller. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-ß (IGF-ß) ise matriks sentezini ve hücre proliferasyonunu tetikleyerek yıkımı engeller (46).

Kıkırdak matriksi su ve makromoleküllerden (kollajen, proteoglikan, nonkollajenöz proteinler, glikoprotein gibi) meydana gelir. Kıkırdağın yaklaşık % 80'i sudur. Su, kartilaj boyunca homojen dağılmayıp; yüzeyde % 80, derin zonda % 65 oranındadır. Ekleme yük binmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün geri kalkmasıyla su geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının % 40'ına ininceye kadar sıkıştırılabilir.

Eklem kıkırdağının ana ekstrasellüler matriks elemanı kollajendir. Kollajenin % 90-95'i tip II dir. Kollajenler değişken yoğunluk ve yönlenimlerle hücredışı ağın üç boyutlu ağsı örgüsünü yaparlar, eklem kıkırdağına gerim(tensile) gücü ve esneklik sağlarlar (47).Kollajen liflerinin arasında proteoglikanlar bulunur. Kıkırdağın kuru ağırlığının % 5-10'nunu oluşturur.

Proteoglikanlar karmaşık yapılı makromoleküllerdir ve bir çekirdek proteine bağlanmış glikozaminoglikanlardan oluşur. Kıkırdakta bulunan glikozaminoglikanlar; hiyoloronik asit, kondroitin sülfat, keratan sülfat ve dermatan sülfattır. Proteoglikanlar kıkırdaktaki sıvı akımına karşı direnç gösterirler. Bu nedenle hidrolik permeabilite, yani kıkırdağın esnekliği dokunun su ve proteoglikan içeriğine bağlıdır (48). Proteoglikanlar yapılarındaki yüksek negatif yüklerle su ve katyonları tutarak eklem kıkırdağında şişme basıncının oluşmasını sağlarlar. Yük altında eklem kıkırdağı hücre dışı ağından eklem aralığına ve hücrelerarası alana su çıkışı olur. Oluşan osmotik basınç yükün dengeli dağıtılmasını sağlar ve böylelikle eklem kıkırdağı hasar görmez (49).

Başlangıçta kıkırdakta meydana gelen değişiklikler proteoglikan ve tip II kollajenin yıkımıdır. Kıkırdak proteoglikanların kaybına bağlı olarak yumuşar ve direnci azalır, kollajen doku yıkımına bağlı ise düzensizleşir ve vertikal yönde yırtılır. Açığa çıkan yıkım ürünleri nedeniyle non-spesifik hafif seyirli sinovit gelişebilir (50).

Sinovyal doku: Vücutta bulunan en büyük sinovyal boşluk diz eklemindedir. Damardan zengin bir bağ dokusu olan sinovya, eklem içi sinovyal sıvının oluşumundan sorumludur. Sinovyal sıvı içerisinde bulunan yüksek molekül ağırlıklı hyalüronik asit (HA) eklem lubrikasyonunda (yağlanma) rol oynar ve sinovyal sıvının viskozitesinden sorumludur. OA'de en önemli değişiklik sinovyal sıvının viskozitesindeki azalmaya bağlı eklemde lubrikasyon etkinin azalmasıdır. Lubrikasyonun azalması da eklem kıkırdağının aşınmasına ve dejenerasyonuna neden olur (46).

2.2.3. Diz Osteoartriti Epidemiyolojisi

Semptomatik OA'in en sık görüldüğü yer diz eklemidir. Diz OA kadınlarda daha sıktır. 55 yaş üzerindeki bireylerin %25'inde, inatçı diz ağrısı olduğu ve bu kişilerin %10'unda nedenin diz OA olduğu bilinmektedir (51).

2.2.4. Diz Osteoartriti Kliniği

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

Fizik muayenede hekim tarafından eklemin kemik ve yumuşak dokularında hassasiyet, eklem içi sıvı artışı, varus veya valgus şeklinde dizilim bozukluğu, instabilite, hareket kısıtlılığı, eklem kontraktürü saptanabilir. En sık tutulan kompartman olan medial tibiofemoral kompartmanın tutulumunda varus, lateral tibiofemoral kompartmanın tutulumunda valgus deformitesi görülür. Hastanın yürümesi yavaş olabilir ve ağrı ve/veya eklem kontraktürüne bağlı aksayarak yürüyebilirler.

2.2.5. Diz Osteoartriti Tanısı

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

2.2.5.1. Tanı Kriterleri

1986 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR-American College of Rheumaology) tarafından OA için klinik ve radyografik tanı ve sınıflandırma kriterleri

geliştirilmiştir (52). Bu kriterlerin klinik tanıdan çok sınıflandırmaya yönelik olduğu düşünüldüğünden, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından 2010 yılında klinik tanı amacıyla kullanılmak üzere diz OA için tanı önerileri yayınlanmıştır (53).

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

Klinik kriterler:

1- Önceki ayın çoğu gününde diz ağrısı
2- Aktif eklem hareketinde krepitasyon
3- 30 dakika veya daha kısa süren sabah tutukluğu
4- 8 yaş ve üstünde olmak
5- Muayenede eklemde kemik genişlemesi saptanması

Klinik ve radyografik kriterler:

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

2.2.5.2. Laboratuvar Tetkikleri

Osteoartritte rutin laboratuvar testler normaldir. Laboratuvar testlerine genellikle diğer hastalıklarla ayırıcı tanıya gidebilmek için başvurulur. Aktif, inflamasyonla seyreden eroziv OA gibi olgularda akut faz reaktanlarında ılımlı bir artış görülebilir. Sinovyal sıvı berrak, renksiz veya hafif sarı renkte, beyaz küre sayısı <2000/mm³, PNL %25 in altındadır. Protein değeri hafif artmış olabilir (33). Osteoartritli kıkırdaktaki değişiklikleri gösteren ve hastalık için biyomarker olabilecek serum, idrar ve sinovial sıvı belirteçleri üzerinde çalışılmıştır fakat henüz klinik olarak uygulanabilir bir test mevcut değildir (54).

2.2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi: En basit, en ucuz ve en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Eklem kıkırdağı kalınlığını değerlendirmek için en iyi yöntem ayakta yük vererek çekilmiş anteroposterior grafidir. OA'da konvansiyonel radyografilerde izlenen değişikliklikler osteofitler, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma, subkondral kistler, kemik deformiteleri olarak sıralanabilir. OA ile ilişkili yapılardaki hasarın belirlenmesinde sensitivite ve spesifisitesinin düşük olması, diz pozisyonundaki değişimlerden etkilenebilmesi gibi kısıtlılıkları olsa da direkt grafiler OA'nın görüntü temelli tanısında altın standart olma özelliğini korumaktadır.

Radyografik OA şiddeti çeşitli skorlama sistemleriyle değerlendirilebilir. Bunlardan ilki ve halen en sık kullanılanı Kellgren ve Lawrence tarafından geliştirilen evreleme sistemidir (55). Bu sistemde osteofit ve eklem aralığında daralma temel alınarak eklemler 0 ile 4 arasında evrelenir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Diz osteoartriti için Kellgren-Lawrence radyografik evreleme sistemi

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

Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (US): Hastayı radyasyona maruz bırakmadan, gerçek zamanlı, çoklu planda, düşük maliyetle, OA ile ilişkili inflamatuvar ve yapısal değişikliklerin görüntülenmesine olanak sağlar. Kullanıcıya bağımlı bir teknik olması ve ses

dalgalarının kemikten geçememesi gibi kısıtlılıkları mevcuttur. Eklem kıkırdağı, kemik yüzeyler, menisküsler, bağlar, sinovyum ve efüzyon varlığının değerlendirilebilmesini sağlar. OA'teki güncel rolü inflamatuvar hastalıklardan ayırılmasına yardım etmek, intraartiküler enjeksiyonlara rehberlik etmek, osteofit varlığını göstererek tanıyı desteklemek olarak sıralanabilir. OA tanısında ve prognoz tayininde kullanılmak üzere birtakım kriterler ve semikantitatif skorlama sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (56,57). US'nin OA için bir biyomarker olarak kullanımına yönelik çalışmalar sürmektedir.

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

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Eklem kıkırdağı, fibrokartilaj (menisküs gibi), sinovyum, kemik kontürler, kemik iliği ve bağların görüntülenmesini sağlayan, her planda kesit alınabilen, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip bir görüntüleme yöntemidir. OA'in artık eklemin tüm yapılarını etkileyen bir hastalık olduğu anlaşıldığından, eklemin detaylı görüntülenmesine olanak veren MRG'nin önemi de artmıştır. MRG hem yapısal hasarı göstermek hem de eklem yapıları ile ağrı ilişkisini değerlendirmek açısından değerli bir görüntüleme yöntemi olmuştur. Ayrıca MRG ile konvansiyonel radyografilerde OA değişiklikleri oluşmadan eklemdeki patolojik değişiklikler gösterilebilir, bu sayede OA'in erken dönemde teşhis edilmesi sağlanabilir.

Sintigrafi: Teknesyum-99m ile yapılan sintigrafilerde damarsal reaksiyon ve osteoblastik aktivite artışına bağlı subartiküler eklem bölgesi tutulumu, radyolojik bulgulardan yıllar önce görülebilir. Uzun görüntüleme süresi ve intravenöz radyofarmasötik kullanımı gerektirir. Yüksek radyasyon maruziyeti ve düşük spesifite nedeniyle nükleer tıp yöntemleri OA için klinik rutine girememiştir (58).

2.2.6. Diz Osteoartriti Tedavisi

Osteoartritte yapısal hasarı durduran veya geri döndüren bir tedavi yöntemi henüz olmadığı için tedavide temel amaç ağrıyı azaltmak ve günlük yaşamı kolaylaştırmaktır. Standart bir tedavi yöntemi olmadığı için hastanın tedavisi yaş, komorbidite, klinik tablonun şiddeti, hastanın tercihleri ve tedavinin maliyeti göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir (59).

Tedavide hedefler:

- Hastanın bilgilendirilmesi,
- Ağrının ve diğer yakınmaların kontrol altına alınması,
- Günlük yaşamın kolaylaştırılması,
- İşlevselliğin korunması ve iyileştirilmesi
- Yapısal ve /veya ilerlemenin yavaşlatılmasıdır.

Diz OA tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içermektedir ve optimal tedavi bu iki yöntemin kombinasyonu şeklinde uygulanmalıdır (59).

2.2.6.1. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

Hasta Eğitimi: Eğitim ve bilgi aktarımı tedavinin en önemli unsurlarından biridir. Hasta eğitimi eklemin genel yapısı, hastalıkta neler olduğu, normal bir eklem ile OA'li bir eklem arasındaki farkların neler olduğu, tedavi seçenekleri, günlük yaşamda yapılması gereken değişiklikler ve düzenlemeler ve koruyucu önlemleri içerir tarzda olmalıdır.

Kilo kontrolü:: Hem OA'den korunmada, hem de semptomları azaltmada yararlı bir yöntemdir. Vücut ağırlığının %5'ini kaybetmenin ağrı ve fiziksel fonksiyon üzerinde belirgin iyileşme sağladığı çalışmalarda gösterilmiştir (60). Fazla kilolu ve obez olan OA hastalarının kilo vermesi OARSI ve EULAR rehberlerince önerilmektedir (59, 61).

Zorlayıcı aktivitelerden kaçınma: Dizin tekrarlayıcı fleksiyon hareketine neden olan aktiviteler azaltılmalı, ağır kaldırmadan kaçınılmalıdır.

Uygun ayakkabı, tabanlık, ortez, yardımcı cihaz kullanımı: Yük vermekle ağrısı olan diz OA'li hastalarda ağrılı eklemin karşı tarafında baston kullanılması ekleme binen yükü azaltarak ağrı kontrolüne yardımcı olan yararlı bir yöntemdir. (59, 61). Diz OA'li hastalarda eklemin dizilimini korumak ve ekleme binen yükü azaltmak amacıyla ortezler, patellar bantlama ve lateral kamalar kullanılabilir.

Egzersiz: Egzersiz programının amacı, eklem hareket açıklığını arttırmak, mobilite ve fiziksel aktiviteyi iyileştirmek, fonksiyonel kısıtlılıkları azaltmaktır. İyi planlanmış bir egzersiz programı eklem ağrısını gidermede NSAİİ'ler kadar etkili olabilir. Egzersiz, OA tedavisinde en sık kullanılan farmakolojik olmayan tedavi yöntemidir. Hastalara bu amaçla OA' nın çeşitli aşamalarında eklem hareket açıklığı egzersizleri, izometrik, izotonik ve aerobik egzersizler önerilmektedir (59, 61)

Fizik tedavi modaliteleri: Fizik tedavi modaliteleri ile ağrı ve sertlik azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, paraartiküler yapılar güçlenmektedir. Böylece hastanın fonksiyonel kapasitesi artarak, yaşam kalitesi yükselmektedir (62). Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD) tedavi rehberinde transkütanöz elektro nöral stimülasyon (TENS), interferansiyel akım ve diyadinamik akımın ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi üzerine yararlı etkileri olabileceği; yüzeyel ve derin ısıtıcı uygulamalarının aktif sinoviti olmayan diz OA hastalarında ağrı ve fonksiyonel durum üzerine yararlı olabileceği belirtilmektedir (63). OARSI tedavi rehberinde TENS'in diz OA'li bazı hastalarda kısa süreli ağrı kontrolüne yardımcı olabileceği belirtilmektedir (64).

Balneoterapi: Orta-şiddetli semptomları olan, fonksiyonel kısıtlılığı olmayan, farmakolojik tedavilere yanıtı düşük olan diz OA'li hastalarda kullanılabileceği bildirilmiştir (63).

2.2.6.2. Farmakolojik Tedavi Yöntemleri

Asetaminofen (Parasetamol): Etkin, güvenli ve ucuz olduğundan hafif/orta derecede OA'li hastalarda günlük 4000 mg dozu aşmamak kaydıyla kullanılabilir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerine göre diz OA'li hastalarda hafif/orta dereceli eklem ağrılarında birinci sırada tercih edilmesi gereken oral analjeziktir (59, 61, 63).

Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ): Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar etkin analjezik ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde hafif/orta derecede diz OA'li hastalarda asetaminofene cevap alınamadığı durumlarda ve şiddetli ağrısı olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak NSAİİ kullanımı önerilmektedir (59, 61, 63). Parasetamolden daha etkili oldukları bildirilmektedir. Gastrointestinal yan etkileri göz önünde bulundurulmalı, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Topikal ilaç uygulamaları: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde topikal kapsaisin ve topikal NSAİİ'nin oral analjezik ve antiinflamatuvar ajanlara ek olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (59, 61, 63).

Opioid Analjezikler: Narkotik analjezikler tek başına veya asetaminofen ile birlikte kullanılabilir. Bağımlılık riskinden dolayı kısa süreli kullanımları önerilmektedir. EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan tedavi rehberlerinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kontraendike olduğu, hastanın tolere edemediği veya yeterli düzeyde klinik cevap alınamadığı durumlarda narkotik analjeziklerin yararlı olabileceği belirtilmektedir (59, 61, 63).

İntraartiküler Kortikosteroid: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde özellikle efüzyonun eşlik ettiği inflamasyonda kısa süreli rahatlama amacıyla intraartiküler kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (59, 61, 63). Diz OA'li hastalarda eklemin inflamasyonuna bağlı olarak efüzyon ve akut ağrı gelişmesi halinde tedavi amacıyla intraartiküler kortikosteroidler kullanılabilir.

Viskosuplementasyon: EULAR, OARSI ve TRASD tarafından oluşturulan diz OA tedavi rehberlerinde hyalüronik asitin ağrı ve fonksiyonel durum üzerinde olumlu etki sağladığı, fakat yapısal etkisinin tartışmalı olduğu belirtilmektedir (59, 61, 63). İntraartiküler hyalüronik asit, diz OA'li hastalarda farmakolojik olmayan tedavilere, basit analjeziklere, NSAİİ'ye yeterli klinik cevap alınamayan veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilmektedir.

Glukozamin, kondroitin sülfat ve diaserein: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde glukozamin ve/veya kondroitin sülfatın diz OA'li hastalarda semptomatik rahatlama sağlayabileceği belirtilmiştir (59, 61, 63). Ayrıca

glukozamin, kondroitin sülfat ve diasereinin yapı modifiye edici etkisinin olduğu belirtilmiştir (59, 61).

Duloksetin: TRASD rehberinde orta-şiddetli semptomu olan, diğer farmakolojik tedavilere yeterli yanıt alınamayan kronik ağrılı hastalarda duloksetin kullanılabileceği bildirilmiştir (63). OARSI rehberinde komorbiditesi olmayan yalnız diz OA hastaları ile komorbiditesi olan ve olmayan çoklu eklem tutulumlu OA hastalarında duloksetinin yararlı olabileceği bildirilmiştir (61).

2.2.6.3. Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Eklem Replasman Cerrahisi: EULAR, OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilere rağmen ağrıda yeterli rahatlama ve fonksiyonel iyileşme olmayan hastaların eklem replasman cerrahisi açısından değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (59,61,63).

Osteotomi: OARSI ve TRASD tedavi rehberlerinde bir kompartmanda diz OA'i bulunan, belirgin şikâyeti olan genç ve fiziksel olarak aktif hastalarda yüksek tibial osteotominin eklem replasmanını geciktirebileceği belirtilmektedir (61,63).

2.3. SANTRAL SENSİTİZASYON

2.3.1. Santral Sensitizasyon Tanımı ve Patogenezi

Santral sensitisazyon (SS), IASP (Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği - International Association for Study of Pain) tarafından, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerin altındaki afferent uyarılara karşı artmış yanıt olarak tanımlanmıştır (3).

Mekanik, termal veya kimyasal bir uyaranın nosiseptörleri aktive etmesi ile asendan ağrı yolağı başlar (transdüksiyon). Elektriksel uyarı nosiseptör Aδ ve C lifleri ile spinal korda ulaşır ve burada ilk sinapsını yapar (transmisyon). Salgılanan glutamat postsinaptik membrandaki AMPA reseptörlerine bağlanarak depolarizasyona sebep olur. Ara nöronlar bu seviyede inhibitör/eksitatör modülasyonu gerçekleştirir (modülasyon). Ardından nosiseptif bilgi sekonder projeksiyon nöronları ile talamusa

iletilir. Bu sinapstan sonra somatosensoriyal kortekse ulaşan sinyallerin algılanması gerçekleşir (persepsiyon). Desendan ağrı yolağı ise beyin sapında periakuaduktal gri madde (PAG) ve rostral ventral medullada (RVM) sinaps yaparak spinal kord boyunca aşağı iner. Serotonin ve norepinefrin salgılayarak arka boynuzdaki internöronlarla sinaps yapar, onları uyararak gamma-aminobütirik asit (GABA) salgılamalarını sağlar, böylece nosiseptör ile ikinci nöron arasındaki sinaps inhibe olur (60). Ağrının duyusal ayırt edici komponentlerinden (lokalizasyonu, şiddeti ve niteliği) somatosensoriyel korteks; emosyonel komponentinden anterior singulat korteks, amigdala ve insular korteks; kognitif kontrolünden ise prefrontal korteks sorumludur (65).

Nosiseptör uyarısının uzun süre devam etmesi, tekrarlayan vasıfta olması; yeni nöromodülatörlerin sürece dahil olmasına, postsinaptik membrandaki normal nosisepsiyon sürecinde inaktif olan nörokinin-1, NMDA gibi reseptörlerin aktive olmasına, membran iyon kanallarında, hücre içi sinyal yolaklarında ve transkripsiyonda değişiklikler görülmesine sebep olur. Hücre uyarılabilirliği artar, sinaptik fasilitasyon meydana gelir, GABA ve glisin salınım veya aktivitesinde azalma görülür. Tüm bunlar daha güçlü bir depolarizasyona ve nöronal eksitasyona yol açar. Ayrıca SS'da, periferik sensitizasyondan farklı olarak, normalde düşük eşikli mekanoreseptör olup, nosiseptif projeksiyonları aktive edemeyen Aβ lifleri de ağrı oluşturabilir hale gelir (66). Mikroglia, astrosit gibi nöron dışı hücrelerin de SS'da rolü olduğu ortaya konmaktadır (67). Hem asendan yolaktaki uyarının amplifikasyonu, hem desendan yolağın inhibitör aktivitenin azalması santral sensitizasyona katkı sağlar. Sonuç olarak SS ile; nöronlarda artmış spontan aktivite artar, aktivasyon eşiği düşer ve reseptif alanda genişleme görülür (68). Santral sinir sistemindeki bu değişiklikler ise klinikte normalde ağrısız olan uyaranlara karşı ağrı cevabı oluşması (allodini), ağrılı uyaranlara karşı şiddetli ve uzamış cevap (primer hiperaljezi), hasar olmayan bölgelerde de ağrı duyarlılığında artma (sekonder hiperaljezi) şeklinde ortaya çıkar (69).

Santral sensitisazyona yatkınlık yaratan, tetikleyen ve devam ettiren mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılabilmiş değildir ancak travma ve inflamasyonun periferik ve santral sensitizasyonda başlatıcı ve sürdürücü rolü bilinmektedir. Genetiğin ve epigenetiğin SS ve ağrı üzerinde etkisi olduğuna dair

bilgiler artmaktadır (70,71). SS'da nöroendokrin disregülasyonun katkısı olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (72).

2.2.2. Osteoartrit ve Santral Sensitizasyon

Diz OA'de her zaman radyolojik evrelemenin ağrı şiddetiyle doğrudan ilişkili olmaması ve hastaların tedaviye verdikleri yanıtlarda heterojenite olması ağrı mekanizmasında kompleks mekanizmaların yol oynadığını ortaya koymaktadır. Periferik pro-inflamatuvar mediatörler ve nöropeptidler tarafından sensitize olan nosiseptörlerin aktivasyon eşik değerleri düşmektedir. Meydana gelen periferik sensitizasyonun zamanla spinal seviyede ve daha yüksek beyin merkezlerinde değişmiş nosiseptör girdi işleme mekanizmalarına yol açması sebebiyle santral sensitizasyon fenomeni ortaya çıkmaktadır (73).

2.3.3. Santral Sensitizasyon Tanı Yöntemleri

2.3.3.1. Klinik Bulgular

Santral sensitizasyonu düşündüren temel bulgu patolojiyle uyumsuz şiddet ve dağılımda ağrıdır. Bu durum öykü ve muayene ile saptanabilir. Periferik sensitizasyon da aynı şekilde ağrı duyarlılığında artışa yol açabilir ve periferik uyaran genellikle SS'un tetikleyicisidir. Bu nedenle ağrıya periferik ve santral sensitizasyonun katkılarını ayırt etmek zor olsa da SS katkısının ön planda olduğunu düşündüren bazı bulgular vardır. Bu bulgular; düşük eşikli Aβ lifleriyle taşınan ağrı (sinir bloğu veya elektrik stimülasyonu ile belirlenebilir), patoloji olmayan bölgelere yayılan ağrı duyarlılığı, art duyular, temporal sumasyon, normalde ağrı oluşturmayacak düşük frekanslı uyaranlarla ağrının devam etmesi olarak sıralanabilir (69).

Koku, ışık, kimyasal uyaranlara aşırı duyarlılık, uyku bozukluğu, enerji azlığı, kognitif bozukluklar, stresle şikayetlerde kötüleşme, depresif özellikler, mesanede rahatsızlık hissi, pelvik ağrı, ishal/kabızlık sorunları, subjektif şişlik hissi de SS ile ilişkilendirilen semptomlardır. Bu semptomlar "Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory- CSI)" ile de değerlendirilmektedir. CSI 25 sorudan oluşur. Her soru 0 ile 4 arasında puanlanır (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Kırk ve üzeri puan

%81 duyarlılık, %75 özgüllük ile santral sensitizasyon varlığını gösterir (74). SS şiddeti ise 0-29 arası subklinik, 30-39 arası hafif, 40-49 arası orta, 50-59 arası şiddetli, 60 ve üzeri çok şiddetli olarak tanımlanmıştır (75).

Muayene sırasında ağrılı bölgeyi etkileyen travma ve hastalıklar sorgulanmalıdır. Zira inflamasyon ve doku hasarının duyarlılaştırıcı etkisi bilinmektedir. Daha önceki tedavilere yanıt da SS hakkında ipucu verebilir. Ayrıca hiperaljezi, allodini, temporal sumasyon varlığı araştırılmalıdır. Ağrılı bölgede ve uzak noktada; sıcak, soğuk, vibrasyon, basınç duyarlılıklarının değerlendirilmesi, egzersiz sonrası basınç ağrı duyarlılığının değerlendirilmesi, eklem hareket açıklığı sonunda direnç varlığı (end feel) değerlendirilmesi önemlidir (76). Bu bulgular fizik muayene ile de değerlendirilebilmekle birlikte daha objektif ve ölçülebilir değerlendirme algometre ve kantitatif duyu testi gibi cihazlarla yapılabilmektedir.

Santral sensitizasyon tanısı için yaygın kabul görmüş kriterler henüz oluşturulabilmiş değilse de Nijs ve ark. (77), SS ağrısı tanısı için 3 aşamalı bir kriter seti tanımlamıştır:

• Hasarın/patolojinin doğası ve derecesi ile uyumsuz ağrı deneyimi: İlk ve olmazsa olmaz kriterdir. Ağrı şiddeti ve algılanan disabilite patolojiyle orantısız olmalıdır.

• Yaygın ağrı dağılımı, allodini, hiperaljezi: Ağrı dağılımı için şu 4 özellikten en az biri karşılanmalıdır:

- Bilateral ağrı / ayna ağrısı (örn. simetrik ağrı paterni)
- Gezici ağrı, ağrı kaynağıyla anatomik olarak ilişkisiz yerlerde ağrı, nonsegmental dağılımda yaygın ağrı alanları (nöroanatomik olarak mantıksız dağılımda)
- Yaygın ağrı (aksiyal, vücudun her iki tarafı, belin yukarı ve aşağısında ağrı)
- Ve/veya primer nosisepsiyon bölgesinin segmental alanının dışında allodini/ hiperaljezi

• Kas iskelet sistemi ile ilişkisiz duyularda hipersensitivite: Mekanik basınç, kimyasal maddeler, soğuk, sıcak, elektrik uyarısı, stres, duygular, mental yük, parlak ışık, gürültü gibi çeşitli uyaranlara cevap artmıştır. Sınıflandırma için bu semptomların

ağrının başlangıcından önce olmaması gerekmektedir. Premorbid dönemde bu semptomların varlığı SS ağrısını dışlamaz fakat bu semptomların SS ağrısı tanısında kullanılmasını güvenilmez kılar. CSI kullanılarak bu kriterin değerlendirilebilmesi mümkündür (77).

2.3.4.2. Kantitatif Duyu Testleri

Kantitatif duyu testi (Quantitative sensory testing-QST), kontrollü şiddette ağrılı ve ağrısız dış uyaranlara bireyin cevabını değerlendiren psiko-fiziksel bir yöntemdir. Alman Nöropatik Ağrı Araştırma Ağı (German Research Network on Neuropathic Pain- DFNS) tarafından toplam 13 özelliği değerlendiren 7 testten oluşan standart QST protokolü aşağıdaki gibi listelenmiştir (78):

- Soğuk, sıcak ve paradoksik sıcak duyularının algılanmasında termal duyu eşikleri
- Sıcak ve soğuk uyaranlar için termal ağrı eşikleri
- Dokunma ve vibrasyon için mekanik duyu eşikleri
- Pinprick ve künt basınç eşiklerini içeren mekanik ağrı duyarlılığı, pinprick duyarlılığı için uyaran/cevap fonksiyonları, dinamik mekanik allodini, tekrarlı pinprick uyarana ağrı sumasyonu (wind-up benzeri ağrı)

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

Basınç ağrı eşiği ölçümü (BAE) ise algometre ile daha kısa sürede, nispeten daha düşük maliyetle uygulanabilen bir diğer yöntemdir. Algometre taşınabilir bir cihaz olduğundan değerlendirme yatak başında gerçekleştirilebilir. Algometrenin 0,5 ya da 1 cm^2lik sert ucu ölçüm yapılacak bölgeye dik olarak yerleştirilir. Uygulanan basınç kullanılan cihaza göre, cihaz tarafından sabit bir hızla veya değerlendirici tarafından manuel olarak uygulanan kuvvet ile arttırılır. Hastanın ağrıyı hissettiği ilk değer kaydedilir. BAE ölçümü yüksek tekrarlanabilirliği ile stabil bir parametre olarak bulunmuş ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak saptanmıştır (10). Diz OA'da ve sağlıklı kontrollerde QST modalitelerinin güvenilirliği değerlendirildiğinde

BAE'nin en az değişkenlik gösteren yöntem olduğu ortaya konmuş ve klinik pratikte BAE'nin kullanılması önerilmiştir (79).



Şekil 2.3. Algometre

2.3.4.3. Elektrofizyolojik Yöntemler

Lazer ile uyarılmış potansiyeller (LEP): Lazer ile radyant ısı uygulaması Aδ ve C liflerini selektif olarak aktive eder. Bu uyarıya verilen kortikal cevaplara LEP adı verilir. LEP kayıtlarında habituasyonun azalmış olması, kortikal cevaplardaki ilerleyici amplifikasyon aşırı aktif nosiseptif sistemi düşündürür (80).

Pinprick uyarılmış potansiyeller (PEP): Bu yöntem; çapı 0,25 mm, kuvveti 128 mN olan yassı tip prob ile yapılan mekanik stimülasyon sonucu ortaya çıkan elektroensalografik (EEG) yanıtların kaydedilmesine dayanır. Aδ liflerini aktive ederek sekonder hiperaljezi varlığını değerlendirmeyi amaçlar (81).

Nosiseptif çekilme/fleksiyon refleksi (NWR): Alt ekstremitedeki duyusal sinirlere perkütan elektrik uyarısı verilmesiyle bacağın çekilmesi sonucu oluşan elektromiyografik (EMG) yanıtın değerlendirilmesidir. Spinal ağrı yollarının sensitivitesini değerlendirmeyi sağlar. NWR ayrıca endojen ağrı modülasyonu ve temporal sumasyon değerlendirmesinde de kullanılması mümkündür (82).

Kutanöz sessiz periyot (CSP): Koruyucu bir refleks olan CSP istemli kasılma sırasında verilen kutanöz uyarı sonrasında kas aksiyon potansiyelindeki kısa süreli duraksa olarak tanımlanır. Fibromiyalji hastalarında CSP süresinin kontrol grubuna göre uzamış olması, bu bulgunun SS ile ilişkili olduğunu ortaya sürmektedir (83).

2.3.4.4. Görüntüleme Yöntemleri

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

- Beyine gelen artmış nosiseptif girdiler, nosiseptif sistemde nöroplastik değişikliklere yol açarak kronik ağrıya dönüşüm ve kronik ağrının idamesinde rol oynar.
- Beyine ulaşan kronik nosiseptif girdiler somatosensöryel ve motor sistemlerde kortikal reorganizasyon ve maladaptif nöral plastisiteye yol açar.
- Kronik ağrı, geniş skala nöronal ağ konnektivitesinde temporal ve spasyal değişikliklerle ilişkilidir.
- Kronik ağrı beyinde makroskopik yapısal değişikliklere yol açabilir (84).

Diz OA hastalarında da fMRG ile fibromiyaljiye benzer, SS düşündüren bulgular saptanmıştır (85).

2.3.4.5. Genetik Tanı

Genetik mutasyonlar, reseptörlerin veya nörotransmitterlerin sentez ve salınımıyla ilişkili yapıların fonksiyonunu değiştirerek ağrıya yatkınlık yaratabilmektedir. Katekolamin-O-metil transferaz, sodyum kanal, guanosin trifosfat siklohidroksilaz, tip 2 ve 3 adrenerjik reseptörler, CNS potasyum kanal geni mutasyonları ağrıya yatkınlık ile ilişkilendirilmektedir (86).

Santral sensitizasyon tanısında yukarda bahsedilen yöntemler kullanılsa da altın standart bir tanısal yöntem henüz ortaya konulamamıştır. Ağrı ve sensitizasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasının ardından geçerli tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi de mümkün olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na 3 aydan uzun süren diz ağrısı ile başvuran hastalar arasında ACR kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı alarak ilk değerlendiren hekim tarafından fizik tedavi uygulaması endikasyonu konulan, 45-75 yaş aralığında, araştırmaya katılmayı kabul eden 80 hastanın osteoartrit grubu olarak araştırmaya dahil edilmesi planlandı. Kontrol grubu olarak 45-75 yaş aralığında, diz ve önkolda ağrısı olmayan, eklemi etkileyebilecek mekanik, inflamatuvar, endokrin, dejeneratif, sistemik ek hastalığı olmayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 30 sağlıklı birey araştırmaya dahil edildi.

Araştırmaya Dahil Olma ve Olmama Kriterleri

Osteoartrit grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- ACR kriterlerine göre primer diz osteoartriti tanısı almış olmak
- 45-75 yaş arasında olmak
- Ağrı süresinin 3 aydan uzun olması
- Ağrı şiddetinin vizüel analog skalaya (VAS) göre 5 ve üzerinde olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Dahil olmama kriterleri:

- Servikal veya lomber radikülopati varlığı
- Sistemik inflamatuvar hastalık varlığı
- Diyabetik nöropati varlığı
- Kemoterapi veya radyoterapiye bağlı duyu kaybı varlığı
- Fibromiyalji veya kronik yorgunluk sendromu tanısının olması
- Değerlendirme sırasında koopere olmayı engelleyecek kognitif bozukluk veya psikiyatrik hastalık varlığı
- Son 3 ay içerisinde dizlere yönelik fizik tedavi alma veya enjeksiyon yapılma öyküsü

Kontrol grubu için:

Dahil olma kriterleri:

- 45-75 yaş arasında olmak
- Diz ve önkolda ağrı olmaması
- Diz eklemini etkileyebilecek mekanik, inflamatuvar, endokrin, dejeneratif veya sistemik ek hastalık olmaması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Dahil olmama kriterleri:

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

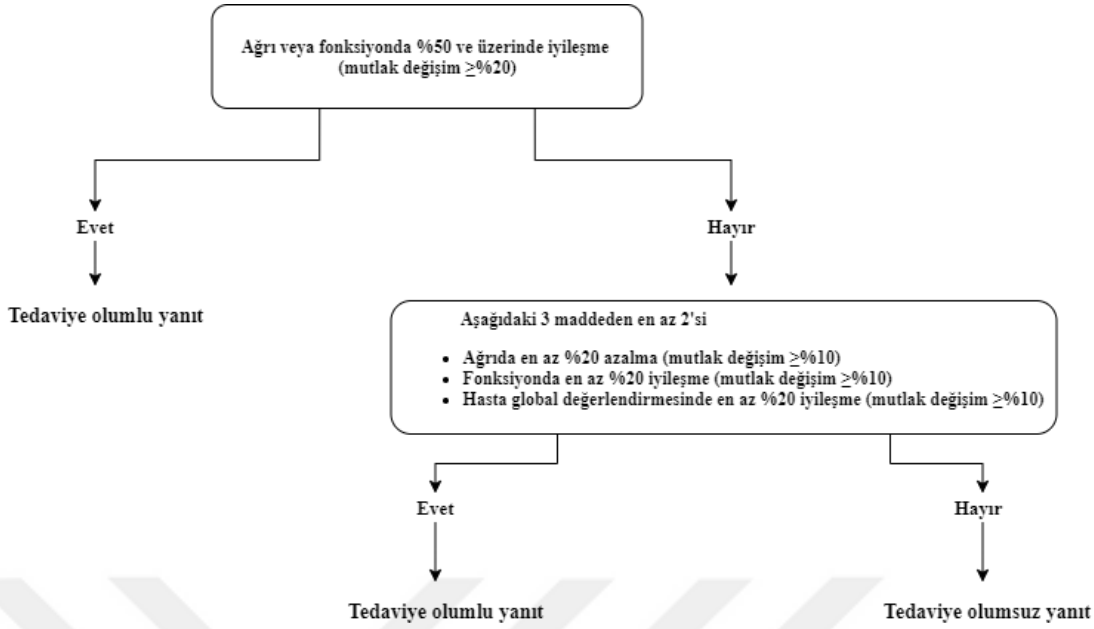
3.2. DENEYSEL PROSEDÜR

Tedavi öncesinde, değerlendirici Serkan Burak Yüzügüldü (SBY) tarafından tüm hastaların klinik değerlendirmeleri yapıldı ve değerlendirme sonuçları hasta takip formuna kaydedildi.

Osteoartrit grubundaki hastalara 3 hafta boyunca, haftada 5 gün olmak üzere toplam 15 seans konvansiyonel fizik tedavi uygulaması yapıldı. Fizik tedavi uygulaması güncel diz osteoartriti tedavi kılavuzları doğrultusunda her hastaya özel olarak planlandı. Yüzeyel ısıtıcı veya soğutucular, derin ısıtıcılar, analjezik akımlar ve egzersizlerin kombinasyonundan oluşan tedavi programı hastaları değerlendiren SBY tarafından belirlendi.

Tedavi bitiminde tüm hastalar WOMAC ölçeği ile tekrar değerlendirilip basınç ağrı eşiği (BAE) ölçümü yapıldı.

Tedavi sonrası hastalar OMERACT-OARSI osteoartrit tedavi yanıt kriterlerine göre (87) tedaviye yanıt verenler ve vermeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı (Şekil 3.1); tedaviye yanıt ile tedavi öncesi yapılan klinik değerlendirme ve ölçekler arasındaki ilişki ortaya konmaya çalışıldı.



Şekil 3.1. OMERACT-OARSI Osteoartrit Tedavi Yanıt Kriterleri (87)

Kontrol grubundaki hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadı, sadece basınç ağrı eşiği referans değeri elde etmek için basınç ağrı eşiği ölçümü yapıldı.

3.3. SOSYO-DEMOGRAFİK VE KLİNİK DEĞERLENDİRME

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim, meslek, ek hastalıklar, kullandığı ilaçlar, ağrı süreleri kaydedildi.

Tüm katılımcılara fizik muayene yapılarak dizlerde patellar şok ve sıcaklık artışı varlığı değerlendirildi, eklem hareket açıklığı ölçümü yapıldı.

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

3.4. AĞRI VE FONKSİYONEL DURUM DEĞERLENDİRMESİ

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

Ağrı ve fonksiyonel durumu değerlendirmek için Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ölçeği uygulandı (88). WOMAC ölçeği ağrı, tutukluk ve fiziksel fonksiyon olmak üzere üç bölümden ve toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Her soru 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır (0=yok, 4=çok şiddetli). Tüzün ve ark. (89) tarafından yapılan çalışmada WOMAC ölçeğinin Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği gösterilmiştir.

3.5. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Osteoartrit grubundaki tüm katılımcıların poliklinik değerlendirmeleri sırasında çekilmiş olan diz anteroposterior (AP) grafileri araştırmacı ve deneyimli bir fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimi tarafından Kellgren-Lawrence (KL) radyografik evreleme sistemine göre değerlendirildi. Kontrol grubundaki katılımcıların diz grafisi çekilmedi. Kellgren-Lawrence sınıflamasında AP grafiler 0-4 arasında olmak üzere 5 seviyede skorlanmaktadır; 0. Osteoartrite ait herhangi bir bulgu yok; 1. Osteofit için şüpheli görünüm; 2. Kesin osteofit var, eklem aralığı korunmuş; 3. Eklem aralığında orta derecede daralma; 4. Eklem aralığı büyük oranda bozulmuş, subkondral kemikte skleroz artışı mevcut. Eklemdeki bulgular The OA Research Society International (OARSI) atlası dikkate alınarak osteofit, eklem aralığında daralma, skleroz artışının şiddetine göre puanlandı.

3.6. SANTRAL SENSİTİZASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Santral sensitizasyonun değerlendirilmesi için basınç ağrı eşiği ölçümü yapıldı ve Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory- CSI) uygulandı (90).

Basınç ağrı eşiği ölçümü kantitatif duyu testi yöntemlerinden biri olup yüksek oranda tekrarlanabilirliği nedeniyle stabil bir parametre olarak kabul edilmekte ve ağrı eşik ölçümlerinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (10). BAE ölçümü OA grubunda ağrılı dizden, eğer her iki diz de ağrılı ise daha şiddetli ağrı olan dizden, kontrol grubunda ise rastgele belirlenen bir dizden; diz ile aynı taraf tibialis anterior (TA) kası üzerinden ve karşı taraf önkoldan yapıldı. Diz ölçümü medial eklem aralığı üzerinden, TA kası ölçümü, tuberositas tibianın 5 cm distalinden, önkol ölçümü volar

yüzde medial epikondilin 5 cm distalinden yapıldı. Diz OA'da medial tibiofemoral kompartman daha sık etkilendiği için ölçümlerde medial eklem aralığı tercih edildi. Ağrının periferik yayılımını belirlemek için TA kası, uzak bir noktada sensitizasyon varlığını belirlemek için önkol değerlendirildi. Tüm noktalar kemik belirleyicilere göre işaretlenebilir yerlerden seçilerek ölçümlerin katılımcılarda aynı noktalardan yapılabilmesi sağlandı. Ölçümler için dijital basınç algometresi (J-Tech Commander Algometer, ABD) kullanıldı. Algometrenin 1 cm²'lik sert ucu ölçüm yapılacak noktalar üzerine cilde dik olarak yerleştirildi, katılımcı ağrı duyduğunu söyleyene kadar basınç kademeli olarak arttırıldı ve ağrı duyduğu sıradaki değer belirlendi. Her bölge için 3 ölçüm yapıldı, ölçümlerde ilgili bölgenin duyarlılaşmasını engellemek için prob hafifçe yer değiştirildi ve aralarda 30 saniye beklendi. İlk ölçüm deneme-öğrenme ölçümü olarak değerlendirildi, son iki ölçümün ortalaması alınarak Newton/cm^2 (N/cm^2) cinsinden kaydedildi. Katılımcıların değerlendirme öncesi son 24 saatte analjezik almamış olmasına dikkat edildi, diğer medikal tedavilere (antidepresan, pregabalin vb.) müdahale edilmedi.

Santral sensitizasyon ölçeği 25 sorudan oluşmaktadır. Her soru 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır (0=hiçbir zaman, 4=her zaman). Kırk ve üzeri puan %81 duyarlılık, %75 özgüllük ile santral sensitizasyon varlığını göstermektedir (74). Santral sensitizasyon şiddeti ise 0-29 arası subklinik, 30-39 arası hafif, 40-49 arası orta, 50-59 arası şiddetli, 60 ve üzeri çok şiddetli olarak tanımlanmıştır (75). CSI Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Düzce ve ark. (90) tarafından gösterilmiştir.

3.7. OA VE SS İLE İLİŞKİLİ KLİNİK TABLOLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Osteoartrit ve Santral Sensitizasyon ile ilişkili klinik durumlardan nöropatik ağrı, ağrı katastrofizasyonu, depresyon ve uyku problemleri değerlendirildi.

Hastalarda nöropatik ağrı varlığının değerlendirilmesi amacı ile painDETECT nöropatik ağrı anketi kullanıldı (91). Anket ilk olarak bel ağrılı hastalarda ağrının nöropatik komponentini saptayabilmek amacı ile geliştirilmiştir. Anket skoru 12 ve altında olan hastalarda nöropatik ağrı bileşeninin olmadığı kabul edilir. Skorun 13-18 aralığında olması durumunda sonuç belirsiz olmakla birlikte nöropatik bileşenin

bulunabileceği, 19 ve üzerindeki skorlarda ise nöropatik ağrı bileşeninin olduğu kabul edilmektedir. Anketin Türkçe geçerlilik, güvenilirlik çalışması Alkan ve ark. (92) tarafından yapılmıştır.

Ağrı katastrofizasyonu, Ağrı Katastrofizasyon Skalası (Pain Catastophizing Scale- PCS) ile değerlendirildi (93). PCS hastaların ağrı sırasındaki duygu ve düşüncelerini sorgulayan 13 sorudan oluşmakta, her soru 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır (0=hiç, 4=her zaman). Otuz ve üzerindeki değerler klinik olarak anlamlı ağrı katastrofizasyonu varlığını göstermektedir (93). Bu skalanın Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Süren ve ark. (94) tarafından gösterilmiştir.

Depresyon, Beck Depresyon Envanteri (Beck Depression Inventory- BDI) ile değerlendirildi (95). BDI kişinin duygu durumunu değerlendiren 21 sorudan oluşmaktadır. Her soru 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Hisli ve ark. (96) tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada önerilen şekliyle 17 ve üzeri değerler depresyon varlığını işaret eder olarak kabul edilmiştir.

Uyku problemlerinin değerlendirilmesi için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (Insomnia Severity Index- ISI) kullanıldı (97). ISI birinci sorusu 3 alt başlık içeren toplam 5 sorudan oluşmaktadır. Her soru ve alt başlık 0 ile 4 arasında puanlanmaktadır (0=sorun yok, 4=çok şiddetli sorun). On beş ve üzeri puan klinik olarak anlamlı uykusuzluğa işaret etmektedir. Bu indeksin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirliği Boysan ve ark. (98) tarafından gösterilmiştir.

3.8. HİPERALJEZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Z skorları aşağıda belirtilen formül ile hesaplandı:

z skor = (Xbirey – Ortalamakontrol) / Standart sapmakontrol

Z transformasyondan sonra BAE değerlerinde normal dağılım sağlandı. Z skorunun 0±1,96 olması, sağlıklı kontrol grubunun sonuçlarının dağılımının %95'ini temsil etmektedir. Sağlıklı kontrol grubu sonuçlarının %95 güven aralığı dışında kalanlar, yani z skoru <-1,96 veya >1,96 olanlar anormal olarak tanımlandı. Negatif değerler hiperaljeziyi, pozitif değerler hipoaljeziyi temsil etmektedir. $p<0,05$ olduğunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.9. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Güç analizinde etki büyüklüğü 0,3145, hata payı %5 ve güç %80 olarak alındığında 1 serbestlik dereceli ki kare testi ile osteoartrit grubuna 80 hasta dahil edilmesi gerektiği sonucuna varıldı.

Kategorik değişkenler için ki kare testi, tedaviye yanıt veren ve vermeyen gruplar ile santral sensitizasyon arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için lojistik regresyon modeli kullanıldı.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, medyan değerler yönünden farkın önemliliği MannWhitney U testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA testi ile, medyan değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher's kesin ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken Spearman Korelasyon testi kullanılmıştır. Kümeli örneklemler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken kümeli örneklemler için korelasyon katsayısı hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Z skorlarının hesaplanabilmesi için DFNS tarafından da önerildiği gibi, BAE değerlerinde normal dağılım sağlanması için logaritmik transformasyon yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 84 hasta dahil edildi. Hastalar OMERACT-OARSI tedavi yanıtı kriterlerine göre tedaviden fayda gören hastalar ve tedaviden fayda görmeyen hastalar olarak iki gruba ayrıldı. 50 hastanın tedaviden fayda gördüğü saptanırken 34 hastanın tedaviden fayda görmediği belirlendi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de yer almaktadır.

Tablo 4.1. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	**Tedaviden Fayda Gören Hastalar**		**Tedaviden Fayda Görmeyen Hastalar**		**p**
	Sayı (n=50)	**%**	**Sayı (n=34)**	**%**	
Cinsiyet					
Kadın	42	84	30	88,2	0,754
Erkek	8	16	4	11,8	
Eğitim					
Okur-yazar değil	5	10	4	11,8	0,594
İlkokul-Ortaokul	17	34	15	44,2	
Lise	17	34	7	20,5	
Üniversite	11	22	8	23,5	
Meslek					
Çalışan	16	32	9	26,5	0,840
Ev Hanımı	28	56	20	58,8	
Emekli	6	12	5	14,7	
Ek Hastalık					
Var	33	66	24	70,6	0,812
Yok	17	34	10	29,4	
KL Evresi					
Evre 1	11	22	6	17,6	0,856
Evre 2	24	48	15	44,1	
Evre 3	12	24	11	32,3	
Evre 4	3	6	2	5,8	
	Ort±SS Med (Min-Max) (IR)		**Ort±SS Med (Min-Max) (IR)**		
Yaş	59,5±8,1 59,5 (45-74)(12)		61,7±8,1 62 (46-74) (14)		0,234
VKİ	27,7±3,4 27,4 (21-34,7) (4,9)		28,5±4 27,9 (22-38,7) (5,4)		0,365
Ağrı Süresi (ay)	12,4±9,9 10,5 (3-60) (11)		16,7±12,6 13,5 (3-60) (13)		0,087

KL: Kellgren-Lawrence; VKİ: Vücut kitle indeksi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Med: Medyan; Min: Minimum; Max: Maksimum; IR: Interquartile Range.

Tedaviden fayda gören grupta hastaların 8'i (%16), tedaviden fayda görmeyen grupta ise hastaların 4'ü (%11,8) erkekti. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu (p=0,754). Katılımcıların yaş ortalamaları tedaviden fayda gören grupta 59,5±8,1, tedaviden fayda görmeyen grupta 61,7±8,1 idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (p=0,234).

Tedaviden fayda gören grubun VKİ ortalaması 27,7±3,4, tedaviden fayda görmeyen grubun 28,5±4 idi. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu (p=0,365).

Tedaviden fayda gören grupta diz ağrısı süresi ortalama 12,4±9,9 ay, tedaviden fayda görmeyen grupta 16,7±12,6 ay idi. Her iki grupta da ağrı süresi 6 ay ile 5 yıl arasında değişmekteydi. Gruplar arasında diz ağrısı süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,087).

Tedaviden fayda gören grubunun %66'sında, tedaviden fayda görmeyen grubun %70,6'sında, tanı konulmuş en az bir ek hastalık vardı. Her iki grup arasında ek hastalık açısından anlamlı fark yoktu (p=0,817).

Tedaviden fayda gören gruptaki hastaların 28'i ev hanımı (%56), 16'sı çalışan (%32), 6'sı emekli (%12) iken tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların 20'si (%58,8), 9'u çalışan (%26,5), 5'i emekli (%14,7) idi.

Tedaviden fayda gören gruptaki hastaların indeks (daha ağrılı olan, BAE ölçümü yapılan) dizlerinin grafileri Kellgren-Lawrence (KL) radyografik evreleme sistemine göre incelendiğinde 11 hasta (%22) evre 1, 24 hasta (%48) evre 2, 12 hasta (%24) evre 3, 3 hasta (%6) evre 4 olarak değerlendirildi.

Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların indeks (daha ağrılı olan, BAE ölçümü yapılan) dizlerinin grafileri Kellgren-Lawrence (KL) radyografik evreleme sistemine göre incelendiğinde 6 hasta (%17,6) evre 1, 15 hasta (%44,1) evre 2, 11 hasta (%32,3) evre 3, 2 hasta (%5,8) evre 4 olarak değerlendirildi.

İki grup arasında tedavi öncesi VAS ile ölçülen ağrı şiddeti açısından anlamlı fark saptandı. Tedaviden fayda görmeyen grupta başlangıç VAS skoru tedaviden fayda gören gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,035). Tedavi sonrası VAS skoru

beklenildiği üzere tedaviden fayda gören grupta anlamlı düzeyde daha düşüktü (p<0,001).

İki grup arasında tedavi öncesi WOMAC skorları açısından anlamlı fark saptandı. Tedaviden fayda görmeyen grupta başlangıç WOMAC skoru tedaviden fayda gören gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,003).

Tablo 4.2. Grupların değerlendirme ölçekleri açısından karşılaştırmaları

Değişkenler	**Tedaviden Fayda Gören Hastalar**	**Tedaviden Fayda Görmeyen Hastalar**	p
	Ort±SS Med (Min-Max) (IR)	**Ort±SS Med (Min-Max) (IR)**	
Tedavi öncesi VAS skoru	65,4±10,5 63,5 (50-95) (14)	69,8±10 70 (50-91) (13)	**0,035***
Tedavi sonrası VAS skoru	26,7±9,5 25 (9-60) (11)	54,12±9,5 54,5 (31-69) (13)	**<0,001***
CSI skoru	23,8±16,7 16 (5-63) (29)	35,3±16,8 42 (9-67) (30)	**0,004***
BDI skoru	11,1±5,2 10 (3-26) (7)	14,5±6,3 12,5 (5-27) (11)	**0,022***
ISI skoru	10,7±5,2 11 (1-21) (9)	13,5±5,5 14 (4-23) (11)	**0,033***
PCS skoru	17,2±9,5 14 (5-39) (15)	22,03±10,3 19 (6-42) (19)	**0,02***
PDQ skoru	13,1±5,8 12,5 (3-24) (9)	17,1±7,04 17 (5-32) (9)	**0,013***

VAS: Görsel analog skala; CSI: Santral Sensitizasyon Envanteri; BDI: Beck depresyon envanteri; ISI: Uykusuzluk şiddeti indeksi; PCS: Ağrı katastrofizasyon skalası; PDQ: PainDetect Anketi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Med: Medyan; Min: Minimum; Max: Maksimum; IR: Interquartile Range.

Grupların arasında Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların CSI skoru tedaviden fayda gören hastaların CSI skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,004). CSI'ye göre santral sensitizasyonu olanların (CSI skoru ≥40) sıklığı tedaviden fayda gören grupta %26 (n=13), tedaviden fayda görmeyen grupta %52,9 (n=18) idi. Tedaviden fayda görmeyen grupta santral

sensitizasyon sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,021).

Her üç bölgeden yapılan BAE ölçümü değerleri (ağrılı diz, aynı taraf tibialis anterior ve karşı taraf önkol) tedaviden fayda görmeyen grupta hem tedaviden fayda gören gruba göre hem de sağlıklı kontrol grubunda göre anlamlı düzeyde düşüktü (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Grupların basınç ağrı eşiği (BAE) ölçüm değerleri

	Tedaviden Fayda Gören Hastalar	**Tedaviden Fayda Görmeyen Hastalar**	**Kontrol grubu**	**p**
	Ort±SS Med (Min-Max) (IR)	**Ort±SS Med (Min-Max) (IR)**	**Ort±SS Med (Min-Max) (IR)**	
BAE Diz (N/cm^2)	15,08±4,5 14,6 (4,6-25,6) (6,5)	10,7±3,5 10,5 (2,6-16,5) (5,4)	20,9±6,6 20,8 (8,6-34,8) (10,3)	**<0,001***
BAE TA (N/cm^2)	18,7±4,4 19,7 (5,6-29,5) (5,7)	16,6±3,8 16,4 (6,7-25,4) (2,4)	23,2±6,3 22,7 (11,8-36,7) (8,5)	**<0,001***
BAE Önkol (N/cm^2)	28,8±6,1 30,2 (10,5-41,3) (9,6)	24,9±7,9 21,6 (14,6-41,6) (11,6)	31,2±6,8 30,8 (10,5-45,4) (10)	**0,002***

BAE: Basınç ağrı eşiği; TA: Tibialis anterior kası; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma; Med: Medyan; Min: Minimum; Max: Maksimum; IR: Interquartile Range.

Ağrılı diz BAE ile CSI skoru arasında düşük (r=-0,212) (p=0,05), aynı taraf tibialis anterior ve karşı taraf önkol BAE ile CSI skoru arasında ise düşük-orta düzeyde anlamlı (sırasıyla r=-0,340 ve r=-0,424) negatif ilişki saptandı (sırasıyla p=0,002 ve p<0,001).

Grupların Beck Depresyon Envanteri (BDI) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (p=0,022). Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların BDI skoru tedaviden fayda gören hastaların BDI skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,022). BDI'ye göre depresyonu olanların (BDI

skoru ≥17) sıklığı tedaviden fayda gören grupta %12, tedaviden fayda görmeyen grupta %35,2 idi. Tedaviden fayda görmeyen grupta depresyon sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,015). BDI skoru ile önkol BAE arasında düşük düzeyde (r=-0,249) negatif korelasyon saptandı (p=0,22).

Grupların Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların ISI skoru tedaviden fayda gören hastaların ISI skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,033). ISI'ya göre uyku bozukluğu olanların (ISI skoru ≥15) sıklığı tedaviden fayda gören grupta %30, tedaviden fayda görmeyen grupta %41,1 idi. Tedaviden fayda görmeyen grupta uyku bozukluğu sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre daha fazla olsa da aradaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdı (p=0,352). ISI skoru ile TA BAE ve önkol BAE arasında düşük düzeyde (sırasıyla r=-0,234 ve r=-0,327) negatif korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,032 ve p=0,002).

Grupların Ağrı Katastrofizasyon Skalası (PCS) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların PCS skoru tedaviden fayda gören hastaların PCS skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,02). PCS'ye göre Ağrı katastrofizasyonu olanların (PCS skoru ≥40) sıklığı tedaviden fayda gören grupta %14, tedaviden fayda görmeyen grupta %35,2 idi. Tedaviden fayda görmeyen grupta ağrı katastrofizasyonu sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,033). PCS skoru ile önkol BAE arasında düşük-orta düzeyde (r=-0,356) negatif korelasyon, PCS skoru ile CSI arasında ise orta düzeyde (r=0,642) korelasyon saptandı (sırasıyla p=0,001 ve p<0,001).

Grupların Pain-Detect (PDQ) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların PDQ skoru tedaviden fayda gören hastaların PDQ skorundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,013). PDQ'ya göre "nöropatik ağrı bileşeni olası (%90)" olanların (PDQ skoru ≥19) sıklığı tedaviden fayda gören grupta %22, tedaviden fayda görmeyen grupta %44 idi. Tedaviden fayda görmeyen grupta "eşlik eden nöropatik ağrı bileşeni" sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksekti

(p=0,031). PDQ skoru ile CSI skoru arasında orta düzeyde (r=0,570) pozitif korelasyon, PDQ skoru ile önkol BAE arasında ise düşük-orta düzeyde (r=0,374) negatif korelasyon saptandı (her ikisi için de p<0,001).

PDQ ile PCS skorları arasında orta düzeyde (r=0,514) korelasyon saptandı (p<0,001).

Tablo 4.4. Tüm osteoartrit grubunda değerlendirme ölçekleri ve BAE arasındaki ilişki

		CSI	Diz BAE	TA BAE	Önkol BAE
CSI	r	1	-0,570	-0,642	-0,410
	p	.	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**
PDQ	r	0,570	-0,200	-0,224	-0,374
	p	**<0,001**	0,068	0,041	**<0,001**
PCS	r	0,642	-0,109	-0,194	0,356
	p	**<0,001**	0,323	0,077	**0,001**
ISI	r	0,410	-0,132	-0,234	-0,327
	p	**<0,001**	0,233	**0,032**	**0,002**
BDI	r	0,150	-0,182	-0,093	-0,249
	p	0,174	0,098	0,400	**0,022**

r: korelasyon katsayısı; CSI: Santral Sensitizasyon Envanteri; PDQ: PainDetect Anketi; PCS: Ağrı Katastrofizasyon Skalası; BAE: Basınç ağrı eşiği; TA: Tibialis anterior kası; ISI: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi; BDI: Beck Depresyon Envanteri.

Tedaviden fayda gören grupta hastaların %4'ünde dizde ve önkolda basınç hiperaljezisi vardı, tedaviden fayda görmeyen grupta ise hastaların %17,6'sında dizde ve önkolda basınç hiperaljezisi vardı. Hiperaljezi sıklığı yönünden gruplar arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0,021).

Fizik tedaviye olumsuz yanıt riskini predikte etme amacıyla her bir değerlendirme paremetresi için basit doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bu analizde elde edilen başlıca sonuçlar Tablo 4.5'te belirtildi. Basit doğrusal regresyon analizleri sonucunda diz ve önkolda hiperaljezi varlığı, SS, depresyon, ağrı katastrofizasyonu ve nöropatik ağrı varlığı tedaviye olumsuz yanıt riskini predikte etmede tek başına anlamlı olarak belirlendi.

Tablo 4.5. Değerlendirme parametrelerinin fizik tedaviye olumsuz yanıt riskini belirleme üzerindeki etkisini gösteren basit doğrusal regresyon analizi

	OR (%95 CI)	**p**
Tedavi öncesi VAS	1,041 (0,997-1,088)	0,067
VKİ	1,057 (0,938*1,191)	0,260
KL evresi	1,202 (0,707-2,044)	0,497
Hiperaljezi (Önkol)	5,143 (0,971-27,232)	**0,045***
Hiperaljezi (Diz)	5,143 (0,971-27,232)	**0,045***
Hiperaljezi (TA)	1,375 (0,120-15,792)	0,065
CSI	3,202 (1,272-8,063)	**0,014***
BDI	4,000 (1,324-12,084)	**0,014***
PCS	3,351 (1,156-9,713)	**0,026***
PDQ	2,799 (1,081-7,251)	**0,034***
ISI	1,633 (0,656-4,067)	0,292

OR: Odds ratio (olasılık oranı); CI: Confidence interval (Güven aralığı); VAS: Vizüel Analog Skala; VKİ: Vücut kütle indeksi; KL: Kellgren-Lawrence; TA: Tibialis anterior; CSI: Santral Sensitizasyon Envanteri; BDI: Beck Depresyon Envanteri; PCS: Ağrı Katastrofizasyon Skalası; PDQ: PainDetect Anketi; ISI: Uykusuzluk şiddeti indeksi.

Basit doğrusal regresyon analizinde p değeri en küçük üç parametreye (CSI, BDI ve PCS) yaş ve cinsiyet değişkenleri de eklenerek çoklu lojistik regresyon modeli oluşturuldu (Tablo 4.6). Çoklu lojistik regresyon modeline göre santral sensitizasyon ve depresyon varlığının fizik tedaviye olumsuz yanıtı predikte etmede anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,045 ve p=0,024).

Tablo 4.6. Fizik tedaviye olumsuz yanıt riskini belirlemek için oluşturulan çoklu lojistik regresyon modeli

	B	**OR (%95 CI)**	**p**
Yaş	0,025	1,025 (0,966-1,088)	0,408
Cinsiyet	0,385	1,469 (0,354-6,094)	0,596
CSI	0,855	**2,351 (0,665-8,316)**	**0,045***
BDI	1,362	**3,390 (1,197-12,717)**	**0,024***
PCS	0,449	1,567 (0,372-6,596)	0,540

B: Regresyon katsayısı; OR: Odds ratio (olasılık oranı); CI: Confidence Interval (Güven aralığı); CSI: Santral Sensitizasyon Envanteri; BDI: Beck Depresyon Envanteri; PCS: Ağrı Katastrofizasyon Skalası.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen bulgular neticesinde, diz osteoartritli hastalarda ağrı ve fonksiyonellik gibi klinik parametrelerin fizik tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi ile fizik tedaviye yetersiz yanıt ve santral sensitizasyon arasındaki ilişki ortaya konulmuştur.

Osteoartrit tedavisinde temel amaç hastanın ağrısını azaltmak ve fonksiyonelliğini artırmaktır. Osteoartrite bağlı ağrı mekanizmalarında santral sensitizasyonun da rolü olduğu bilinmektedir (72). Somatosensoriyal girdi işleme mekanizmalarında çeşitli değişikliklerin görüldüğü, santral sinir sistemi nöronlarının aşırı uyarılabilir hale geldiği santral sensitizasyon durumunda ağrı tedavisine yanıtın daha zor olacağı düşünülmektedir. Helen O'Leary ve ark. (11), diz osteoartritli hastalarda ağrı sensitizasyonunun fizik tedaviye yanıt üzerindeki etkisini ilk defa araştırmış ve CSI skorunun tedaviden fayda görmeyen grupta daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların CSI skoru tedaviden fayda gören gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. CSI skoru kesim değeri "cut-off value" 40 ve üzerinde olduğunda %81 duyarlılık ve %75 özgüllük ile santral sensitizasyon varlığını ortaya koyduğu daha önce gösterilmiştir (74). Buna göre CSI kesim değeri 40 olarak alındığında da aynı şekilde tedaviden fayda görmeyen grupta santral sensitizasyon sıklığı tedaviden fayda gören gruba göre daha yüksek bulundu. Literatürde santral sensitizasyonun fizik tedaviye yanıta etkisini değerlendiren tek bir çalışma bulunmaktadır (11). Bununla birlikte diz artroplastisi sonrası santral sensitizasyonun etkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar mevcuttur (99,100). Bu çalışmalarda da benzer şekilde CSI skoru 40'ın üzerinde olduğunda persistan ağrı görülme riskinin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur.

Periferik ve santral sensitizasyonu objektif olarak değerlendirmede kullanılan bir başka yöntem basınç ağrı eşiği ölçümüdür (BAE). Teorik olarak BAE değerleri düşük olan hastaların sensitize olmuş ağrı mekanizmaları nedeniyle tedaviye olumsuz yanıt vermeleri beklenmektedir. Helen O'Leary ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada fizik tedaviden fayda görmeyen grupta ağrılı diz, aynı taraf tibialis anterior

ve karşı taraf önkoldan yapılan BAE ölçümü değerleri tedaviden fayda gören gruptaki değerlerden anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Wylde V. ve ark. (101) ise diz artroplastisi öncesi önkol BAE değeri düşük olan hastalarda post operatif birinci yıl WOMAC ağrı skorlarını daha yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda da benzer şekilde BAE ölçümü üç bölgeden yapıldı ve tedaviden fayda görmeyen gruptaki BAE değerleri hem tedaviden fayda gören hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulundu.

Doku hasarı ya da inflamasyon olan bölgede ağrı duyarlılığında artış olarak tanımlanan primer hiperaljezi akut dönemde koruyucu ve adaptif bir yanıt olarak kabul edilmekte ve ön planda periferik sensitizasyon olarak değerlendirilmektedir (102). Ancak kronik dönemde bu durum koruyucu bir cevap olmaktan çıkarak, santral sinir sistemi değişikliklerinin oluşması ve ağrının kronik hale gelmesi ile maladaptif bir süreç haline gelmektedir (102). Bu süreç santral sensitizasyonun ortaya çıkması, süreğen hale gelmesi ve sonuçta periferik ağrı duyarlılığında artışa neden olmaktadır (102). Doku hasarı bölgesi dışında ağrı duyarlılığında artış olarak bilinen sekonder hiperaljezi Woolf CJ ve ark. (68) tarafından santral sensitizasyonun bir bulgusu olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda ağrılı dizde ve önkolda saptanan basınç hiperaljezisi tedaviden fayda görmeyen grupta (%17,6) tedaviden fayda gören gruba göre (%4) belirgin oranda daha fazla bulundu. Bu bulgu periferik ve santral sensitizasyonun fizik tedaviye yanıtı olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Diz osteoartritinde radyografik değişiklikler ile semptomların her zaman ilişkili olmadığı bilinmektedir. Bu da OA ağrı patogenezinde SS'un rolü olabileceğini düşündüren bulgulardan biridir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda diz OA'lı hastalarda KL evresi ile BAE arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır (73,103). Benzer şekilde çalışmamızda da KL evresi ile BAE ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bu bulgu SS'un yapısal hasarın şiddetinden bağımsız olabileceğini ve yapısal hasarın düşük düzeyde de olsa SS'nu başlatabileceği ve sürdürebileceğini düşündürmektedir.

Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda diz OA'li hastalarda görülebilen depresyon, ağrı katastrofizasyonu, uyku bozukluğu ve nöropatik ağrı gibi klinik durumlar ile fizik tedaviye yanıt ve ağrı sensitizasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır

(104-107). Literatürde PCS ile fizik tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi değerlendiren tek çalışma mevcuttur (104). Bu çalışma neticesinde, diz OA'li hastalarda PCS skorunun fizik tedaviye yanıtı predikte etmede tek başına anlamlı bir parametre olduğu ve düşük PCS skoruna sahip hastaların fizik tedavi sonrası ağrı skorlarının daha düşük olduğu ortaya konulmuştur (104). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların PCS skoru tedaviden fayda gören gruba göre daha yüksekti. Diz OA'li hastalarda PCS skoru ile BAE arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda PCS ile lokal ve uzak BAE arasında korelasyon bulunmamıştır (107,108). Çalışmamızda da benzer şekilde PCS skoru ile önkol BAE arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bununla birlikte PCS skoru ile CSI skoru arasında orta düzeyde anlamlı bir korelasyon mevcuttu. Meints S ve ark. (109) ise kronik bel ağrılı hastalarda PCS skoru ile SS parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır. Bu durum üzerinde çalışılan hastalık ve değerlendirilen SS parametrelerinin farklı olması ile açıklanabilir.

Kronik ağrılı hastalarda santral sensitizasyon ile nöropatik ağrı bileşenlerinin birlikte sık görüldüğü ve çoğu zaman benzer mekanizmalarla birbirlerini tetikledikleri bilinmektedir. Literatürde bu iki fenomenin birbiriyle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Hochman JR. ve ark. (110), diz OA'li hastalarda yüksek PDQ skorunun, QST ile değerlendirilen SS bulgularının görülme sıklığı ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kurien T. ve ark. (111) ise artroplasti planlanan diz OA'li hastalarda, yüksek PDQ skoruna sahip hastaların; düşük PDQ skoruna sahip hastalara ve sağlıklı kontrollere göre daha düşük uzak nokta BAE değerlerine ve operasyon sonrası altıncı ayda daha yüksek VAS değerlerine sahip olduklarını saptamışlardır. Çalışmamızda da bu bulgularla uyumlu olarak PDQ skoru ile CSI skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon, PDQ skoru ile önkol BAE arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Ayrıca tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların PDQ skoru tedaviden fayda gören gruba göre daha yüksek bulundu. Elde edilen sonuçlar, kronik ağrının eşlik ettiği hastalıklarda nöropatik ağrı ve santral ağrı sensitizasyonunda rol oynayan nöroanatomik yolakların ortak olabileceğini düşündürmektedir.

Diz OA'li hastalarda ağrı katastrofizasyonu ile nöropatik ağrı ilişkisini karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur (112). Tanaka R. ve ark. (112) tarafından

semptomatik OA hastalarını içeren kesitsel bir çalışmada PDQ skoru yüksek olan hasta grubunda PCS skorunun da anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde çalışmamızda da PDQ ile PCS skorları arasında orta düzeyde bir ilişki bulundu.

Diz OA ile depresyon birlikteliği yaygın olarak görülmektedir (113). Daha önce depresif semptomların diz artroplasti sonuçlarını kötü etkilediğine dair bulgular raporlanmıştır (114,115). Diz OA'li hastalarda depresyon ile fizik tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma neticesinde, düşük BDI skoruna sahip hastaların fizik tedavi sonrası ağrı skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (104). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların BDI skoru tedaviden fayda gören hastaların BDI skorundan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Literatürde depresyon ile BAE değerlerini karşılaştıran çalışmalarda ağrısız uzak nokta BAE ile depresyon arasında zayıf negatif korelasyon saptanmıştır (105,106). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak BDI skoru ile önkol BAE arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Dickens ve ark. (116) depresyonlu hastalarda ağrı duyarlılığında azalma ve BAE'de yükselme olduğunu göstermişler ve depresyon ile ağrı arasındaki ilişkinin yalnızca ağrı duyarlılığı ile açıklanamayacağını ileri sürmüşlerdir.

Uyku bozuklukları, son yıllarda ağrı persepsiyonunda önemli bir faktör olarak öne sürülmüştür (107). Uyanıklığı ve ağrıyı regüle edilen yolların nörobiyolojik olarak ilişkili olduğu ve aynı yolakları paylaştıkları ortaya konulmuştur (107). Campbell ve ark. (117), diz OA'li hastalarda uyku bozukluğu ve SS birlikteliğinin klinik parametreler üzerinde olumsuz etkileri olduğunu ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda da CSI ile ISI skorları arasında orta düzeyde bir korelasyon bulunmuştur. Buna göre tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların ISI skoru tedaviden fayda gören hastalara göre daha yüksek saptanmıştır. Diz OA'li hastalarda uyku bozukluğu ile BAE arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada uyku bozukluğu ile uzak nokta ve lokal BAE arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (105). Benzer şekilde çalışmamızda da ISI skoru ile BAE değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu durum uyku bozukluğunun doğrudan hiperaljeziye neden olmadığını bununla birlikte CSI kapsamında değerlendirilen enerji azlığı, kognitif bozukluk, yorgunluk, hafıza güçlüğü gibi semptomlar üzerinden santral sensitizasyona katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Yaş ve cinsiyet değişkenleri hesaba katılarak yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda santral sensitizasyon ve depresyon varlığı birlikte ele alındığında fizik tedaviye olumsuz yanıtı predikte etmede anlamlı olduğu görüldü. Helen O'Leary ve ark. (11) da BAE ve temporal sumasyon ile değerlendirilen santral sensitizasyonun tedaviye olumsuz yanıtı predikte etmede anlamlı olduğu ortaya koymuşlardır. Ancak çalışmamızdan farklı olarak depresyon varlığının tedaviye olumsuz yanıtı belirlemede prediktif değeri olmadığını saptamışlardır. Uckun ve ark. ise (104), fizik tedaviye yanıtı predikte etmede PCS ve BDI skorlarının etkisini incelemiş sonuçta sadece PCS skorunu anlamlı bulmuşlardır. Bu durumun depresyonu değerlendirmede kullanılan ölçeklerin farklı olmasından kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz.

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Diz OA'li hasta örnekleminde erkek hasta sayısının az olması elde edilen bulguların tüm OA popülasyonuna genellenmesini zorlaştırmaktadır. Mevcut çalışmada alt yapı eksikliği nedeniyle kantitatif duyu testi yöntemlerinden sadece BAE değerlendirilebilmiştir. İleride yapılacak çalışmalarda değerlendirme parametresi olarak QST'nin de eklenmesi ile sonuçların doğruluğunun daha da artacağı kanaatindeyiz. Hastalar sadece tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmiş orta ve uzun vadeli klinik izlem yapılmamıştır. Çalışmamızın güçlü yönleri ise sağlıklı kontrol grubunun da araştırmaya dahil edilerek grup düzeyinde karşılaştırma dışında kişisel düzeyde de basınç hiperaljezinin değerlendirilmesi ve örneklem büyüklüğünün güç analizi ile hesaplanmış olmasıdır. Ayrıca mevcut çalışma diz OA'lı hastalarda SS'nin fizik tedaviye yanıt üzerine etkisini değerlendiren literatürdeki ikinci çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

6. SONUÇLAR

Mevcut çalışmada, diz osteoartritli hastalarda ağrı ve fonksiyonelliğe yönelik klinik parametrelerin fizik tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi ile fizik tedaviye yetersiz yanıt ve santral sensitizasyon arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur.

Fizik tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların CSI skoru tedaviden fayda gören gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Yaş ve cinsiyet değişkenleri hesaba katılarak yapılan lojistik regresyon analizi sonucunda santral sensitizasyon ve depresyon varlığının fizik tedaviye olumsuz yanıtı predikte etmede anlamlı olduğu görüldü. Fizik tedaviden fayda görmeyen grupta ağrılı diz, aynı taraf tibialis anterior ve karşı taraf önkoldan yapılan BAE ölçümü değerleri tedaviden fayda gören gruptaki değerlerden anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ağrılı dizde ve önkolda saptanan basınç hiperaljezisi tedaviden fayda görmeyen grupta tedaviden fayda gören gruba göre belirgin oranda daha fazla bulundu. Bu bulgular, santral ağrı sensitizasyonunun fizik tedaviye yanıt üzerine olumsuz etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Fizik tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplar arasında KL evresi, ağrı süresi, yaş ve VKİ parametreleri arasında anlamlı fark bulunamadı. Ayrıca KL evresi ile BAE ölçümleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bu bulgular tedaviye yanıtın ve santral sensitizasyonun yapısal hasarın şiddetinden bağımsız olabileceğini ve yapısal hasarın düşük düzeyde de olsa santral sensitizasyonu başlatabileceği ve sürdürebileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak mevcut çalışmadan elde edilen bulgular, diz osteoartritine ikincil gelişen santral sensitizasyon ve eşlik eden depresyonun hastalara uygulanan fizik tedavide yetersiz yanıta neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle klinisyenlerin tedavi planlaması yaparken santral sensitizasyon ve depresyon bulgularını da dikkate almaları gerektiği düşüncesindeyiz. Gelecekte diz OA'li hastaların tedavi sürecinde fizik tedavi programına ek olarak santral sensitizasyon ve depresyona yönelik tedavilerin de uygulanmasının ilave yarar sağlayıp sağlamayacağını değerlendiren prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Diz Osteoartritli Hastalarda Santral Sensitizasyonun Fizik Tedaviye Yanıt Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada, diz osteoartritli (OA) hastalarda ağrı ve fonksiyonelliğe yönelik klinik parametrelerin fizik tedavi öncesi ve sonrasında değerlendirilmesi ile tedaviye yetersiz yanıt ve santral sensitizasyon (SS) arasındaki ilişkinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya en az 3 aydır diz ağrısı olan toplam 84 diz OA'li hasta ve 30 sağlıklı kontrol dahil edildi. Katılımcıların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), semptom süresi, ek hastalıklar, kullanılan ilaçlar gibi demografik özellikleri kaydedildi. Yapısal hasar diz radyografileri ile Kellgren-Lawrence (KL) evreleme sistemine göre değerlendirildi. Ağrı ve fonksiyonel durum görsel analog skala (VAS) ve Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC) ile değerlendirildi. Ayrıca SS değerlendirimi için Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI), depresyon için Beck Depresyon Envanteri (BDI), nöropatik ağrı değerlendirimi içim PainDetect anketi (PDQ), uykusuzluk için Uykusuzluk Şiddeti İndeksi (ISI) ve ağrı katastrofizasyonu için Ağrı Katastrofizasyon Skalası (PCS) uygulandı. Ağrılı eklem, eklem çevresi ve ağrısız uzak noktalardan dijital algometre kullanılarak basınç ağrı eşiği (BAE) ölçümü yapıldı. OA grubundaki hastalara 3 hafta boyunca, haftada 5 gün olmak üzere toplam 15 seans konvansiyonel fizik tedavi programı uygulandı. Fizik tedavi programı güncel diz OA tedavi kılavuzları doğrultusunda her hastaya özel olarak planlandı. Kontrol grubundaki hastalara herhangi bir tedavi uygulanmadı, sadece referans değerler elde etmek için BAE ölçümü yapıldı. Tedavi bitiminde hastalar OMERACT-OARSI OA tedavi yanıt kriterlerine göre yanıt verenler ve vermeyenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tedaviye yanıt ile tedavi öncesi yapılan klinik değerlendirme ve ölçekler arasındaki ilişki değerlendirildi. Bu amaçla lojistik regresyon analizi yapıldı. Gruplar arasındaki farkın önemliliği Student t testi veya MannWhitney U testi ile grup sayısı ikiden fazla olduğunda ANOVA veya Kruskal Wallis testi ile değişkenler kategorik olduğunda ki-kare testi ya da Fisher's kesin ki-

kare testi ile değerlendirildi. Çalışma öncesi güç analizi yapılarak örneklem gerekli büyüklüğü hesaplandı.

Bulgular: Tedaviden fayda görmeyen gruptaki hastaların CSI skoru tedaviden fayda gören gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,004). CSI'ye göre SS olanların (CSI skoru ≥40) sıklığı tedaviden fayda görmeyen grupta (%52,9) tedaviden fayda gören gruba göre (%26) anlamlı düzeyde fazlaydı (p=0,021). Her üç bölgeden yapılan BAE ölçümü değerleri (ağrılı diz, aynı taraf tibialis anterior ve karşı taraf önkol) tedaviden fayda görmeyen grupta hem tedaviden fayda gören gruba göre hem de sağlıklı kontrol grubunda göre anlamlı düzeyde düşüktü. Yaş ve cinsiyet değişkenlerini de içeren çoklu lojistik regresyon modeline göre SS ve depresyon varlığının fizik tedaviye olumsuz yanıtı predikte etmede anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla p=0,045 ve p=0,024).

Sonuç: Mevcut çalışmadan elde edilen bulgular, santral sensitizasyon ve eşlik eden depresyonun diz osteoartritli hastalarda olumsuz fizik tedavi yanıtına neden olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle klinisyenlerin tedavi planlaması yaparken santral sensitizasyon ve depresyon bulgularını da dikkate almaları gerektiği düşüncesindeyiz. Gelecekte fizik tedavi ile birlikte santral sensitizasyon ve depresyonu da dikkate alan kombine tedavilerin etkinliğini değerlendirecek kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Diz osteoartriti, ağrı, santral sensitizasyon, nöropatik ağrı, fizik tedavi

SUMMARY

The Effect of Central Sensitization on Response to Physical Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between central sensitization (CS) and poor response to physical therapy in patients with knee osteoarthritis by evaluating clinical parameters of pain and functionality.

Methods: A total of 84 knee OA patients with knee pain for at least 3 months and 30 healthy controls were included in the study. Socio-demographic features of the participants such as age, sex, body mass index (BMI), duration of symptoms, comorbid diseases and medication use were recorded. Structural damage was assessed by knee radiography according to the Kellgren-Lawrence (KL) grading system. Knee pain and functional status were evaluated by visual analogue scale (VAS) and Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Additionally the following measures were applied at baseline: Central Sensitization Inventory (CSI), Beck Depression Inventory (BDI), Insomnia Severity Index (ISI) for insomnia assesment, Pain Catastrophization Scale (PCS) and PainDetect Questionnaire (PDQ) were performed. Pressure pain tresholds (PPT) were measured with a digital algometer at the painful joint, near the joint area and a painless remote region. Patients with knee OA underwent a total of 15 sessions of conventional physical therapy program for five sessions weekly over 3 weeks. The physical therapy program was individualised for each patient according to the current clinical guidelines for the management of knee OA. The control group had no treatment except for the PPT measurements to obtain the referance PPT values. After the treatment, the patients were divided into two groups as 'responders' and 'non-responders' according to the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) treatment responder criteria. The relationship between the response to physical therapy and clinical parameters were evaluated. A logistic regression model was developed to predict the response to physical therapy. Student’t t test and MannWhitney U test were used to compare variables between the responders and non-responders. ANOVA or Kruskal Wallis test were used when there were more than two groups. Categorical variables were analysed using chi-square test or Fisher’s

exact chi-square test. The required sample size was calculated by performing power analysis before the study.

Results: The CSI scores in the non-responder group were significantly higher than that of the responder group (p=0,004). The incidence of CS (CSI score ≥40) in the non-responder group (%52,9) was significantly higher than the responder group (%26) (p=0,021). In the non-responder group, PPTs were found significantly lower when compared to the responder group and healthy controls at three locatons including the painful joint, near joint area and painless remote region. In a multivariate logistic regression model adjusted for age and sex; presence of CS and depression was found to be a significant predictor of a non-response to physical thrapy (p=0,045 and p=0,024 respectively).

Conclusion: Current findings show that central sensitization and accompanying depression may cause inadequate response to physical therapy in patients with knee osteoarthritis. Therefore, we think that clinicians should also consider central sensitization and depression findings while planning treatment. In the future, controlled studies are needed to evaluate the efficacy of combined therapies that consider central sensitization and depression along with physical therapy.

Keywords: Knee osteoarthritis, pain, central sensitization, neuropathic pain, physical therapy

KAYNAKLAR

1. Balcı N. Osteoartrit Epidemiyoloji ve Klasifikasyon. In: Şebnem Ataman PY, editor. Romatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp; 2012. p. 649-58.
2. Tuncer S. Osteoartritte Klinik Tablo ve Değerlendirme. In: Şebnem Ataman PY, editor. Romatoloji. Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp; 2012. p. 667-80.
3. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain. 2008;137(3):473-7.
4. Gündüz H. Osteoartritte Ağrı Patogenezi. Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2008;1(2):28-32.
5. Perrot S. Osteoarthritis pain. Best practice & research Clinical rheumatology. 2015;29(1):90-7.
6. Wylde V, Hewlett S, Learmonth ID, Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. Pain. 2011;152(3):566-72.
7. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. Anesthesiology. 2007;106(4):864-7.
8. Eitner A, Hofmann GO, Schaible HG. Mechanisms of Osteoarthritic Pain. Studies in Humans and Experimental Models. Frontiers in molecular neuroscience. 2017;10:349.
9. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. Rheumatology (Oxford, England). 2012;51(3):535-43.
10. Suokas AK, Walsh DA, McWilliams DF, Condon L, Moreton B, Wylde V, et al. Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and cartilage. 2012;20(10):1075-85.
11. O'Leary H, Smart KM, Moloney NA, Blake C, Doody CM. Pain sensitization associated with nonresponse after physiotherapy in people with knee osteoarthritis. Pain. 2018;159(9):1877–1886

12. Gwilym SE, Oag HC, Tracey I, Carr AJ. Evidence that central sensitisation is present in patients with shoulder impingement syndrome and influences the outcome after surgery. J Bone Joint Surg Br. 2011 Apr;93(4):498-502. doi: 10.1302/0301-620X.93B4.25054.

13. Coombes BK, Bisset L, Vicenzino B. Cold hyperalgesia associated with poorer prognosis in lateral epicondylalgia: a 1-year prognostic study of physical and psychological factors. Clin J Pain. 2015 Jan;31(1):30-5. doi: 10.1097/AJP.0000000000000078.

14. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. The association between pre-operative pain sensitisation and chronic pain after knee replacement: an exploratory study. Osteoarthritis Cartilage. 2013 Sep;21(9):1253-6. doi: 10.1016/j.joca.2013.05.008.

15. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. Pain. 2003 Aug;104(3):509-17.

16. Amanda E. Nelson JMJ. Osteoarthritis: epidemiology and classification. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. Rheumatology. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1433-40.

17. Di Cesare PE, Abramson SB. (Çev. Dinçer F.) Osteoartrit Patogenezi. Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB. Eds. (Arasıl T. Çev Ed.) Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi, 2006:1493-1513.

18. Ling SM, Rudolph K.Osteoartrit. Bartlett SJ ed. (Dinç A. Çev Ed.). Romatizmal hastalıklarda klinik tedavi. Ankara: Özgün Ofset, İkinci baskı, 2007:127-134.

19. http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/. Erişim tarihi: Ekim 2020

20. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization. 2003;81(9):646-56.

21. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? J Rheumatol 1994; 21:181-183.

22. Dennisson E,Cooper C: Osteoarthritis:Epidemiology and classification, in Rheumatology, Mosby, 2003.

23. Davis MA, Ettinger WH, Newhaus JM; Hauck WW: Sex differences in osteoarthritis of the knee: The role of obesity, Am J Epidemiol., 1988, Vol.127No:5, 1019-1030.

24. Karaaslan Y, Osteoartrit, MD Yayıncılık, Ankara, 2000

25. Tune N: Romatizmal hastalıklar. Haccetepe Taş Yayıncılık, 3.Baskı, Ankara 1994

26. 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(1):129-36.

27. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? Arthritis Rheum. 1996 Apr;39(4):648-56.

28. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. Rheum Dis Clin N Am 2008; 34: 515-29.

29. Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Chaisson CE, Klein R, Wilson PW, Felson DT.Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis Rheum. 1998 Oct;41(10):1867-73.

30. Sharma L, Pai Y: The relationship between impaired proprioception and osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 1997, 9(3):253-258

31. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley‘s Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001

32. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Nweham DJ: Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1997;56:641-648

33. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. Instructional course lectures. 2005;54:465-80.

34. Ofluoğlu D. Osteoartrit. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p. 2067-84.

35. Aigner T SN, Salter DM. Pathogenesis and pathology of osteoarthritis. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. Rheumatology. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1462-76.

36. Salter DM, Millward-Sadler SJ, Nuki G, Wright MO. Differential responses of chondrocytes from normal and osteoarthritic human articular cartilage to mechanical stimulation. Biorheology. 2002;39(1-2):97-108.

37. Slemenda C, Brandt KD, Heilman DK, Mazzuca S, Braunstein EM, Katz BP, et al. Quadriceps weakness and osteoarthritis of the knee. Annals of internal medicine. 1997;127(2):97-104.

38. Sharma L, Pai YC. Impaired proprioception and osteoarthritis. Current opinion in rheumatology. 1997;9(3):253-8.

39. Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis research & therapy. 2009;11(1):203.

40. Ergin S. Osteoartritte klinik bulgular ve fonksiyonel değerlendirme. Tanıdan tedaviye osteoartrit. Sarıdoğan M. (Ed) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007;73-80

41. Altman RD. Clinical features of osteoarthritis. In: Marc C. Hochberg AJS, editor. Rheumatology. 6 ed: Elsevier; 2015. p. 1447-53.

42. The Netter Collection Of Medical Illustrations Tansu A (Çeviri Editörü). Güneş Tıp Kitapevleri 2009:96

43. KL M. Knee joint. In: KL M, editor. Clinically oriented anatomy: Wolters Kluver; 2014. p. 634-44.

44. Mow VC, Wang CC, Hung CT. The extracellular matrix,intertitial fluid and ions as a mechanical signal trancducer in articular cartilage. OsteoArthritis Cartilage 1999;7(1):41-58.

45. Walter G. Knee and Leg Anatomy. Netter's Orthopaedics, Anatomy and Physiogly of the Joint 2006:94-106.

46. Pelletier JM. Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 1998;6:3:74-76.

47. West RV, Fu FH. Soft-Tissue Physiology and Repair. Orthopaedic Knowledge Update. Data Trace Publishing Company 2005:15-27.

48. Doral NM, Dönmez G, Atay A, Bozkurt M, Leblebicioğlu G, Üzüncügil A. Dejeneratif eklem hastalıkları TOTBİD Dergisi 2007;6:56-65.2.

49. Poole AR, Guilak F, Abramson SB. Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Diagnosis and Medical/Surgical Management2007;14:27-49.

50. Haugh AJ. Pathology of osteoarthritis. Philadelphia Lea&Febiger 1993;1699-703.

51. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. Annals of the rheumatic diseases. 2001;60(2):91-7.

52. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. Arthritis and rheumatism. 1986; 29(8):1039-49.

53. Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(3):483-9.

54. Stitik TP, Foye PM, Stiskal D, Nadler RR. Osteoarthritis. DeLisa JA(Ed); Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice Fourth Edition Volume I, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia USA 2005;32:765-786

55. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Annals of the rheumatic diseases. 1957;16(4):494-502.

56. Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, D'Agostino MA, Hammer HB, Hensor E, et al. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(5):651-5.

57. Keen HI, Lavie F, Wakefield RJ, D'Agostino MA, Hammer HB, Hensor E, et al. The development of a preliminary ultrasonographic scoring system for features of hand osteoarthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(5):651-5.

58. Sindel D. Osteoartritte Görüntüleme Yöntemleri. Tanıdan tedaviye osteoartrit. Sarıdoğan M. (Ed) Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2007;95-109

59. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(12):1145-55.

60. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. Annals of the rheumatic diseases. 2007;66(4):433-9.

61. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, BiermaZeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2014;22(3):363-88.

62. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:137-162

63. Tuncer T, Cay FH, Altan L, Gurer G, Kacar C, Ozcakir S, et al. 2017 update of the Turkish League Against Rheumatism (TLAR) evidence-based recommendations for the management of knee osteoarthritis. Rheumatology international. 2018;38(8):1315-31.

64. Gökçe K.Y., Kara M. Diz Osteoartrit.İç: Sarıdoğan M.editör. Osteoartrit. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri.2007.S.149-162

65. Martucci KT, Mackey SC. Imaging Pain. Anesthesiology clinics. 2016;34(2):255-693(3):242-6.

66. Aronoff GM. What Do We Know About the Pathophysiology of Chronic Pain? Implications for Treatment Considerations. The Medical clinics of North America. 2016;100(1):31-42.

67. Popiolek-Barczyk K, Mika J. Targeting the Microglial Signaling Pathways: New Insights in the Modulation of Neuropathic Pain. Current medicinal chemistry. 2016;23(26):2908-28.

68. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3 Suppl):S2-15.

69. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. Anesthesiology. 2007;106(4):864-7.

70. Young EE, Costigan M, Herbert TA, Lariviere WR. Heritability of nociception IV: neuropathic pain assays are genetically distinct across methods of peripheral nerve injury. Pain. 2014;155(5):868-80

71. Descalzi G, Ikegami D, Ushijima T, Nestler EJ, Zachariou V, Narita M. Epigenetic mechanisms of chronic pain. Trends in neurosciences. 2015;38(4):237-46.

72. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology. 2000;25(1):1-35.

73. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, Graven-Nielsen T. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. Pain. 2010 Jun;149(3):573-81. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.003. Epub 2010 Apr 24.

74. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. The journal of pain: official journal of the American Pain Society. 2013;14(5):438-45.

75. Neblett R, Hartzell MM, Mayer TG, Cohen H, Gatchel RJ. Establishing Clinically Relevant Severity Levels for the Central Sensitization Inventory. Pain practice: the official journal of World Institute of Pain. 2017;17(2):166-75.

76. Nijs J, Van Houdenhove B, Oostendorp RA. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. Manual therapy. 2010;15(2):135-41.

77. Nijs J, Torres-Cueco R, van Wilgen CP, Girbes EL, Struyf F, Roussel N, et al. Applying modern pain neuroscience in clinical practice: criteria for the classification of central sensitization pain. Pain physician. 2014;17(5):447-57.

78. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. Pain. 2006;123(3):231-43.

79. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Test-retest reliability of Quantitative Sensory Testing in knee osteoarthritis and healthy participants. Osteoarthritis and cartilage. 2011;19(6):655-8.

80. de Tommaso M, Sciruicchio V, Ricci K, Montemurno A, Gentile F, Vecchio E, et al. Laser-evoked potential habituation and central sensitization symptoms in childhood migraine. Cephalalgia: an international journal of headache. 2016;36(5):463-73.

81. Iannetti GD, Baumgartner U, Tracey I, Treede RD, Magerl W. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. Journal of neurophysiology. 2013;110(5):1107-16.

82. Curatolo M, Arendt-Nielsen L. Central hypersensitivity in chronic musculoskeletal pain. Physical medicine and rehabilitation clinics of North America. 2015;26(2):175-84.

83. Baek SH, Seok HY, Koo YS, Kim BJ. Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. PloS one. 2016;11(2):e0149248.

84. Seifert F, Maihofner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. Current opinion in anaesthesiology. 2011;24(5):515-23.

85. Pujol J, Martinez-Vilavella G, Llorente-Onaindia J, Harrison BJ, Lopez-Sola M, Lopez-Ruiz M, et al. Brain imaging of pain sensitization in patients with knee osteoarthritis. Pain. 2017;158(9):1831-8.

86. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Human molecular genetics. 2005;14(1):135-43

87. Pham T, Van Der Heijde D, Lassere M, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M; OMERACT-OARSI. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: The OMERACT-OARSI set of responder criteria. J Rheumatol. 2003 Jul;30(7):1648-54. PMID: 12858473.

88. Bellamy N, Watson Buchanan W, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: A health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes in antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. J Rheumatol 1988;15:1833–40.

89. Tuzun EH, Eker L, Aytar A, Daskapan A, Bayramoglu M. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. Osteoarthritis and cartilage. 2005;13(1):28-33.

90. Düzce E. Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliği. Edirne: Trakya Üniversitesi; 2019.

91. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006 Oct;22(10):1911-20. doi: 10.1185/030079906X132488. PMID: 17022849.

92. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. Pain Med. 2013 Dec;14(12):1933-43. doi: 10.1111/pme.12222. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23924395.

93. Sullivan MJ, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. Psychol Assess 1995; 7: 524–32

94. Suren M, Okan I, Gokbakan AM, Kaya Z, Erkorkmaz U, Arici S, et al. Factors associated with the pain catastrophizing scale and validation in a sample of the Turkish population. Turkish journal of medical sciences. 2014;44(1):104-8.

95. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961 Jun;4:561-71. doi: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004. PMID: 13688369.

96. Hisli N. Use of the Beck Depression Inventory with Turkish University Students: Reliability, Validity and Factor Analysis. Turkish Journal of Psychology. 1989.

97. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. Sleep. 2011;34(5):601-8.

98. Murat BOYSAN MG, Lütfullah BEŞİROĞLU, Temel KALAFAT. Psychometric properties of the Insomnia Severity Index in Turkish sample. Anatolian Journal of Psychiatry. 2010(11):248-52.

99. Kim SH, Yoon KB, Yoon DM, Yoo JH, Ahn KR. Influence of centrally mediated symptoms on postoperative pain in osteoarthritis patients undergoing total knee arthroplasty: a prospective observational evaluation. Pain Pract 2015;15: E46e53.

100. Man S Kim, In J Koh, Sueen Sohn, Byung M Kang, Dong H Kwak, Yong In. Central Sensitization Is a Risk Factor for Persistent Postoperative Pain and Dissatisfaction in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty 2019 Aug;34(8):1740-1748. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.042. Epub 2019 Mar 28.

101. Wylde V, Sayers A, Lenguerrand E, Gooberman-Hill R, Pyke M, Beswick AD, Dieppe P, Blom AW. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: a cohort analysis. PAIN 2015;156:47–54.

102. Gold MS, Gebhart GF. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. Nature medicine. 2010;16(11):1248-57.

103. Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, Niu J, Arendt-Nielsen L, Woolf C, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? Annals of the rheumatic diseases. 2015;74(4):682-8.

104. Uckun AC, Donmez BK, Yurdakul FG, Garip Y, Bodur H. The Role of Pain Catastrophizing and Depression in the Outcomes of Physical Therapy in a Prospective Osteoarthritis Cohort. Pain Physician. 2020 Mar;23(2):209-218. PMID: 32214303.

105. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. Arthritis and rheumatism. 2013;65(2):363-72.

106. Bevilaqua-Grossi D, Zanin M, Benedetti C, Florencio L, Oliveira A. Thermal and mechanical pain sensitization in patients with osteoarthritis of the knee. Physiotherapy theory and practice. 2019;35(2):139-47.

107. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: an update and a path forward. J Pain. 2013; 14(12):1539–1552. [PubMed: 24290442]

108. Wideman TH, Finan PH, Edwards RR, Quartana PJ, Buenaver LF, Haythornthwaite JA, et al. Increased sensitivity to physical activity among individuals with knee osteoarthritis: relation to pain outcomes, psychological factors, and responses to quantitative sensory testing. Pain. 2014;155(4):703-11.

109. Meints S., Mawla I., Napadow V., Kong J., Gerber J., Chan S.-T., Wasan A.D., Kaptchuk T.J., McDonnell C., Carriere J.S., et al. The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. Pain. 2019;160:833–843. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001461.

110. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage. 2013;21(9):1236-42.

111. Kurien T, Arendt-Nielsen L, Petersen KK., et al. Preoperative neuropathic pain-like symptoms and central pain mechanisms in knee osteoarthritis predicts poor outcome 6 months after total knee replacement surgery. J Pain 2018;19:1329–41. 10.1016/j.jpain.2018.05.011

112. Tanaka R, Hirohama K. Association of Pain Quality with Pain Catastrophizing and Self-efficacy in People with Knee Osteoarthritis. Prog Rehabil Med. 2018 Feb 7;3:20180002. doi: 10.2490/prm.20180002. PMID: 32789227; PMCID: PMC7365208.

113. Sugai K, Takeda-Imai F, Michikawa T, Nakamura T, Takebayashi T, Nishiwaki Y. Association between knee pain, impaired function, and development of depressive symptoms. J Am Geriatr Soc. 2018;66:570–6.

114. Vissers MM, Bussmann JB, Verhaar JA, Busschbach JJ, Bierma-Zeinstra SM, Reijman M. Psychological factors affecting the outcome of total hip and knee arthroplasty: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2012;41:576–88.

115. Brander V, Gondek S, Martin E, Stulberg SD. Pain and depression influence outcome 5 years after knee replacement surgery. Clin Orthop Relat Res. 2007;464:21–6.

116. Dickens C, McGowan L, Dale S. Impact of depression on experimental pain perception: a systematic review of the literature with meta-analysis. Psychosomatic medicine. 2003;65(3):369-75.

117. Campbell CM, Buenaver LF, Finan P, Bounds SC, Redding M, McCauley L, Robinson M, Edwards RR, Smith MT. Sleep, Pain Catastrophizing, and Central Sensitization in Knee Osteoarthritis Patients With and Without Insomnia. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015 Oct;67(10):1387-96. doi: 10.1002/acr.22609. PMID: 26041510; PMCID: PMC4580506.

EKLER

Ek-1: Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

Western Ontario ve McMaster Üniversiteleri Osteoartrit İndeksi

(WOMAC)

İsim: _____ **Tarih:** _____

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

Her aktivite için tek bir 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-2: Ağrı Katastrofizasyon Skalası

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

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

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

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

---

Ağrım varken…

1 ☐ Ağrının bitip bitmeyeceği hakkında sürekli endişelenirim.

2 ☐ Bu duruma daha fazla katlanamayacağımı hissederim.

3 ☐ Bu ağrının korkunç olduğunu ve hiçbir zaman iyileşmeyeceğini düşünürüm.

4 ☐ Bu ağrının berbat olduğunu ve beni mahvettiğini hissederim.

5 ☐ Buna daha fazla dayanamayacağımı hissederim.

6 ☐ Ağrı daha da kötüleşecek diye korkarım.

7 ☐ Başka ağrılı durumları düşünüp dururum.

8 ☐ Tedirgin bir şekilde ağrının geçmesini isterim.

9 ☐ Ağrıyı aklımdan bir türlü çıkaramadığımı fark ederim.

10 ☐ Sürekli ağrının ne kadar acı verdiğini düşünürüm.

11 ☐ Ağrının durmasını ne kadar çok istediğimi düşünürüm.

12 ☐ Ağrının şiddetini azaltmak için yapabileceğim hiçbir şeyin olmadığını düşünürüm.

13 ☐ Ciddi bir durumun ortaya çıkıp çıkmayacağını merak ederim.

Ek-3: Beck Depresyon Envanteri

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

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

(1) Gelecek için karamsarım.

(2) Gelecekten beklediğim hiçbir şey yok.

(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.

(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4. (0) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.

(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

(3) Her şeyden sıkılıyorum.

5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6. (0) Kendimden memnunum.

(1) Kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime kızgınım.

(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.

(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.

(3) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimde kabahat buluyorum.

8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.

(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.

(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.

(2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11. (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık çevremde hiç kimseyi istemiyorum.

12. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13. (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.

(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.

(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.

(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.

(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15. (0) Uykum her zamanki gibi.

(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.

(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.

(2) Her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17. (0) İştahım her zamanki gibi.

(1) Eskisinden daha iştahsızım.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.

(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.

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

19. (0) Sağlığımla 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) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Ek-4: Uykusuzluk Şiddeti İndeksi

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

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

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

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

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

Kesinlikle Engelleyici Değil	Biraz Engelleyici	Oldukça Engelleyici	Çok Engelleyici	Çok Fazla Engelleyici
0	1	2	3	4

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

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

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

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

Ek-5: Santral Sensitizasyon Ölçeği

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

Ek-6: Pain-DETECT Ağrı 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 seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:

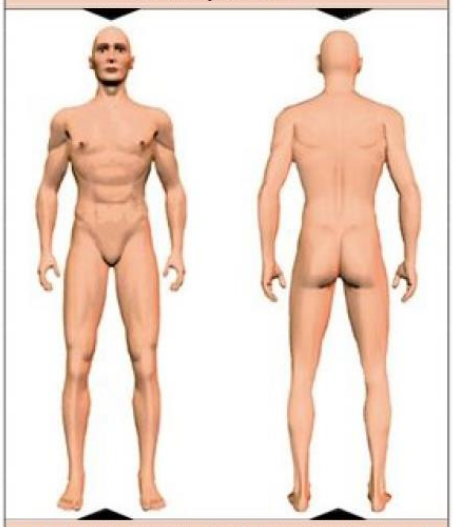

Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐


Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı ☐


Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları ☐


Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐

Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz



Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?

evet ☐ hayır ☐

Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.

İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırgan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırmak gibi) ağrıyı tetikliyor mu?

Hiç ☐ Çok hafif ☐ Hafif ☐ Orta derecede ☐ Şiddetli ☐ Çok şiddetli ☐

(Doktor tarafından doldurulacaktır)

Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

Toplam puan **35 puan üzerinden**

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

© 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Turkish - Final version