T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTİNDE NÖROPATİK AĞRI VARLIĞI VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Dr. Nurhan BARUTÇU

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2018

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİZ OSTEOARTRİTİNDE NÖROPATİK AĞRI VARLIĞI VE YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

Dr. Nurhan BARUTÇU

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Merih ÖZGEN

ESKİŞEHİR
2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurhan BARUTÇU'ya ait "Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı Varlığı ve Yaşam Kalitesine Etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:…/…/2018

Jüri Başkanı Prof. Dr. Funda BERKAN
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Üye Doç. Dr. Merih ÖZGEN
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Üye Dr. Öğr. Üyesi Ayşe SARSAN
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon ABD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun …. /…./2018 Tarih ve …../….. Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Funda BERKAN, Prof. Dr. Onur ARMAĞAN ve Doç. Dr. Merih ÖZGEN'e, tez istatistiklerimin yapılmasında yardımcı olan Fezan ŞAHİN MUTLU'ya teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Barutçu, N. Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı varlığı ve Yaşam Kalitesine Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Osteoartrit(OA); eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bir hastalıktır. Osteoartritte görülen diz ağrısı genelde nosiseptif ağrı olarak değerlendirilir. Bu çalışmanın amacı, kadınlarda diz osteoartritinde nöropatik ağrı varlığını ve nöropatik ağrının yaşam kalitesi üzerine etkisini araştırmak buna göre alınacak önlemler ve tedavi planını gözden geçirmektir. ESOGÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 64 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, hastalık süresi, Vücut Kitle İndeksi(VKİ),eğitim durumu kaydedildi. OA radyolojik evrelemesi için Kellgren Lawrance(KL) kullanıldı. Ağrı varlığı WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), nöropatik ağrı varlığı pain DETECT, yaşam kalitesi Nottingham Sağlık Profili(Nottingham Health Profile, NHP) ölçeği ile değerlendirildi. Hastaların % 10,5'inde nöropatik ağrı pozitif, %22,5'unda belirsiz, %67'sinde negatif bulundu. VAS, WOMAC ve NSP tüm alt parametreleri ve VKİ ile painDETECT istatistiksel anlamlı korele bulundu. ($p<0,005$). Radyografik evre, hastalık süresi ve yaş ile painDETECT arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. ($p<0,05$). Diz osteoartriti olan hastalarda nöropatik ağrı nosiseptif ağrıya eşlik eder. Bu hastalarda nöropatik ağrı yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle tedavi planı oluştururken nöropatik ağrının da göz önünde bulundurulmasının hastalar açısından daha yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diz osteoartriti, nöropatik ağrı, yaşam kalitesi

ABSTRACT

Barutçu, N. Presence of Neuropathic Pain in Knee Osteoarthritis and Effect on Quality of Life. ESOGÜ Medical School, Physiotherapy and Rehabilitation Department, Thesis for Specialty in Medicine, Eskişehir, 2018. Osteoarthritis (OA) is a disease characterized by the progressive destruction of joint cartilage, resulting of complex interactions of genetic, metabolic, biochemical and biomechanical factors. Knee pain in osteoarthritis is generally considered nociceptive pain. The aim of this study is to investigate the neuropathic pain in the knee osteoarthritis in women and effect of neuropathic pain in knee osteoarthritis on the quality of life and to observe the preventions and treatment plan to be taken against this pain. 64 female patients who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation policlinic of ESOGÜ Medical Faculty were included in the study. Age of patients, duration of disease, BMI (Body Mass Index), educational status were recorded. Kellgren Lawrence (KL) was used for OA radiological staging. The presence of pain, neuropathic pain and the quality of life were assessed respectively using the scales of WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), painDETECT and Nottingham Health Profile (NHP). Neuropathic pain ratio in the patients was found 10,5% positive, 22,5% unclear and 67 % negative. PainDETECT score correlated with VAS, WOMAC, NHP and BMI ($p < 0.001$). There was no correlation between PainDETECT with K-L grade, semptom duration and age ($p > 0.05$). In patients who have knee OA, neuropathic pain accompanies to nociceptive pain and reduces the quality of life. Consequently, it has been concluded that the knowledge of neuropathic component presence in knee osteoarthritis treatment is important in the planning of treatment.

Key Words: Knee osteoarthritis, neuropathic pain, quality of life

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diz Eklemi Anatomisi	2
2.1.1. Kemik Yapılar	2
2.1.2. Eklem kapsülü	3
2.1.3. Eklem kıkırdağı	3
2.1.4. Menisküsler	4
2.1.5. Eklemin iç bağları	5
2.1.6. Eklemin dış bağları	5
2.1.7. Diz eklemi bursaları	6
2.1.8. Diz eklemi kasları	7
2.1.9. Diz eklemi innervasyonu	7
2.1.10. Diz eklemi vaskülarizasyonu	8
2.1.11. Sinovyal zar	8
2.1.12.Sinovyal sıvı	8
2.1.13.Diz eklemi biyomekaniği	9
2.2. Osteoartrit	11
2.2.1.Epidemiyoloji	12
2.2.2.Prevalans-insidans	12
2.2.3.Sınıflandırma	12
2.2.4.Risk faktörleri	13

Sayfa

2.2.5.Patogenez 15
2.2.6.Osteoartrit klinik özellikleri 18
2.3.Diz osteoartriti 19
2.3.1.Klinik bulgular 19
2.3.2.Tanı kriterleri 20
2.3.3. Radyolojik bulgular 21
2.3.4. Laboratuar 22
2.4. Osteoartrit tedavisi 22
2.4.1. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar 22
2.4.2. Farmakolojik ajanlar 23
2.5. Osteoartritte ağrı 26
2.5.1.Ağrı teorileri 26
2.5.2.Nörofizyolojik mekanizmalara göre ağrının sınıflandırılması 28
2.5.3.Osteoartritte ağrı mekanizmaları 28
2.6.Nöropatik ağrı 31
2.6.1.Nöropatik ağrı patofizyolojisi 32
2.6.2.Nöropatik ağrı nedenleri 34
2.6.3.Nöropatik ağrıda klinik ve semptomlar 35
2.6.4. Nöropatik ağrıda tanı 35
2.6.5.Nöropatik Ağrı Tedavisi 36
2.7.Osteoartritte nöropatik ağrı 38
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 46
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri 46
3.3. Klinik ve radyolojik değerlendirme 46
3.3.1. Vizüel Analog Skalası (VAS) 46
3.3.2. WOMAC Osteoartrit İndeksi 47
3.3.3. Pain DETECT anketi (PDQ) 47
3.3.4. Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP) 48
3.3.5.Kellgren- Lawrence Skalası 48
3.4. İstatistiksel değerlendirme 49

Sayfa

4. BULGULAR 50
5. TARTIŞMA 63
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 68
KAYNAKLAR 69
EKLER
EK 1: WOMAC osteoartrit indeksi
EK 2: PainDETECT anketi
EK 3: Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP)

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatizma Derneği
AMPA	Alfa amino 3 hidroksi metil 4 izoksazolepropionik asit
ATF 3	Activating Transcription Factor 3
BOLD	Blood-oxygen-level-dependent
CB 1-2	Cannabinoid reseptörleri
CGRP	Calcitonin gene related peptide
COMP	Kartilaj oligometrik matriks proteini
COMT	Katekolamin-O-metiltransferaz
COX-2	Spesifik siklooksijenaz-2
CPM	Conditioned pain modulation
CPS	Kanada Ağrı Derneği
CTX-2	Tip 2 kollajen C terminal çapraz bağ telopeptidi
DIF	Distal interfalangial
DM	Diabetes Mellitus
DN4	Douleur Neuropathique 4 questions
DPN	Diyabetik polinöropati
DRG	Dorsal kök gangliyonu
EFNS	Avrupa nöroloji dernekleri federasyonu
EMG	Elektromiyografi
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FMS	Fibromiyalji Sendromu
FTR	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
FWR	Fleksör withdrawal response (fleksör çekme refleksi)
GABA	Gama amino bütirik asit
GS	Glukozamin sülfat
IASP	Uluslar arası ağrı çalışma grubu
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	İnterlökin 1
IL-1b	İnterlökin 1 beta

IL-6	İnterlökin 6
K-L	Kellgren Lawrance Sınıflaması
KS	Kondroidin sülfat
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms an Signs
MIA	Monoiodoasetat
MSS	Merkezi sinir sistemi
NA	Nöropatik ağrı
NeuPSIG	Nöropatik ağrı spesifik grubu
NGF	Nerve growth factor
NMDA	N-metil-D aspartik asit
NPS	Neuropathic Pain Scale
NSP	Nottingham Sağlık Profili
OA	Osteoartrit
PAG	Periaquaduktal gri cevher
PHN	Postherpetik nevralji
PIF	Proksimal interfalangial
PPT	Basınç ağrı eşiğindeki
QST	Kantitatif duyusal test
SS	Santral sensitizasyon
SNSRI	Selektif noradrenelin-serotonin geri alım inhibitörleri
SOAİİ	Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
SP	Substance P
TAD	Trisiklik antidepresanlar
TENS	Transkutanoz elektriksel sinir stimulasyonu
TNF	Tümör nekroz faktör
TRPV	Transient receptor potential vanilloid
VGSC	Voltaj kapılı sodyum kanalını
VAS	Vizüel analog ağrı skalası
VGCC	Voltaj-kapılı kalsiyum kanalları
VKI	Vücut kitle indeksi
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü 7

2.2. Ağrıda periferik mekanizmalar 29

TABLOLAR

Sayfa

4.1. Hastaların yaş, VKİ ve hastalık süresinin değerlendirilmesi 50
4.2. Hastaların eğitimlerinin karşılaştırılması 51
4.3. Kellgren Lawrance Evrelemesi 51
4.4. Hastaların ağrı yoğunlukları, disabilitesi ve nöropatik ağrılarının değerlendirilmesi 52
4.5. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi 53
4.6. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre yaş, VKİ ve hastalık süresinin karşılaştırılması 53
4.7. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre ağrı yoğunluğu, disabilite ve nöropatik ağrının değerlendirilmesi 54
4.8. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre yaşam kalitesinin karşılaştırılması 55
4.9. PainDETECT'e göre yaş, VKİ, hastalık süresinin değerlendirilmesi 56
4.10. PainDETECT'e göre eğitim durumunun karşılaştırılması 56
4.11. PainDETECT'e göre ağrı yoğunluğu ve disabilitenin değerlendirilmesi 57
4.12. PainDETECT'e göre yaşam kalitesini değerlendirilmesi 58
4.13. PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki ilişki 59
4.14.PainDETECT ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonu 59
4.15. Kadınlarda PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki ilişki 60
4.16. Erkeklerde PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki ilişki 60
4.17. Kadınlarda PainDETECT ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonu 61
4.18. Erkeklerde PainDETECT ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonu 62

1. GİRİŞ

Osteoartrit, eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesine birçok patofizyolojik süreç katkıda bulunur. Osteoartritli eklemlerde kıkırdak dokudaki biyokimyasal değişiklikler nedeniyle dikkatler kıkırdak doku üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak son yıllarda gerçekleştirilen genetik, histomorfometrik, moleküler görüntüleme çalışmaları sonucunda hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi ile ilgili patolojik süreçlerin ortaya konmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Osteoartritin tüm eklem yapılarını tutan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (subkondral kemik, eklem kapsülü, sinovyum, menisküs, tendonlar, ligamentler). Hastalık sürecinde klinik olarak inflamatuar bulguların gözlenmesi patogenezde inflamasyonun da etkisi olabileceğini düşündürmektedir (1).

Osteoartrit eklemi oluşturan tüm yapıları ilgilendiren bir hastalıktır. Eklemi oluşturan yapılar inflamatuar mediatörler aracılığıyla hücresel düzeyde birbiriyle etkileşime girerek geri dönüşümsüz ve ilerleyici kıkırdak harabiyetine neden olurlar. İnflamasyon, kıkırdak hasarını hızlandırarak ve tamir süreçlerini olumsuz etkileyerek osteoartrit patogenezine katkıda bulunur. İnflamatuar süreçte eklem hasarına yol açan moleküler ve sitokin temelli olaylar, giderek osteoartrit patogenezinde daha geniş çalışma alanı oluşturmakta ve gelecek tedavi seçenekleri için temel oluşturmaktadır (2).

Kronik ağrı nosiseptif (inflamatuar) ve nöropatik olarak sınıflandırılır. Nosiseptif ağrı romatoid artritte olduğu gibi kronik inflamasyon ile nosiseptörlerin stimüle olması ile meydana gelir. Nöropatik ağrı sinir sisteminin hasarlanması veya disfonksiyonu ile meydana gelir. Nöropatik ağrıya sebep olan başlıca durumlar diyabet, lomber veya servikal radikülopati ve spinal kord hasarıdır (3). Farelerin eklem aralığına monoiodoasetat enjeksiyonu ile osteoartrite benzer lineer patoloji meydana geldiği çalışmalarda gösterildi. Bu osteoartrit modeli diz osteoartritinde ağrıyı tanımlamak için çalışmalarda kullanılmaktadır. Fare osteoartriti erken fazında dizde duyusal sinirleri innerve eden inflamatuar nöropeptidlerin düzeyinde artış

vardır (4) (5). Diğer yandan subkondral kemik de innerve edilmektedir. Subkondral kemik patolojileri osteoartrit ilerleyen fazında kemik hasarı ile nöropatiye neden olabilir. Farelerdeki osteoartrit geç fazında duyusal sinir hasarını gösteren belirteçler kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır (6). Bu çalışmalar diz osteoartritinde hem nöropatik hem de nosiseptif komponent olduğunu göstermektedir. Osteoartrit insidansı yaşlı nüfüsün artması ile beraber artmaktadır. Yaşam kalitesinde azalmaya ve morbiditeye yol açmaktadır (7). Osteoartrit tanımlanmasında radyolojik görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Osteoartrit hastalığında eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, kist formasyonu, kemik konturu anormallikleri sık karşılaşılan radyolojik bulguları oluşturur. Bu bulgular kıkırdak kaybının ve subkondral kemik reaksiyonunun ölçümü için kullanılabilir. Radyolojik evrelemede en çok kellgren lawrance evrelemesi kullanılır (8). Osteoartritin tanısında özgül laboratuar yöntemler yoktur ancak erken tanı, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi gibi amaçlarla kullanılan çeşitli biyomarkerlar vardır (9).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Dizin Anatomisi

Diz eklemi femur, tibia ve patella olmak üzere üç kemikten oluşan vücudun en büyük eklemidir (10, 11). Diz eklemi eklem yüzlerinin şekline göre ginglimus (menteşe) grubundadır. Menteşe grubundaki eklemler sadece fleksiyon ve ekstansiyon hareketi yapar ancak diz eklemi bacak fleksiyona getirldiğinde rotasyon hareketi de yapar. Bu özellik diğer menteşe tipli eklemlerden farklıdır (12).

2.1.1.Kemik yapılar

Femur

Alt ucun ortasında *fossa interkondilaris* denilen çukur bulunur. Bu çukurun iki yanında *condylus medialis* ve *condylus lateralis* adlı kondiller yer alır. Bunların üstünde tibia ile eklem yapan yüzler vardır (12).

Tibia

Tibial eklem yüzü, lateral ve medial tibial kondiller ile bunları birbirinden ayıran interkondiler çıkıntıdan oluşur. Medial çıkıntı ön çapraz bağın, lateral çıkıntı arka çapraz bağın başlangıç noktalarıdır (13).

Fibula

Uzun ince bir kemiktir. Üst ucuna *caput fibulae* denir. Başın iç tarafında *facies articularis capitis fibulae* adlı eklem yüzü vardır (14).

Patella

Patella en büyük sesamoid kemiktir ve quadriseps femoris kasının kirişi içine sokulmuştur. Patella quadriseps tendonunun hem diz eklemine sürtünmesini önler hem de kasın insersiyo açısını büyütür (10, 11).

2.1.2.Eklem kapsülü

Diz eklem kapsülü, kalınlığı yer yer değişkenlik gösteren fibröz bir membrandır. Femurda kondillerin kenarlarına, patella kenarlarına, *ligamentum patella*'ya ve tibia kondillerinin kenarlarına yapışır. Kapsül iki kemik arasında meniskuslara da yapışır. Yanda kapsül kalınlaşır ve *ligamentum lateralis* adını alır. Arkada ise *ligamentum arcuatum popliteum* adını alır. Yanlarda kapsül vastus fasiyalarının uzantıları tarafından desteklenir. Bu uzantılara *retinaculum patellaris lateralis* ve *medialis* adları verilir (14).

2.1.3.Eklem kıkırdağı

Eklem kıkırdağı bağ doku yapısında olup kemiğe sıkıca yapışıktır. Kalınlığı eklemin yerine göre 1-6 mm arasında değişir. Kıkırdağın rengi parlak mavidir ve yaş ilerledikçe sarı ve mat bir görünüm alır. Eklem kıkırdağı sinir, damar ve lenfatik içermez. Eklem kıkırdağı erişkinlerde çift difüzyon sistemi ile beslenir. Aktif transport ve aralıklı yüklenmenin yaptığı pompalamanın da beslenmede yeri vardır. Kondrositler kıkırdak hacminin %1 ini oluşturur. Kıkırdağın kalan kısmını hücre dışı matriks oluşturmaktadır (15). Olgun kondrositler Tip II kollajen, proteoglikan ve spesifik non-kollajenöz proteinlerin yapımından sorumludur. Kondrositler matriks makromoleküllerini yıkıp yeniden sentezlerler. Yapım ve yıkım arasındaki dengeyi düzenleyen mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmış değildir. Ancak katabolik ve anabolik etkili sitokinlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Deneysel bazı çalışmalar eklem immobilizasyonunun veya yüklenmedeki azalmaların kıkırdaktaki proteoglikan konsantrasyonunu ve agregasyonunu azalttığı, yıkımın yapımdan fazla olduğunu göstermiştir.

Histolojik olarak eklem kıkırdağı 4 tabakadan oluşur:

1- Yüzeyel tabaka (%5-10) : Yüzeye paralel, uzun ve hiyaluronandan zengin hücreler yer alır.

2- Transisyonel veya geçiş tabakası (%40-45) : Yuvarlak ve dağınık halde yerleşmiş hücrelerden oluşur.

3- Radiyal veya derin tabaka (%40-45) : Hücreler kısa ve düzensiz kolonlar halindedirler.

4- Kalsifiye tabaka (%5-10) : Hücreler küçük ve sayıca daha azdır.

Kıkırdak matriksi su ve makromoleküllerden (kollajen, proteoglikan, non-kollajenöz proteinler, glikoprotein gibi) oluşur. Kıkırdağın %80'i sudur. Eklemin yüklenmesi ile bu su sinovyal sıvıya geçer, yükün kalkmasıyla geri döner. Fizyolojik şartlarda eklem kıkırdağı normal kalınlığının %40'ına ininceye kadar sıkıştırılabilir (15).

2.1.4.Menisküsler

Yarımay şeklinde fibröz kıkırdaktan oluşmuş yapılardır. Femur kondilleri ile tibia platosu arasındaki uyumu sağlar (16). Ligamentum transversum genu her iki menisküsü birbirine bağlar. Menisküsler birim alana düşen yüklenmeyi azaltarak

eklem stabilitesine katkıda bulunur. Eklem kayganlığını sağlar. Şok absorbsiyonunda görev alır. Menisküslerin periferik kısmı superior ve inferior genikuler arterin medial ve lateral dallarından oluşan kapiller pleksustan beslenir, merkezi kısım direkt eklem sıvısından beslenir (10, 11).

Meniscus lateralis, tibiada medial menisküsten daha fazla yer kaplar. Dış-iç kenarları arasındaki genişlik her yerinde aynıdır. Ön ucu area intercondylaris anterior'a, lig. cruciatum anteriusun tutunma yerinin dış-arka kısmına tutunur. Arka ucu, area intercondylaris posterior'un ön kısmna tutunur. Meniscus lateralis'in arka-dış kısmındaki olukta, m. Popliteus'un kirişi bulunur ve en iç tarafta birbirleriyle kaynaşırlar. Meniscus lateralis'in arka ucundan femur'un iç kondilinin dış yüzüne uzanan iki lif demeti bulunur. Bunlardan birisi lig. meniscofemorale posterius (Wrisberg bağı) adını alır. Diğeri lig.cruciatum posterius'un önünde seyreder ve lig.meniscofemorale anterius adını alır. Meniscus lateralis'in arka ucu ile ilişkili olan bu bağlar ve m. popliteus'un kirişi, dış meniskusun arka ucunun hareketini kontrol eder (16).

Meniscus medialis, lateral menisküse oranla ağzı daha açıktır. Bu nedenle yarımay şeklindedir. Arka bölümü ön bölümünden daha geniştir. Ön ucu lig. cruciatum anterius'un ön ucuna tutunur ve ön ucun arka kısım lifleri lig. transversum genus olarak uzanır ve meniscus lateralis'in ön tarafına tutunur. Periferik kısmı fibröz kapsüle ve lig. collaterale tibiale'ye sıkıca tutunmuştur. Bu nedenle iç meniscus dışa oranla daha az hareketlidir (17).

2.1.5.Eklemin iç bağları

Ligamentum cruciata genus, kapsül içi bağlar olup birbirlerini çaprazlamaları nedeniyle krusiat (çapraz) bağlar denilmiştir. Ön ve arka bağ oluşları tibia'ya tutundukları yere göre değerlendirilmiştir (16).

Ligamentum cruciatum anterius, alt ucu tibia'nın area intercondylaris anterior'una üst ucu iste dış kondilin iç yüzünün arka bölümüne, yelpaze şeklinde dağılarak tutunur. Alt ucu meniskus lateralis ile kısmen kaynaşmıştır. Kendi ekseni etrafında dönerek uzanan bağın alt ucu meniskus lateralis'e yapışmıştır

Ligamentum cruciatum posterius, lig. Cruciatum anterius'dan daha dik, kalın ve kısadır. Aşağıda area intercondylaris posterior'a, yukarıda ise femur'un iç

kondilinin dış yüzünün arka bölümüne yayılarak tutunur. Alt ucu meniscus lateralis'in arka kenarı ile kaynaşmıştır (16).

Ligamentum popliteum obliquum, tibia'nın iç kondilinin arka tarafından yukarı ve dışa doğru uzanıp linea intercondylaris ile femur'un dış kondiline tutunur. Bu bağın yüzeyel kısmını, m. semimembranozus'un sonlanma yerinden bu bağa uzanan lifleri oluşturur. Derin lifleri ise kısmen fibröz kapsülle kaynaşmıştır. Lifleri arasından damar ve sinirlerin geçtiği geçitler bulunur.

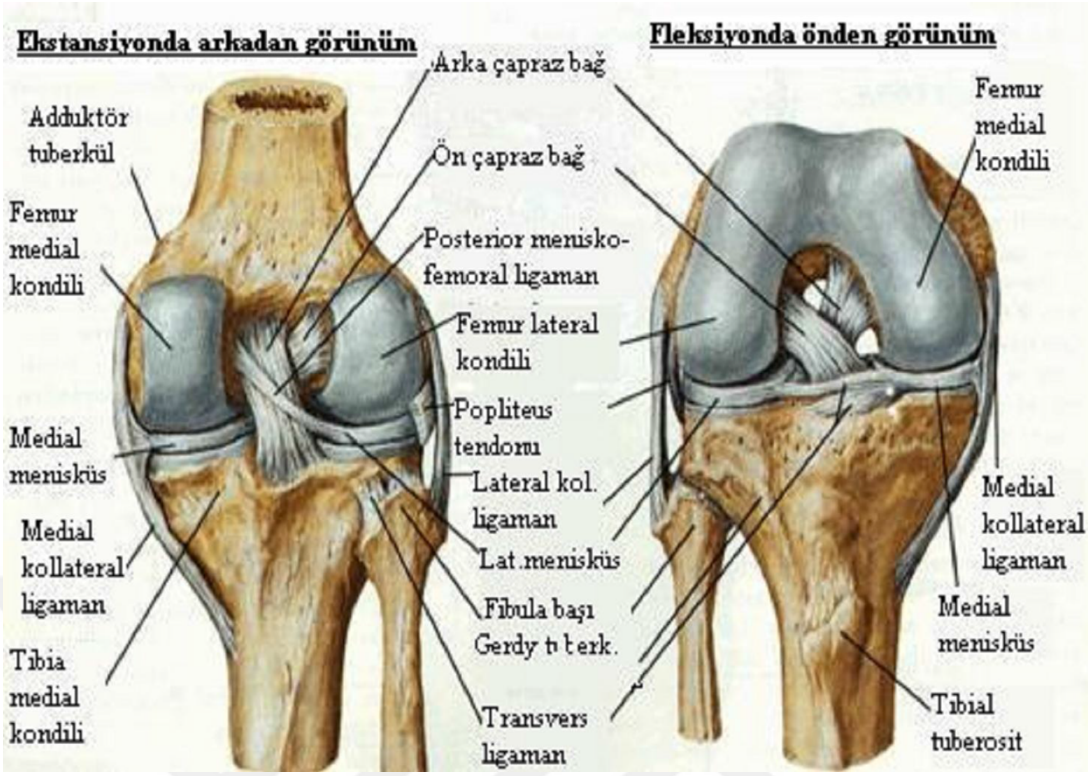
Ligamentum popliteum arcuatum, Y şeklinde ve eklem kapsülüne kaynaşmış durumdadır, bir ucu fibula başının tepesine, ikinci ucu tibia'da area intercondylaris posterior'un arka kısmına, üçüncü ucu da, femur'un epicondylus lateralis'ine tutunur (16).

2.1.6.Eklemin dış bağları

Ligamentum patellae, kuadriseps femoris tendonunun patelladan tuberositas tibiaya kadar olan devamıdır. Ortalama 6 cm.uzunluğundadır. Diz eklemi önündeki en önemli ligamentöz yapıdır. (18) Bacak ekstansiyonda iken patella'nın üstünde ve altında bu bağlar gerilerek elle veya gözle fark edilebilir (16).

Ligamentum collaterale tibiale, yukarıda femur'un epicondylus medialis'ine, aşağıda tibia'nın iç kondiline ve meniscus medialis'e fibröz kapsül aracılığı ile yapışır (16). Yaklaşık 10 cm boyunda, 1,5 cm genişliğindedir. Yüzeyel ve derin bölümleri vardır. Yüzeyel lifler medial stabilitenin en önemli kısmını oluşturur, 0-40 derece fleksiyonda valgus zorlanmasına karşı birincil engeli oluşturur (12)

Ligamentum collaterale fibulare, yuvarlak ve kuvvetli olan bu bağ yukarıda, femur dış kondilinin arka kısmına, aşağıda ise fibula başının ön kısmına tutunur. Bu bağ distalde m. biceps femoris'in kirişi ile kaynaşmış durumdadır (16). Lateral kollateral ligaman, tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır. Lateral kollateral ligamanın lateral menisküs ile direk bağlantısı yoktur (12).



Şekil 2.1: Diz eklemindeki bağların önden ve arkadan görünümü (19)

2.1.7.Diz Eklemi Bursaları

A. Ön tarafta bulunan bursalar

1-Bursa subcutanea prepatellaris

2-Bursa subcutanea infrapatellaris

3-Bursa infrapatellaris profunda

4-Bursa suprapatellaris

B. Dış tarafta bulunan bursalar

1-Bursa subtendinea musculi gastrocnemii lateralis

2-Bursa subtendinea musculi bicipitis femoris inferior

3-Recessus subpopliteus

C. İç tarafta bulunan bursalar

1-Bursa subtendinea musculi gastrocnemius medialis

2-Bursa anserina

3-Bursa musculi semimembranosi

4-Lig. collaterale tibiale ile femur arasında bulunur.

5-Çoğu kez m. semitendinosus ile m.semimembranosus arasında da bir bursa bulunur (14).

2.1.8.Diz Eklemi Kasları

Diz ekleminin fleksör, ekstansör ve rotator kasları mevcuttur. Dizin Fleksör Kasları, hamstring kasları (m. biseps femoris, m. semitendinosus, m. semimembranosus), m. grasilis, m. tensor fascia lata, m. sartorius ve m. Popliteus'dur. Dizin ekstansör kasları, m. kuadriseps femoris (m. rektus femoris, m. vastus medialis, m. vastus lateralis, m. intermedius bölümlerinden oluşur) diz ekleminin ana ekstansörüdür. Dizin dış rotator kasları, dize dış rotasyonu temel olarak m. biseps femorisin kısa başı yaptırır. M. tensor fasia lata da yardım eder. Dizin iç rotator kasları, dize iç rotasyon yaptıran kaslar m. semitendinosus, m. semimembranosus, m. sartorius, m. grasilis ve m. popliteusdur (16).

2.1.9.Diz eklemi innervasyonu

Dizin anterior kompartman kasları femoral sinir tarafından innerve edilir. Femoral sinirin motor dalları, rektus femoris, vastus medialis, vastus intermedius ve vastus lateralis kaslarını innerve eder. Dizin posterior kompartman kasları, lomber pleksustan gelen obturator sinir (L2-4) ile sakral pleksustan gelen siyatik sinir (L3-S3) ile innerve edilir. Siyatik sinir, hamstring grubu kasları innerve eder ve bacaktaki dermatomlara duyusal dallar verir. Tibial sinir, semimembranozus, semitendinosus, biceps femoris uzun başının motor innervasyonunu sağlar. Biceps femoris'in kısa başının innervasyonu peroneal sinir tarafından sağlanır. Diz anterior bölgesinin cilt duyusu anterior femoral kutanöz sinir, arka kısmının duyusu posterior femoral kutanöz sinir, lateral kısmının duyusu ise lateral femoral kutanöz sinir ile sağlanır. Bunlar femoral sinirin yüzeyel dallarıdır (16).

2.1.10.Diz eklemi vaskülarizasyonu

Femoral arter, adduktor kanaldan çıktıktan sonra popliteal arter adını alır. Popliteus kasının altında anterior ve posterior tibial arter olarak ikiye ayrılır. Popliteal fossada popliteal arter beş dal verir. Bunlar superior medial ve lateral genikuler arterler, inferior medial ve lateral genikuler arterler, anterior ve posterior tibial rekürren arterler, lateral femoral sirkumfleks arterin inen dalı ve arteria genu mediadır. Alt ekstremitenin derin venleri olan v.tibialis anterior ve posterior birleşip

v.popliteayı oluşturur. Safen ven, popliteal fossada popliteal venin yapısına katılır. Popliteal ven, popliteal fossadan sonra femoral ven olarak devam eder (10,18).

2.1.11.Sinovyal zar

Sinovyal zar kapsülün arka iç yüzeyi boyunca yayılıp, kemiğin eklem içi kısmında bulunan, damardan zengin bir bağ dokudur. Eklem kıkırdağını örtmez. Bol miktarda lenfatik damar ve sinir lifleri de içerir (20). Sinovyal membran moleküllerin eklem aralığına geçişi ve çıkışı esnasında yarı geçirgen membran olarak işlev görür. Bu özellik sinovyal sıvı kompozisyonunun sürdürülmesi ve eklem kıkırdağının fizyolojik yapısının korunması için önemlidir. Normal koşullar altında büyüme faktörü ve sitokin gibi küçük moleküller sinovyal membrandan kolayca diffüze olabilirken hyaluronik asit ve lubrisin gibi yüksek molekül ağırlıklı moleküllerin geçişine izin vermez. İnflamasyon ve hiperplazi varlında sinovyal membranın geçirgenliği değişir ki bu durum hyaluronik asit ve lubrisinin sinovyal sıvı konsantrasyonunda azalma ile sonuçlanır (21).

2.1.12.Sinovyal sıvı

Sinovyal sıvı plazmanın sinovyal dokuyu geçerek sinovyal aralığa gelen kısmıdır (15). Sinoviositler sinovyal sıvının ana kaynağıdır. Sinovyal sıvı eklem yüzeylerini kayganlaştırıp sürtünmenin azaltılmasına yardım eder ve artiküler yüzeyin eşsiz fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunur (21). Sinovyal sıvı miktarı en fazla bulunduğu diz ekleminde bile 2-4 ml'yi geçmemektedir. Sinovyal sıvı parlak saman sarısı renkte, berrak, yumurta akı kıvamında ve viskositesi yüksek bir sıvıdır. Hyaluronik asit sinovyal sıvının viskositesini sağlayan esas maddedir. Hyaluronik asitin sinovyal sıvıdaki konsantrasyonu yaklaşık 2-4 mg/ml'dir. Total protein miktarı 1,8 g/dl olan sinovyal sıvıda elektrolit içeriği plazmaya benzer (15).

2.1.13.Diz eklemi biyomekaniği

Diz eklemi tibiofemoral ve patellofemoral olmak üzere iki eklemden oluşur. Tibiofemoral eklem; sagittal planda fleksiyon-ekstansiyon, transvers planda iç-dış rotasyon ve frontal planda abdüksiyon-addüksiyon hareketini gerçekleştirebilir. Eklem hareket açıklığı en fazla sagittal plandadır. Normalde fleksiyon ve ekstansiyon sagittal planda sabit bir rotasyon merkezine sahipken diz ekleminde durum biraz karışıktır. Diz ekstansiyonda iken tibianın femur üzerindeki hareketine rotasyonla birlikte kayma hareketi de eşlik eder. Böylece femurdaki rotasyon merkezi sürekli

değişir. Bu kayma ve yuvarlanma hareketinin kombinasyonuna ‘femoral rollback ‘ adı verilir (22). Ön ve arka çapraz bağın kesişme noktasındaki anlık rotasyon merkezi diz fleksiyonu ile posteriora kayarak femoral rollback’i sağlar. Bu mekanizma ile 0-90 derece arasındaki fleksiyon hareketinde femurun tibia ile temas noktası yaklaşık 14 mm geriye doğru kayar, böylece eklem hareket genişliğinin artması sağlanır. Rotasyon dereceleri dizin ekstansiyon veya fleksiyonda olmasına göre değişiklik gösterir. Diz ekstansiyondayken iç veya dış rotasyon gözlenmezken, diz 90 derece fleksiyondayken 0-45 derece dış rotasyon, 0-30 derece iç rotasyon açılarına sahiptir. Dizin tam ekstansiyonu ve 30 derece üzerindeki fleksiyonu abduksiyon-addüksiyonu kısıtlar. Patella, quadriceps kasının kaldıraç kolunu uzatarak etkinliğini arttırır. Troklea karşısında, bir temas yüzeyi sağlayarak yük altında fonksiyonel sağlamlığı artırır. Diz fleksiyondayken femur kondillerini koruyan bir halka vazifesi görür. Diz tam ekstansiyondan tam fleksiyona geçerken patella kaudale doğru kayar. 90 derece üzerindeki fleksiyonda patella dış rotasyona gelir. Tam fleksiyonda iken patella interkondiler aralığa girer. Ayrıca patellanın lateral faset eklem yüzeyi medialdekinden daha büyüktür. Diz ekleminde fleksiyon derecesi ve quadriceps kasının çekim kuvveti arttıkça patellanın femurla yaptığı temas yüzeyi artar. Eklem tepki kuvvetinin büyüklüğü üzerinde kas kuvvetinin etkisi yer tepki kuvvetinden daha fazladır. Vücut ağrılığı, kaslar, diğer yumuşak dokular ve dış yükler tarafından uygulanan kuvvetler dinamik analizde önemli yer tutar. Kuvvetin en üst değere ulaştığı basma fazında, kuvvet özellikle medial tibial plato tarafından karşılanır. Salınım fazında ise kuvvet minimaldir ve lateral tibial plato kuvveti karşılar. Medial tibial platonun femur ile temas yüzeyi lateral platonunkinden %50 daha fazladır. Medial platodaki kıkırdak kalınlığı lateraldekinden 3 kat daha fazladır. Yüzey alanının daha büyük olması ve kıkırdağın daha kalın olması nedeniyle medial tibial plato daha fazla ağırlığı taşır. Menisküslerin büyük kısmı avasküler olmasına rağmen aktif bir dokudur. Fibrokondrositler, yük değişimlerine proteoglikan sentezini değiştirerek cevap verirler. Dize yüklenildiğinde menisküsler üçgen yapıları nedeniyle perifere doğru itilir ve bu sırada sirkumferensiyal lifler boyunca gerim güçleri oluşur. Proteoglikanlar, biyokimyasal özellikleri nedeniyle kompresif güçlere karşı dayanma yeteneğine sahiptirler. Hidrofilik olmaları nedeniyle kendi ağırlıklarının 50 misli su tutabilirler ve yüklendiklerinde bunun

%20'sini ortama bırakabilirler. Eklem stabilitesinde aktif olarak rol oynayan menisküsler yükü absorbe eder, kıkırdak ve subkondral kemiği korur. Her iki menisküs dize gelen yüklerin %35-50'sini taşır. Menisküslerin yokluğunda tibiofemoral ekleme binen stresin miktarı 3 kat artar. Diz eklem stabilitesinde kemik yapı, menisküsler, ligamentler, eklem kapsülü ve kaslar görev alır. Ligamentler öne-arkaya doğru hareketlerde, varus valgus açılanmalarında, iç ve dış rotasyonda ana stabilizatördürler. Ön çapraz bağ, tibianın femur üzerinde öne kaymasını engeller. Diz tam ekstansiyonda iken anterior kuvvetlerin % 75'ini, fleksiyonda ise yüklerin %10'unu karşılar. Arka çapraz bağ; tibianın arkaya kaymasını önler. 30 derece ve 90 derece fleksiyonda arka yüklerin yaklaşık olarak %85-100'ünü karşılayabilir. (23)
Lateral kollateral ligament; varus açılanmasını sınırlar. Ekstansiyonda gergin olan bağ, fleksiyonda bir miktar gevşeyerek hafif bir rotasyona izin verir. Dış yan bağ, tüm fleksiyon derecelerinde varus zorlanmalarına karşı stabiliteyi sağlayan en önemli yapıdır. Medial kollateral ligament; yüzeyel ve derin olarak iki kesimden oluşur. Medial stabilite için en önemli kısmı yüzeyel kısmıdır. Bu kısmın anterior vertikal lifleri fleksiyonda gergindir. Medial kollateral ligament valgus açılanmasını sınırlar. Eksternal valgus kuvvetinin %50'sini karşılar, internal rotasyon laksitesini ön çapraz bağ ile birlikte sınırlar (23).

2.2.Osteoartrit

Osteoartrit(OA), sıklıkla yaşlılarda görülen eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarlarında kemik hipertrofisi, subkondral skleroz, sinovyal membran ve eklem kapsülünde birtakım biyokimyasal, morfolojik değişiklikler ile karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Geç dönemde görülen patolojik değişiklikler eklem kıkırdağında yumuşama, ülserasyon ve fokal parçalanmadır, sinovyal inflamasyon da oluşabilir (24). Gelişmiş ülkelerde OA fiziksel özürlülüğün önemli nedenlerindendir. Sağlık harcamalarının artmasına ve hayat kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Kesin etyolojisi, patogenezi ve progresyonu tam anlaşılamamıştır, çünkü insanlar üzerindeki epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivite, diyet, hastanın öyküsü gibi bireysel farklılıklar çeşitli faktörler olarak rol oynamakta, OA'ya bağlı semptomlar ve radyoloji arasında zayıf bir uyum bulunmakta ve hastalık erken dönemde teşhis edilememektedir (24). Eklem ağrısı OA'da belirgin bir semptmdur. Eklem ağrısı prevalansı genel populasyonda yaşla birlikte artar (25).

2.2.1.Epidemiyoloji

Osteoartrit tüm dünyada en sık görülen ve fiziksel bozukluğa yol açan eklem sorunudur. Tüm ırkları ve her iki cinsiyeti etkiler. 55 yaşın üzerindeki kişilerin %80'inden fazlasında OA'ya ait radyografik bulgular saptanır. Osteoartritten etkilenen bireylerin %20 kadarı ise belirgin şekilde özürlüdür. Osteoartritli yaşlılarda yaşam kalitesi oldukça düşüktür. Osteoartritin farmakolojik ve cerrahi tedaviler, iş gücü kaybı ve dolaylı maliyetlerle birlikte ekonomik yükü de oldukça yüksektir (26).

2.2.2.Prevalans-insidans

Klinik ve radyografik taramalar, prevalansın 30 yaşın altındaki bireylerde yaklaşık %1,2'den 40 yaş civarında %10'a ve 60 yaş civarında %50'nin üstüne çıktığını göstermektdir. Framingham çalışmasında 63 yaş ve üzerindeki bireylerin %33'ünde radyolojik olarak diz osteoartriti olduğu belirlenmiştir. Semptomatik diz osteoartriti erişkinde %1.6-9.4, ileri yaşta % 10-15 arasında değişir. Antalya' da yapılan bir epidemiyolojik çalışmada kent içinde yaşayan 50 yaş üzeri bireylerde semptomatik diz osteoartrit sıklığı kadınlarda %22,5, erkeklerde %8 bulunmuştur (27). Osteoartrit insidansı yılda %1,4'tür, ileri yaş gruplarında bu oran %10'a kadar yükselmektedir (28).

2.2.3.Sınıflandırma

Osteoartritin sınıflandırılmasında; tutulan ekleme ve etyolojiye göre olmak üzere iki ana sistem kullanılmaktadır. OA ayrıca spesifik özelliklerine göre de sınıflandırılabilmektedir. OA etyolojiye göre, radyolojik ve patolojik tanısı sonucunda primer (idiopatik) ve sekonder OA olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır.

Bununla birlikte primer ve sekonder OA ayrımını yapmak her zaman kolay olmamaktadır (29).

- Tutulan Ekleme Göre Sınıflandırma
  - ✓ Tutulan eklem sayısına göre: Monoartikuler, oligoartikuler, poliartikuler
  - ✓ Tutulan eklem lokalizasyonuna göre: Kalça OA (Superolateral, Medial, Konsantrik), Diz OA (medial kompartman, lateral kompartman, Patellofemoral kompartman), El OA (İnterfalangeal, başparmak tabanı, interfalangeal ve başparmak tabanı), vertebra OA (Apofizyal eklem, intervertebral disk), Diğer
- Etyolojik sınıflandırma

- ✓ Primer (İdiyopatik) OA
- ✓ Sekonder OA

- Metabolik Nedenlere Bağlı: Okronozis, akromegali, wilson hastalığı, hiperparatroidizm, hemokromatozis, kashin-Back hastalığı, kristal depo hastalığı, monosodyum ürat monohidrat (Gut), Kalsiyum pirofosfat dehidrat (Psödogut), basit kalsiyum fosfat (Hidroksiapatit)
- Anatomik Nedenlere Bağlı: Üst femoral epifiz kayması, epifizyal displazi doğuştan kalça çıkığı, blount hastalığı, perthes hastalığı, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilite sendromları
- Travmatik Nedenlere Bağlı: Major eklem travması, ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz, eklem cerrahisi, kronik hasarlanma (meslek artropatileri),
- Enflamatuar Nedenlere Bağlı: Enflamatuar hastalıklar (Romatoid artrit gibi) ,Septik artrit
- Nöropatik Hastalıklara Bağlı (Charcot eklemi)Tabes Dorsalis, diabetes mellitus

- ➢ Spesifik özelliklerine göre sınıflandırma
- ✓ İnflamatuar OA
- ✓ Erozif OA
- ✓ Atrofik veya destruktif OA
- ✓ Kondrokalsinozis ile beraber olan OA
- ✓ Diğerleri

2.2.4.Risk faktörleri

Yaş: Risk faktörlerinden en önemlisi yaştır. OA 75 yaşın üzerinde yaklaşık %60 görülmekle birliklikte 45 yaş altında çok daha az görülmektedir. Bu durum ileri yaşta ortaya çıkan propriosepsiyon duyusunun azalması, kas kuvvetindeki azalma, kıkırdak incelmesi, doku taamr kapasitensin azalması ile ilgilidir (30).

Cinsiyet ve hormonlar: Kadınlarda OA hem daha sık hem de daha şiddetlidir. Yapılan bir metaanalizin sonularına göre, östrojen kalça ve diz OA için zayıf koruyucu etkiye sahipken, el OA için koruyucu etkisi yoktur (31). Östrojen yetersizliği menapoz sonrası bayanlarda kalça ve diz OA için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (32).

Genetik: Osteoartrit %39-65 oranında genetik geçiş gösterebilmektedir (33). El ve kalça OA diz OA'ya göre daha fazla genetik geçiş gösterir (26).

Konjenital gelişimsel hastalıklar: Bacak boy farkı olanlarda kısa bacak tarafında diz OA riski artmaktadır. Kısa bacak yere temas için daha uzun yol katetmekte ve daha hızlı temas etmektedir. Kalça kas uzunluğu ve kas gerim özellikleri her iki bacakta farklıdır. Bu durum tek taraflı kalça kuvvetsizliğine ve dizdeki mekanik güçlerin değişmesine neden olmaktadır (34).

Beslenme: Beslenme ile OA ilişkisi, besinlerin antioksidan özellikleri ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerine dayanılarak ele alınmıştır. Gözleme dayalı çalışmalarda, diz OA'sı olan kişilerin plazma 25-OH vitamin D düzeyi ile eklem aralığı ve kıkırdak kaybı arasında ilişki olmadığı görülmüştür. Vitamin A,C ve E gibi antioksidan vitaminlerin, selenyumun veya bunların birlikte kullanımının OA'daki etkinliği ile ilgili ikna edici kanıtlar mevcut değildir (26).

Obezite: Obezite OA için, özellikle de diz OA için potent bir risk faktörüdür (30) . 5 kg kaybeden kadınlarda semptomatik diz OA oluşma riski %50 oranında azalmıştır. Obezitede yürüme sırasındaki yanlış dizilim ve diz ekleminde meydana gelen hiperekstansiyonun OA gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir. Yük binen eklemlerde artüküler yüzeyin temas pozisyonu, dejeneratif değişikliklerde rol oynayabilir. Obezitede OA gelişiminin tek sebebi ekleme binen artmış yük değildir. Aşırı yük sinovyal eklemde yıkıma, ve ligaman gibi diğer destek yapıların yetmezliğine neden olmaktadır. Adipoz doku sitokin, kemokin ve metabolik aktif mediatörlerin ana kaynağıdır. Bu metabolik faktörler katabolik ve proinflamatuar özelliklere sahiptirler ve OA'nın patofizyolojik sürecinde rol alırlar (34).

Yaralanma ve cerrahi: Transartiküler kırıklar, menisküs yırtıkları, ön çapraz bağ yaralanmaları, eklem dislokasyonları, OA gelişimi için riski artırır. Yapılan bir çalışmada gençlik döneminde sportif aktivite sırasında yaralanması olanları %32'sinde ileri yaşlarda OA gelişmiştir. Meniskektomi dize binen yükü artırması ve yük dağılımını değiştirmesi açısından diz OA için bir risk faktörüdür (34).

Sportif aktiviteler: Elit uzun mesafe koşucuları ve elt futbolcularda diz ve kalça OA gelişme riski daha yüksek saptanmıştır (35). Daha yüksek fiziksel aktivitesi olanlarda kıkırdak, menisküs ve ligaman anomalileri için daha yüksek risk

mevcuttur. Ilımlı düzeyde yapılan kas kuvvetlendirme egzersizleri ve aerobik egzersizler OA için koruyucu rol oynmaktadır (34).

Meslek: Meslek, OA gelişiminde önemlidir. Öne eğilme ve ağır kaldırma gerektiren işlerde diz OA daha sık görülmektedir (34). Günde 30 dakika diz çökme diz OA riskin 3,5 kat, çömelme 7 kat artırır (36).

Mekanik faktörler: Diz OA'da sıklıkla varus ve valgus deformiteleri görülür. Varus deformitesinde dizin mediyal tibiofemoral, valgus deformitesinde ise lateral tibofemoral bölümünde yüklenme artar ve bu bölümlerdeki dejeneratif süreç hızlanır. Kas kuvvetsizliği ve atrofi diz OA ile ilişkilidir. İleri yaşlarda kasın intrinsik yapısının bozulması ve kas kitlesinin bozulması da kas fonksiyonunu bozmaktadır. Bu nedenle korunmada ve tedavide kas kuvvetlendirme egzersizleri önerilmektedir. Kuadriceps kası kuvvetindeki azalma patellanın laterale tiltine neden olmaktadır. Bu da patellafemoral eklemde kıkırdak kaybına zemin hazırlamaktadır (34).

Dizilim: Dizde yük dağılımının anahtar belirleyicisi dizilimdir. Kalça, diz veya ayak bileği dizilimdeki kayma, dize binen yük dağılımını etkiler. Valgus deformitesinde diz lateraline aşırı yük biner. Ancak Hunter ve ark, diz OA gelişimiyle dizilimin ilgili olmadığı ama gelişen diz osteoartritinin progresyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (37).

Laksisite: Diz laksisitesi diz OA gelişimi için diğer bir risk faktörüdür. Diz biyomekaniğini bozan diğer bir faktör ise bacak boyu farkıdır. Eğer bacak boy farkı 2 cm üstünde ise diz OA gelişmi riski %40 oranında artmaktadır (38).

2.2.5.Patogenez

Osteoartrit, eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesine birçok patofizyolojik süreç katkıda bulunur. Osteoartritli eklemlerde kıkırdak dokudaki biyokimyasal değişiklikler nedeniyle dikkatler kıkırdak doku üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak son yıllarda gerçekleştirilen genetik, histomorfometrik, moleküler görüntüleme çalışmaları sonucunda hastalığın başlangıcı ve ilerleyişi ile ilgili patolojik süreçlerin ortaya konmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Osteoartritin tüm eklem yapılarını tutan bir hastalık olduğu kabul edilmektedir (subkondral kemik, eklem kapsülü, sinovyum, menisküs, tendonlar, ligamentler). Hastalık sürecinde klinik olarak

inflamatuar bulguların gözlenmesi patogenezde inflamasyonun da etkisi olabileceğini düşündürmektedir (1).

Osteoartrit eklemi oluşturan tüm yapıları ilgilendiren bir hastalıktır. Eklemi oluşturan yapılar inflamatuar mediatörler aracılığıyla hücresel düzeyde birbiriyle etkileşime girerek geri dönüşümsüz ve ilerleyici kıkırdak harabiyetine neden olurlar. İnflamasyon, kıkırdak hasarını hızlandırarak ve tamir süreçlerini olumsuz etkileyerek osteoartrit patogenezine katkıda bulunur. İnflamatuar süreçte eklem hasarına yol açan moleküler ve sitokin temelli olaylar, giderek osteoartrit patogenezinde daha geniş çalışma alanı oluşturmakta ve gelecek tedavi seçenekleri için temel oluşturmaktadır (2).

OA patogenezinde eklem kıkırdağının rolü: OA'nın en önemli göstergesi kıkırdak hasarıdır. Çoğu hastada kıkırdak hasarını başlatan etken, normal eklem üzerine binen anormal yüklenmedir (26). Hiyalin kıkırdak kaybı, anabolik süreç ile lizozomal proteazlar, nötral metalloproteinazlar ve kollagenazlar tarafından yürütülen katabolik süreçler arasındaki dengesizlikten kaynaklanan osteoartritin özel bir bulgusudur (26). İnsan kıkırdak dokusuna özgü olmaları nedeniyle kondrositlerin patogenezde en önemli unsur olduğu düşünülmektedir (2). Osteoartritte görülen değişiklikler morfolojik, biyokimyasal ve metabolik değişiklikler olmak üzere başlıca üç alt grupta incelenebilir.

Başlıca morfolojik değişiklikler; Artiküler kartilaj yüzeyinde düzensizleşme, yüzeyel çatlaklarda belirginleşme, proteoglikan dağılımındaki değişimdir. Osteoartrit ilerledikçe çatlaklar derinleşir, yüzeyin düzensizliği artar, eklem kartilajı ülserleşir ve altta yatan kemik açığa çıkar. Marjinal osteofitler oluşur ve bunların üzerleri yeni oluşan, düzensiz yapıdaki hyalin kartilaj (Tip 1 Kollajen) ve fibrokartilaj ile kaplanır (39).

Başlıca biyokimyasal değişiklikler; Eklem kıkırdağında meydana gelen biyokimyasal değişiklikler erken dönemden geç döneme kadar farklılıklar göstermektedir. OA'nın erken bulguları eklem kıkırdağında proteoglikan kaybı ve kaybolan proteoglikanları yeniden sentezleme yeteneklerindeki yetersizliklerdir. Erken OA'da kıkırdağın su içeriğinin artışıyla beraber biyomekanik özellikler değişir. Bu durum kollajen ağının zayıfladığını göstermektedir. Erken OA'da Tip II kollajen liflerinin çapı azalmıştır ve orta bölgede normaldeki sıkı örgü yapısı

gevşemiş ve bozulmuştur (40). Geç dönemlerde ekstraselüler matrikste Tip I kollajen konsantrasyonu artar ve proteoglikan konsantrasyonu kümeleşmesi ve glukozamin yan zincirleri kısalarak normalin % 50'sine veya altına düşer. Keratan sülfat konsantrasyonu azalır, kondroitin 4 sülfatın kondroitin 6 sülfata oranı artar. Kondroitin sülfat zinciri boyundaki kısalmanın nedeni, sinoviyal sıvı hyaluronidazı tarafından parçalanmasına bağlanmaktadır. Alkalen fosfataz ve pirofosfat gibi kristallerin OA kıkırdağında artmış olması ekstraselüler matriks değişikliğine ve kondrosit hasarına neden olarak, OA gelişmesine yol açabilir. OA'da kıkırdakta hiyaluronik asit sentez oranı normale göre fazla, buna rağmen konsantrasyonu düşüktür (41,42).

Başlıca metabolik değişiklikler; Hem anormal mekanik yüklenme, hem de inflamatuar mediatörler, NF-Kb ve MAPK gibi hücreler arası sinyal yolaklarının aktive olmasına neden olurlar (2). Bu aktivasyon, kondrositlerden matriks metalloproteinazlar (MMP), trombospondin 1 domeini içeren disintegrin-metalloproteinaz (ADAMST 4-5), nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz gibi inflamasyon ile ilişkili katabolik enzimlerin ve proinflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur (2).

MMP'ler; proinflamatuar sitokinler, interlökin–1 (IL–1) ve tümör nekroz faktör (TNF) tarafından uyarılarak kondrositler tarafından inaktif latent formda zimojenler olarak salgılanırlar ve ekstraselüler olarak aktive edilirler (43,44). Kıkırdak harabiyetinde aktif rol oynayan, OA gelişiminde anahtar rol oynadığı kabul edilen enzimlerdir (2). Osteoartritik eklem kıkırdağında artmış olarak bulunur. Kollajenaz, stromelizin, jelatinaz olmak üzere 3 grupta incelenir (45).

Osteoartrit patogenezinde sinovyumun rolü: Sinovyal İnflamasyon, hastalığın hem erken hem de geç dönemlerinde görülür, kıkırdak kaybının şiddet ve progresyonu ile ilişkilidir (46). Kıkırdak ve kemik hasarı komşuluğundaki bölgelerde sinovyal infalamasyon görülmektedir. Sinovyal membranda mononükleer hücre infiltrasyonu ve IL-1b, TNF-alfa ve kemokinler gibi proinflamatuar mediatörlerin üretimi ile gider (46). OA'lı eklemlerin sinovyal sıvı örneklerinde MMP-1, MMP-3, MMP-13 ve IL-6 saptanmıştır. Mediatörler ile aktive olan sinovyum, kıkırdağı harabiyete uğratan proteinaz ve sitokinleri salgılayarak yakınındaki kıkırdağın harabiyetini hızlandırır. Kıkırdak yıkım ürünleri, sinovyal hücrelerden kollajenaz ve

diğer hidrolitik enzimlerin salınmasını sağlayarak sinovyal membranda vasküler hiperplaziye yol açar. İnflamatuar hücreler hem proanjiogenik faktörleri salgılar, hem de büyüme faktörlerini üreten diğer hücreleri de uyararak anjiogenezisi hızlandırır. Anjiogenezise bağlı olarak damar geçirgenlik artışı ve adezyon moleküllerinin salınımındaki artış sonucu inflamatuar yanıt daha da artar (2).

Osteoartrit patogenezinde periartiküler kemiğin rolü: Periartiküler kemik, mekanik yüklenme olduğunda şeklini hızlıca değiştirebilir. Bu adaptasyon, mekanik yüklenme sırasında kemik dokusunda oluşan hasarın tamirini sağlar. Subkondral kemik ayrıca, eklem üzerine binen kuvvetlerin eşit dağılmasını sağlayarak kıkırdağın hasara ve yüklemelere karşı korunmasında önemli role sahiptir. OA ile ilişkili periartiküler kemik değişiklikleri, subkondral kemik kalınlığında progresif artış, eklem kenarında yeni kemik oluşumları (osteofitler) ve subkondral kemik kisti oluşumudur. Bu değişiklikler, kemik dokusunda gelişen, fizyolojik yeniden şekillenme döngüsüne benzer, hücresel ve biyokimyasal süreçlerle düzenlenen adaptasyonun göstergesidir. Osteoartritin erken döneminde subkondral kemik kalınlığının azaldığı, porozitesinin arttığı, kemik döngüsünün hızlandığı ve osteoklastik aktivite artışına bağlı olarak subkondral kemik perforasyonlarının oluştuğu gösterilmiştir. İlerleyen evrelerde de osteoblastik aktivite artışı ile subkondral kemik kalınlığının arttığı görülmüştür. Bu nedenle subkondral skleroz OA'nın geç dönemi ile ilişkili olabilir. OA'nın en önemli radyografik bulgusu olan osteofitlerin gelişimindeki patogenetik mekanizmalar hayvan modeleri ile ortaya konmuştur. Osteofit lokalizasyonun eklem yüklenme bölgelerinde olması, oluşumlarında lokal mekanik faktörlerin rolü olduğunu kuvvetle desteklemektedir (2).

2.2.6.Osteoartrit klinik özellikleri

Semptomlar: Primer OA'da en sık tutulan eklemler DIF(distal interfalangial) ve PIF(proksimal interfalangial) eklemler, 1. Karpometakarpal eklemler, kalça ve diz eklemleri, 1. metatarsofalangeal eklemler, servikal ve alt lomber vertebra eklemleridir. Çoğu hastada sadece bir ya da birkaç eklem tutulumu görülmektedir.

Ağrı: Osteoartritin ana semptomudur. Derinde ve sızı şeklinde tanımlanır. Ağrının lokalizasyonu genellikle zordur. Belli bir ekleme lokalize olabilir, başka bölgeye de yansıyabilir. Hastalığın ilk dönemlerinde ekleme aşırı yük bindiren ve

zorlayan aktiviteler sonrasında ağrı artar, istrahat ile ağrı azalır. Hastalık ilerledikçe minimal hareketle ve hatta istirahatte bile ağrı olmaya başlar. Ağrının nedeni multifaktöriyel olup hastalığın aşamasına göre değişiklik gösterir. Kıkırdak dokusunun sinirsel innervasyonu olmadığından ağrı intraartiküler ve periartiküler dokudan kaynaklanır. Osteofitlerin periostu irrite etmesi, trabeküler mikrofraktürler, kapsülde distansiyon ve eklem çevresindeki kaslarda spazm ağrıya neden olabilir. Bazı vakalarda görülen hafif-orta dereceli sinovit atakları ağrı patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Daha sık görülen ve erken dönemde etkili olabilen bir faktör, subkondral kemikteki vasküler konjesyona bağlı olarak gelişen intraossöz basınç artışıdır (26).

Sertlik: Tutulan ekleme lokalize sık görülen bir semptomdur. Daha çok sabahları ve belli bir süre hareketsizliği takiben ortaya çıkar. Sertlik süresi 30 dakikanın altındadır. İnflamatuar hastalıklarda bu süre daha uzundur. Zamanla eklem yapısının bozulması ve kapsüler fibrozise bağlı olarak sertlik kalıcı hale gelir. Gün çinde istirahatı takiben ilk hareketlerle ortaya çıkan geçici sertlik hali osteoartritli hastalarda karakteristiktir.

Şişlik, deformite, krepitasyon: İleri OA'da şişlik ve deformiteye bağlı olarak eklem hareket genişliğinde azalma görülebilir. Dizlerde O-bacak ve X-bacak deformiteleri görülebilir. Krepitasyon OA'nın önemli bir bulgusudur. Krepitasyonun nedeni eklem yüzeyindeki düzensizlikler, marjinal çıkıntılar ve sinovyal sıvıdaki hava kabarcıklarıdır.

Fonksiyon kaybı: Diz OA'da antaljik yürüme, yürüme mesafesinde azalma ve çabuk yorulma görülebilir. Fonksiyon kaybının ana nedeni ağrıdır. Kas gücü kaybı ve eklem hareket açıklığındaki azalma da fonsiyon kaybına neden olur (26).

2.3.Diz osteoartriti

2.3.1.Klinik bulgular

Diz osteoartriti, görülme sıklığı açısından omurga ve kalça OA'dan sonra üçüncü sırada yer alır (26). 55 yaşın üstündeki bireylerin %25'inde diz ağrısı ortaya çıkar ve bunların yaklaşık yarısında radyografik diz OA vardır (47). Hastalar genelde iki kategoride incelenir. Birinci kategoride hasta sıklıkla genç erkektir. Geçirilmiş bir zedelenme veya meniskektomiye bağlı izole OA saptanır. İkinci kategoride ise hasta orta yaş ve üstünde olup sıklıkla kadındır. Hastalar ağrının hareketle artıp istirahatle

azaldığını belirtirler. Yürüme ve merdiven inip çıkma sırasında ağrı artar. Eklemin çeşitli yerlerinde hassasiyet saptanır, pasif veya aktif hareket ağrıya neden olur. İstirahat halinde diz osteoartritinde ağrı olmaz. Muayenede osteofitler düzensiz ve sert şişlikler şeklinde palpe edilirler. Sinovit ve effüzyon sık görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde quadriceps kasında atrofi görülür. Medial ve lateral kompartmanlar eşit tutulmaz, bu nedenle eklem instabilitesi oluşur ve subluksasyon olur. Kollateral ligament laksisitesine bağlı olarak da eklem biyomekniği daha da bozulur (26). Diz osteoartriti ayırıcı tanısında bursitler ve tendinitler akla gelmelidir. Anserin, popliteal, prepatellar, suprapatellar, infrapatellar bursit, popliteal tendinit diz osteoartritine eşlik edebilir (48).

2.3.2.Tanı kriterleri

Kalça, diz ve el OA için ACR (American College of Rheumatology) tarafından geliştirilen tanı kriterleri vardır (26). ACR tarafından önerilen (1991), Altman ve arkadaşları tarafından modifiye edilen diz OA tanı kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir.

ACR diz OA tanı kriterleri

Klinik

1. Geçilen ayın pek çok gününde devam eden diz ağrısı
2. Eklem hareketi sırasında krepitasyon
3. Sabah tutukluğunun 30 dakika veya daha altında olması
4. Yaşın 38 veya üzerinde olması
5. Muayenede dizde kemik büyümesinin saptanması

Tanı için; 1,2,3,4 veya 1,2,5 veya 1,4,5 no'lu kriterlerin sağlanması gereklidir.

Klinik, laboratuar ve radyolojik

1. Geçilen ayın pek çok gününde devam eden diz ağrısı
2. Eklem köşelerinde osteofitler (radyolojik)
3. OA'ya özgü tipik sinovyal sıvı bulguları
4. Yaşın 40 veya üzerinde olması
5. Sabah tutukluğunun 30 dakika veya daha altında olması
6. Eklem hareketi sırasında krepitasyon

Tanı için; 1,2 veya 1,3,5,6 veya 1,4,5,6 nolu kriterlerin sağlanması gereklidir.

2.3.3.Radyolojik bulgular

Direk grafi, ultrasonografi, MRI, sintigrafi OA tanısı için kullanılan yöntemlerdir.

Direk grafi: OA tanısındaki en faydalı görüntüleme yöntemi direk grafidir. Radyolojik görünüm karakteristiktir. Sık görülen bulgular, subkondral skleroz, subkondral kistler, eklem aralığında asimetrik daralma ve osteofitlerdir. İleri vakalarda deformite, subluksasyon ve eklem fareleri görülebilir. Subkondral kistlerin karakteristik özelliği kenarlarının sklerotik olmasıdır. OA'da radyolojik bulgular ile semptomlar arasındaki korelasyon azdır. Eroziv inflamatuar OA'da tutulan eklemde sıklıkla erozyonlar ve kemik ankiloz görülür (26). Diz OA'sında radyolojik tanı ve sınıflama için en sık kullanılan skala Kellgren-Lawrence skalasıdır ve bu skalanın klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiştir (49).

Kellgren ve Lawrence Radyolojik Evreleme Skalası:

Evre 0: Normal

Evre 1: Eklem aralığında şüpheli daralma, olası osteofit

Evre 2: Kesin osteofit, olası eklem aralığı daralması

Evre 3: Orta derecede multipl osteofit, kesin eklem aralığı daralması, skleroz başlangıcı

Evre 4: Geniş osteofit, eklem aralığında ileri derecede daralma, şiddetli skleroz

Ultrasonografi: Sinovyumu değerlendirmede yararlıdır. Sinovyal hipertrofi ya da proliferasyon durumlarını gösterebilir. Doppler ile bakıldığında kanlanma paternine bakılarak aktif sinovit yönünden yorum yapılabilir. Pratikte efüzyon varlığını ve miktarını saptamak, eklem çevresindeki kist, bursit gibi yapıları değerlendirmek için kullanılır (50).

MRI: Erken osteoartritik değişiklikleri saptayabilir. Kemik iliği ödemini, subkondral kistleri, menisküs ve ligaman patolojilerini, sinovit-efüzyonu, eklem çevresi kist ve bursitleri görünütülemede yararlıdır (51). Ayırıcı tanıda osteonekroz, villonoduler sinovit, sinovyal kondromatozis gibi bozuklukları ekarte etmekte faydalıdır (26).

Sintigrafi: Teknesyum-99m ile yapılan sintigrafilerde tutulan eklemin subartiküler bölgesinde kemik fazda aktivite artışı saptanır. Bu olay vasküler

reaksiyonu ve osteoblastik aktivite artışını gösterir. Bu değişiklikler tipik radyolojik görüntü gelişmeden yıllar önce saptanabilir (26).

2.3.4.Laboratuar

Osteoartrit tanısı için özgül bir test yoktur. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam kan, idrar tetkiki ve kan biyokimya tetkikleri normaldir. Ayırıcı tanı için kullanılır. Sinovyal sıvıda hacim artışı, viskositede azalma, hafif pleositoz ve proteinde hafif artış gibi hafif inflamasyona ait nonspesifik özellikler görülür. OA'da sorunu erken döenmde saptamak, hastalığın seyrini ve tedaviye cevabın izlenmesi için kullanılması amacıyla artiküler kıkırdaktaki değişiklikleri doğru olarak yansıtabilecek biyokimyasal belirleyici bulmak için çalışmalar yapılmaktadır (26). Mevcut belirleyiciler içerisinde kıkırdak yıkımını gösteren CTX-2 ve serum COMP klinik performansı en iyi belirteçlerdir. Proteomik çalışmalarda yeni biyokimyasal belirteçlerin tanımlanmasıyla erken OA tanısı mümkün gibi gözükmektedir (52).

2.4.Osteoartrit Tedavisi

OA tedavisinde ana amaç günlük yaşamı kolaylaştırmak ve ağrıyı azaltmak olmalıdır. Her hastanın standart bir tedavisi olmadığı için hastanın tedavisi yaş, komorbidite, klinik tablonun şiddeti, hastanın tercihleri ve tedavinin maliyeti göz önünde bulundurularak bireysel olarak yapılmalıdır.

OA tedavisinde hedefler: Hastanın bilgilendirilmesi, ağrının ve diğer yakınmaların azaltılması, günlük yaşamın kolaylaştırılması, yapısal hasar ve /veya ilerlemenin yavaşlatılmasıdır. Diz OA tedavisi farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemleri içerir ve uygun tedavi bu iki yöntemin kombinasyonudur (26).

2.4.1.Farmakolojik Olmayan Yaklaşımlar

Eğitim: Eğitim tedavinin en gerekli unsurlarından biridir. Eklemin genel yapısı, tedavi seçenekleri, günlük yaşamda yapılması gereken değişiklikler ve koruyucu önlemler basit bir dille anlatılmalıdır. Eğitimin diz OA olan hastaların ilaç tedavisine %20-30 luk katkı sağladığı gösterilmiştir (53).

Kilo Kaybı: OA ve obezite arasında epidemiyolojik bir ilişki mevuttur. Kilolu olmak OA gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. Kilo kaybının semptomatik diz OA gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (54).

Ortez, Ayakkabı ve Yürüme Cihazı: Çeşitli ortezler, yürüme cihazları ve tabanlıklar diz OA olan hastalarda fayda sağlayabilir. Yumuşak tabanlık kullanılması

eklemlere binen yükü emerek yakınmaları azaltabilir. Bununla birlikte özellikle medial kompartmanı etkilenen diz OA hastalarında lateral kama kullanımının yararlı olabilecği belirtilmektedir. Baston, yürüteç gibi araçlar ağrı, hareketlilik ve yaşam bağımsızlığı yönünden olumlu katkı sağlar (26). Patellofemoral OA'da patellar bantlama ile ön diz ağrısında önemli oranda azalma sağlanabilir (55).

Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları: Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının temel hedefi ağrının geçirilmesi, hareketin idamesi veya yeniden başlatılması, fonksiyonel kayıpların ve fiziksel bozuklukların telafi edilmesidir. Fizik tedavi ile ağrı ve tutukluk azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, periartiküler yapılar güçlenmekte ve dolayısı ile hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir. Lokal yüzeyel (örn: hotpack) ve derin ısıtıcılarla (ultrason, kısa dalga diatermi) ağrı ve kas spazmı azalmakta, eklem sertliği giderilmekte ve kontraktürler önlenmektedir. Analjezik akım uygulamaları (TENS, diadinamik akım) ile ağrı kontrolü sağlanmaktadır (56).

Egzersiz: Eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizi, izometrik, izokinetik, izotonik, aerobik egzersiz

Yardımcı Cihazlar: Baston, ortezler, koltuk değneği, yürüteç, tekerlekli sandalye

Günlük Yaşam Aktivitelerinde Değişiklik: Kendine bakım aktivitelerini kolaylaştırma, ev ve iş ortamında ergonomik düzenleme, uygun çevre düzenlemesi

Fizik Tedavi Ajanları: Termal yöntemler; yüzeyel ısı (hotpack, parafin banyosu, infraruj)**,** derin ısı (ultrason, kısa dalga diatermi)**,** soğuk uygulama, hidroterapi, kaplıca tedavisidir. Analjezik akımlar; Alçak frekanslı akımlar (TENS, diadinamik akım, interferans), diğer fizik tedavi yöntemleri; Pulsatil elektromanyetik alan, akupunktur**,** manipülasyon**,** masaj, yoga, lazer, ultraviyoledir (26).

2.4.2.Farmakolojik Ajanlar

Parasetamol: Tedavi kılavuzlarının pek çoğunda, etkinlik, tolerabilite ve maliyet göz önüne alındığında OA tedavisinde ilk sırada kullanılması gereken oral ilaç olarak parasetamol önerilmektedir. Diğer ilaçlara geçmeden önce günde 4 gr'a kadar çıkılabilir. Yüksek dozda kullanıldığında özellikle yaşlılarda ve alkol kullananlarda karaciğer ve böbrek yan etkileri olabileceği unutulmamalıdır (57).

Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaçlar (SOAİİ): Hemen hemen tüm OA tedavi kılavuzlarında parasetamolün yeterli analjezik etki sağlamadığı durumlarda SOAİİ veya spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin (koksib) kullanımı önerilmektedir. Placebo karşılaştırmalı tüm OA çalışmalarında SOAİİ'ler değişik derecelerde etkili bulunmuştur (58). Randomize kontrollü çalışmaların büyük çoğunluğunda SOAİİ'ler parasetamolden belirgin derecede daha etkin bulunmuştur. SOAİİ'lerin ciddi GİS, renal ve kardiyovasküler toksiteleri vardır. Yaşlı veya riski bulunan hastalarda bu ilaçların kullanımı öncesinde bu durum mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda SOAİİ'ler etkili olan en düşük dozda ve mümkün olan en kısa süreli kullanılmalıdır. Artmış GİS riski bulunan hastalarda, geleneksel SOAİİ ve proton pompa inhibitörleri birlikte kullanılmalıdır. Selektif COX-2 inhibitörlerinin konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı veya inme öyküsü olanlarda kullanılması sakıncalıdır (57).

Topikal SOAİİ ve Kapsaisin: Diz OA tedavisinde tek başına veya yardımcı ajan olarak etkili olabilirler. Topikal SOAİİ uygulamaları klinik olarak etkin ve güvenilirdir. Topikal diklofenak ve plaseboyu karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma ağrının giderilmesinde diklofenak tedavisinin plaseboya üstünlüğünü göstermiştir (59). Diklofenak jel ile ketoprofen jeli ve piroksikam jel ile oral ibuprofeni karşılaştıran çalışmalar tedaviler arasında benzer etkinlik olduğunu vurgulamıştır (60). Osteoartrit tedavisinde topikal kapsaisin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. VR-1 vaniloid reseptörler üzerinde etki göstererek nosiseptif C fibrillerini geri dönüşümlü olarak desensitize eder. İyi derecede etkinlik bildirilmiştir. Hiçbir sistemik yan etkiden söz edilmemektedir (61).

Opioid Analjezikler: Osteoartrit tedavisinde opioid kullanımı giderek artmaktadır. SOAİİ'lere yanıtsız olgularda ağrıda gerçek bir düzelme sadece güçlü opioidlerle (oksimorfon, fentanil, morfin sülfat) gösterilebilmiştir. Ancak bu kullanım ayrıcalıklı durumlar için saklanmalıdır (örneğin artroplasti cerrahisi planlanan hastalarda). Bulantı, konstipasyon, dizzines, somnolans ve kusma gibi yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranı çok yüksektir (%30). Santral etkili oral analjezik olan Tramadol sentetik opioid agonistidir ve orta şiddetli ağrısı olan hastalarda, SOAİİ'lerin kontrendike olduğu, etkisiz olduğu veya tolere edilemediği durumlarda önemli bir tedavi seçeneği olarak sayılabilir. Bu grup ilaçları kullanırken

özellikle yaşlılarda yan etki riskinin artacağı ve potansiyel bağımlılık oluşturabileceği konusuna dikkat edilmelidir (57).

Eklem İçi Kortikosteroid Enjeksiyonları: Diz OA nedeniyle orta veya şiddetli derecede ağrısı olan ve oral tedaviye yanıt vermeyen hastalar eklem içi enjeksiyonlar ile tedavi uygulanabilir. İntraartiküler uygulamalara kontrendikasyon oluşturacak nedenler dikkatle değerlendirilmelidir. Aseptik tekniklerle yapılmasına özen gösterilmeli ve yıl içinde aynı ekleme 3-4 defadan fazla uygulanmamalıdır. Hızlı bir semptomatik düzelme sağlayan bu ilaçların ağrı üzerine kısa vadeli (1-4 hafta) etki sağlaması tekrarlayan enjeksiyon gereğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle uzun vadeli OA tedavisinde yarasızdır. OA alevlenmelerinin kısa süreli tedavisinde kullanımı mantıklıdır. Ağırlık taşıyan eklemlere yapılan uygulamalardan sonra 72 saat süreli istirahat uygulanması enjeksiyon etkinliğini artırabilir (57).

Osteortritte Hastalık Modifiye Eden Ajanlar: OA da oluşan morfolojik değişiklikleri önleyen, geciktiren ve/veya normal tamir süreçlerini güçlendiren ajanlara hastalığı modifiye edici OA ilaçları adı verilir. Bu anlayış tedaviye yeni yaklaşımların ortaya çıkmasına neden olmuştur. OA'nın semptomatik tedavisinin yanı sıra hastalığı oluşturan biyolojik, biyokimyasal ve biyomekanik bozukluklar üzerine etkili yöntemler araştırılmaktadır (57).

Glikozamin Sülfat, Glikozamin Hidroklorid: Glukozamin sülfatın (GS) OA tedavisinde etkili olup olmadığı halen belirlenememiştir. GS ile yapılan randomize çalışmaların sonuçları tartışmalı olup sonuçların heterojenitesi ve etki boyutu ile ilgili şüpheler söz konusudur (62).

Kondroidin Sülfat: Kondroidin sülfatın (KS) OA hastalığında semptom modifiye edici ilaç olarak kullanılmasının nedeni kondroitin sülfatın yaşlanma ile birlikte ve OA'da azalmasıdır. Etkinliğine dair çalışmaların sonuçları çelişkilidir. 2010 yılında yayınlanan bir metaanalizde kondroitin sülfatın eklem mesafesinde kaybı azaltmak açısından yararlı olduğu gösterilmiş (63).

Diaserein: IL-1 inhibitörü olan diaserein *rhubarb* bitkisinden elde edilir. IL-1B ile uyarılan matriks metalloproteinaz sekresyonunu ve agrekanları azaltarak kıkırdak yıkımını önler. Diz osteoartritinde semptomatik rahatlama için günlük 100 mg doz önerilmektedir (64).

Hyalunorik Asit: İntraartiküler sentetik hyalüronik asit enjeksiyonları osteoartrit tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Ağrı ve fonksiyon üzerindeki etkileri 2-5 haftada başlar ve uzun sürelidir (4-12 ay) . Orta dereceli radyografik değişikliği olan, hiç efüzyonu olmayan ya da hafif efüzyonu olan ağrılı diz osteoartritinde endikedir. Bununla birlikte maliyet yüksekliği ve tekrarlayan enjeksiyon gerekliliği nedeniyle hyalunorik asit için kılavuzların desteği sınırlıdır (57).

Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri: Osteoartritteki patolojik ekstrasellüler matriks yıkımında matriks metalloproteinazların rol oynadığı bilinmektedir. Bir tetrasiklin analoğu olan doksisiklinin kolajenaz ve jelatinaz sentez ve aktivitesini inhibe ettiği, ayrıca hastalık progresyonunu azalttığı gösterilmiştir (65).

Duloksetin: Duloksetin potent bir serotonin norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Diyabetik periferik nöropati ve fibromyalji gibi ağrılı durumlarda kullanılmaktadır. Yeni bir çalışmada duloksetin tedavisi ile semptomlarda düzelme sağlandığı gösterilmiştir (66).

2.5.Osteoartritte ağrı

Ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan emosyonel ve sensöriyel bir duygu olarak tanımlanır (67).

2.5.1.Ağrı teorileri

Bu güne kadar ağrı ile ilgili üç önemli teori öne sürülmüştür. Bunlar spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisidir.

Spesifik Teori: Ağrı spesifik liflerle iletilir. Bu uyaranlar merkezi sinir sisteminde spesifik bir alanda sonlanırlar.

Pattern Teorisi: İmpuls spinal korda girdikten sonra ağrı duyusunun başlaması için uyarının birikmesi gerekir. Bu birikimin sinir sistemindeki akımlar olduğu ileri sürülmüştür. Nöronun bir kollaterali kendisinin yeniden uyarılması için uyarılır. Bu pozitif feedback mekanizma nöronu sürekli deşarj halinde tutar.

Kapı Kontrol Teorisi: 1965 yılında Ronald Melzack ve Patrick Wall tarafından ileri sürülen bu teori ağrı konusunda bir devrimdir. Bu teoriye göre ince liflerle (A delta ve C lifleri) spinal korda gelen nosiseptif impulslar arka boynuz substansia jelatinosadaki (II ve III lamina) inhibitör internöronun etkisini ortadan

kaldırırlar. İnhibitör internöronun doğal aktivitesi lamina V'teki T hücrelerinin aktivitesini inhibe etmektir. Nosiseptif impulslar inhibitör internöronun aktivitesini suprese ederek T hücreleri üzerindeki inhibitör etkiyi ortadan kaldırırlar, yani kapıyı açarlar ve ağrılı uyaranlar üst merkezlere çıkarlar. Komşu kalın liflerden gelen uyarılar ise substansia jelatinozadaki inhibitör ara nöronun inhibe edici etkisini arttırır. İnce liflerle gelen nosiseptif uyarılar yukarı geçemez, yani kapı kapanır. Böylece kalın liflerin uyarılmasıyla medulla spianlis seviyesinde ağrı kontrolü sağlanır.

Biyokimyasal Teori: Opioid peptidlerin de ağrı oluşumunda ve kontrolünde rolü vardır. Endojen opioid sistemde 3 opioid peptid bulunur. Beta endorfin, enkefalin, dinorfin. Beta endorfinler, primer olarak hipofizden ve bazal hipotalamustan salınırlar. Diğer endojen opioidler santral sinir sistemine yaygın olarak dağılmışlardır. Enkefalinlerin delta ve mü reseptörlerine karşı afiniteleri vardır. Dinorfinler kappa reseptörlere bağlanırken, beta endorfinler her üç reseptöre bağlanırlar. Analjezinin beta endorfinlerin ve enkefalinlerin bağlandığı mü reseptörleriyle sağlandığı düşünülmektedir. Öte yandan dinorfinler de zayıf analjeziklerdir (68,69).

OA'da ağrı mekanizmalarını anlayabilmek için öncelikle ağrının nörofizyolojisi bilinmelidir.

Ağrının algılanması 4 aşamada gerçekleşir:

Transdüksiyon: Ağrı duyusunun nosiseptörler tarafından algılanması işlevidir. Nosiseptörler ağrıyı agılayan, tüm deri ve deri altı dokuda yaygın olarak bulunan serbest sinir uçlarıdır. Bu reseptörler ağrı algılanmasında başlangıç noktasıdır.

Transmisyon: Nosiseptörlerce algılanan ağrının daha üst merkezlere iletilmesidir. İletimde miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri etkin rol üstlenir.

Modülasyon: Omurilik seviyesinde meydana gelen bir olaydır. Ağrılı uyaran spinal kord düzeyinde bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir.

Persepisyon: Omurilikte düzenlenen ağrılı uyaran üst merkezlere iletildikten sonra ağrının bilinç düzeyine erişmesi yani algılanması gerçekleşir (67).

2.5.2.Nörofizyolojik Mekanizmalara Göre Ağrının Sınıflandırılması

Nosiseptif Ağrı Nosiseptörler, sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Nosiseptörler tarafından algılanan uyarılar ileti lifleri ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilir ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanır.

Nöropatik Ağrı Nöropatik ağrı, nörolojik bir yapı veya işlevin değişmesiyle ortaya çıkar. Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, nosiseptif uyarının sürekli olmasıdır. Sorunu başlatan fonksiyon bozukluğudur ve sinir mekanik olarak duyarlı hale gelir. Ağrı eşiği düşer ve normalde ağrısız olan uyaranlar ağrıya neden olabilir(allodini). Uyarıya yanıt abartılı olabilir (hiperaljezi) ve ağrı hissi sağlam bölgelere yansıyabilir (70).

Santral nöropatik ağrı: Merkezi sinir sisteminde talamik ağrı, inme sonrası ağrı, medulla spinalis yaralanması sonrası ağrı gibi ağrıya yol açan bir lezyon vardır. Bu ağrı sendromları tedavisi en zor olan durumlardır

Periferik nöropatik ağrı: Periferik sinir sisteminde postherpetik nevralji ve diyabette görülen ağrılı nöropatilerdir.

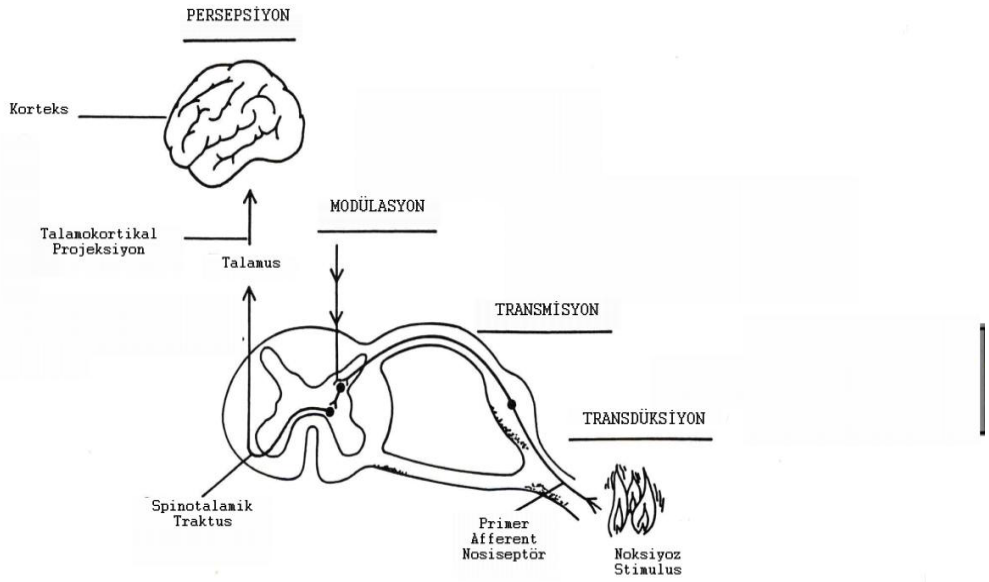
Psikojenik Ağrı Psikojenik ağrı tanısını koymadan önce, somatik patoloji net bir şekilde ekarte edilmelidir (67).

2.5.3.Osteoartritte Ağrı Mekanizmaları

Periferik Mekanizmalar

OA'da metalloproteinazlar gibi dejeneratif enzimler eklem kıkırdağını yıkarak matriks yapısını değiştirir. Bu hastalıkta kondrosit aktivitesi ve osteofit yapımı da artar. Sinovyumda ödem ve inflamasyon gelişir ve eklem içerisindeki interstisyel sıvı artarak eklem içi ve eklem dışı yapılara basınç uygular. Bu inflamasyon direkt olarak sinovyal nosiseptörleri ya da kapsül içi basınç artışına neden olarak buradaki mekanoreseptörleri uyarır. Bu durum nosiseptif ağrı mekanizması ile ağrıya yol açar. Bradikinin, histamin, prostaglandinler, laktik asit, P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi inflamatuar mediatörler eklem içine salınır. Bu mediatörler nosiseptörlerdeki yarılma eşiğini düşürerek bu reseptörleri ağrıya daha da duyarlı hale getirir. Bu aktivite, komşu nöronları da etkileyerek çevre dokunun da ağrılı uyarana duyarlılığını artırır. Nosiseptörlerin aktive olması ile miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri aktive olarak ağrı duyusunu spinal kordun

arka bölgesine iletir (70). Eklem innervasyonundan A-delta ve C lifleri, bunun yanı sıra A-beta lifleri sorumludur. A- beta lifleri nöropatik ağrının gelişmesinde önemlidir (67).



Şekil 2.2: Ağrıda periferik mekanizmalar (68)

2. Santral Mekanizmalar

Arka boynuz, primer afferentlerin sonlandığı merkezdir. Primer afferent nosiseptörler genellikle Lamina I, II ve V"te sonlanırlar. Burada arka boynuzdaki ikinci sıra nöronlarıyla bağlantı kurarlar. Sinyaller dorsal boynuzdan çıkan ağrı yolları aracılığı ile beyin sapı, hipotalamus, talamus ve serebral kortekse ulaşır. Belirli bir nöron miktarının aktivitesi eşik değerini aştığı takdirde ağrısız olan dokunma uyaranları da ağrılı olarak algılanır ve allodini gelişir. Arka boynuzdaki ağrı sürecinde nörotransmitterler ve nöromodülatörler yer alır. Özellikle glutamat-aspartat gibi eksitatör aminoasitler ile N-metil-D aspartik asit (NMDA) ve nonNMDA reseptörleri içerir. Primer afferentlerden salıverilen P maddesi, nörokinin A ve CGRP gibi peptidler ise nosisepsiyonda görevlidir. Nosiseptif modülasyonda rol alan diğer reseptörler opioid *(mü* ve *kappa)*, GABA (gama amino bütirik asit), 5HT (serotonin) ve adenozindir (68).

2.5.4.Osteoartritte Ağrının Şiddetini Artıran Mekanizmalar

Periferik Sensitizasyon: İnflamatuar süreçte bölgeye gelen hücrelerce çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyaranın kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, Calcitonin-gene related peptide (CGRP) salgılanmasına yol açar. Böylece siklolipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salınması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyonu oluşturur. Duyarlanma sonucu düşük şiddetteki mekanik uyaranlar bile ağrılı olarak algılanır. Aynı biçimde hasar bölgesinde ısı uyaranına karşı yanıtta da artış meydana gelir. İnflamatuvar cevabı durdurmak için genelde COX inhibitörleri olan non steroid antiinflamatuvarlar tercih edilir. Periferik sinir ve sempatik sinir harabiyeti sensorial uyaranlara karşı hassasiyetin artışına ve kompleks bölgesel ağrı sendromuna yol açabilir.

Santral Sensitizasyon: Periferik sensitizasyon gibi dorsal boynuzdaki santral nosiseptif transmisyon da sensitisize olabilir. Periferik nosiseptörlerden gelen uyarı arttıkça spinal korda ağrı transmisyonu yapan hücreler tekrar düzenlenir. Böylece sinaptik uyarılabilirlik artarken ateşlenme eşiği düşer. Bunun sonucunda ağrılı uyarana yanıt abartılı hale gelir. (hiperaljezi), normalde ağrılı olmayan uyarılar ağrı olarak algılanır. (allodini). Böylece ağrı, orijinal doku hasarının yarattığı ağrının çok daha ötesinde algılanmaya başlar. Bu duruma santral sensitizasyon denir (67).

2.5.5.Osteoartrit Ağrısının Olası Mekanizmaları

Ağrı her zaman OA'nın eklemde yarattığı lokal patolojiden kaynaklanmaz. Bazen ağrıya daha proksimaldeki bir patolojinin yansıması da eklenir. Periartiküler patolojiler de ağrı kaynağı olabilir.

Lokal Mekanizmalar: OA'daki ağrı muhtemelen kıkırdakta meydana gelen inflamatuar mediatörlere bağlıdır. Akut inflamasyon ağrı eşiklerini düşürerek eklemdeki nosiseptörleri sensitize eder ve nosiseptörün algıladığı alanın artmasına neden olur. Anormal fenotipteki kondrositler IL-1 ve prostaglandin gibi inflamatuar mediatörlerin salınımını uyarır. Ağrılı uyaranın etkisi ile siklooksijenaz yapımı periferde ve spinal kordda artar. Prostaglandinler periferik nosiseptörleri sensitize eder ve o bölgede lokal hipersensitiviteye yol açar (67). OA'da sinovyal enflamasyonun ağrı patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Sinovyal kalınlaşmanın da diz ağrısı şiddeti ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Efüzyon ve sinovyal

kalınlaşma diz ağrısı olanlarda daha sık görülür (71). Periost, subkondral kemik ve kemik iliği zengin duyusal sinir ağına sahiptir. Bu yapılardaki harabiyet de OA ağrısının potansiyel nedenlerindendir (67). Bozulan venöz drenaja bağlı kemik içi basıncın artışı OA ağrısı ile ilişkilendirilmiştir. Ağrısı olan hastalarda manyetik rezonans görüntülemede daha sık kemik iliği lezyonlarına rastlanmaktadır (67).

Nörolojik yanıtlar: Klinikte OA'nın ağrısının görüldüğü eklemden uzak alanlara yansıdığının gözlenmesi ve normal dokularda artmış hassasiyeti ortaya çıkması santral modülasyonun OA semptomlarına katkısı olduğunu göstermektedir. Semptomatik OA'da kaslarda da hiperlajezi görülür.

Nöromuskuler yanıtlar: Derin duyu üç şekilde algılanır: Eklem mekanoreseptörleri, kas iğcikleri ve derideki dokunma ve basınç reseptörleri. OA'da hasarlanan dokularla birlikte bu yapılar da hasar görür ve propriosepsiyon bilgisi algılanamaz. Alt extremitede OA'sı olan hastalarda quadriceps kas güçlerini azaldığı, propriosepsiyon ve dengelerinin bozulduğu ve düşmeye eğilimlerinin arttığı bilinmektedir (72).

Psikosoyal durum: Psikososyal faktörler OA'da ağrının algılanmasını ve dışavurumunu etkiler. Demografik faktörler ve sosyal faktörler ağrının algılanmasında ve fonksiyonel disabilitede fark yaratır (67).

2.6.Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı (NA)"somatosensoryel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan ağrı" olarak tanımlanmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalara göre genel populasyonun %6-8 kadarı nöropatik özellikleri olan kronik ağrıya sahiptir. Birçok kas-iskelet sistem veya romatolojik hastalık NA ile birlikte olabilir veya belirgin NA komponentine sahiptir. Nöropatik ağrılı hastalarda fiziksel disfonksiyon, uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu ve sosyal izolasyon gibi yakınmalar da görülür ve bu durum yaşam kalitesini kötü etkiler (73).

IASP (uluslar arası ağrı çalışma grubu) NÖROPATİK AĞRI TERİMLERİ

Allodini Ağrılı olmayan bir stimulusun neden olduğu ağrı

Hiperaljezi Ağrılı stimulusa artmış cevap

Hiperpati Uyarıya anormal ağrılı cevap ile karakterize ağrılı sendrom

Parestezi Spontan veya uyarılma ile oluşan anormal duyu

Disestezi Spontan veya hoş olmayan anormal duyu

Anestezi Ağrılı stimulus ile ağrının yokluğu

Nöropati Bir sinirdeki patolojik veya fonksiyon bozukluğu

Nöralji Bir sinir veya sinirlerin bozukluğundaki ağrı

Kozalji Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı

Nosiseptör Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimulusa karşı aşırı duyarlı spesifik reseptör

Noksiyöz stimulus Normal dokuda hasar oluşturacak stimulus

Santral ağrı SSS disfonksiyonu veya lezyonuna bağlı olan ağrı (74).

2.6.1.Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi

Ağrı algısı ve eşiği kişiler arasında farklılık gösterdiğinden ağrının genetik komponenti olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı araştırmalarda, ağrı algısında genetiğin rolü %28-76 bulunmuştur. Katekolamin-O-metiltransferaz (COMT) genine ait polimorfizmlerin insandaki ağrı eşiklerinin farklılığından sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Nav 1.7 voltaj kapılı sodyum kanalını (VGSC) kodlayan SCN9A genindeki bozukluk NA'ya yatkınlığı açıklayabilir (73). Yapılan araştmalara göre NA gelişimi için afferent yollarda bir lezyon olması gereklidir. Periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yolları ile ilgili tüm yapılar ve bu yapılar üzerinde bulunan reseptörler ve salgılanan mediatörler NA gelişiminden sorumludur. NA gelişiminden periferik sensitizasyon, ektopik deşarj, A-beta liflerinin reorganizasyonu, santral sensitizasyon, ve spinal kord inen inhbitör ağrı yollarında değişiklikler gibi mekanizmalar sorumludur (75).

Periferik Sensitizasyon

Bir periferik sinir ya da doku hasarından sonra gelişen olaylar zinciri periferik sensitizasyona yol açar. Ektopik deşarjlar hem periferik sinirden, hem de sinir hücresinin gövdesinden kaynaklanabilir. Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu salgılanan histamin, hücre içindeki protein kinazların aktivasyonunu ve bu şekilde birçok reseptörün fosforile olmasını sağlar. Bunun sonucu olarak sodyum kanalları aktive olur. NA' da ektopik deşarjlardan sodyum kanalları sorumlu tutulmaktadır. Hasardan sonra periferik dokular ve schwann hücrelerinde NGF salınır. Sinir yaralanması bölgesinde

ilk olay sitokinlerin, IL-1 ile tümör nekroz faktör alfa (TNFα)'nın artışıdır. IL-1 ve TNF α'nın artışı ile NGF ve IL-6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır (73,76).

Sempatik aktivite, sempatik-afferent coupling: Sinir lezyonlarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda α adrenoreseptörler oluşur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelir. Aynı olay DRG'de de oluşur. Yaralanmış nöronlar dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur. Bunun yanında sempatik aksonlar DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (74).

Santral Sensitizasyon

Periferik sinir yaralanması sonucu iletilen nosiseptif sinyaller arka boynuza presinaptik sinir ucunda bulunan voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının (VGCC) aktive olmasına ve presinaptik sinir ucuna kalsiyum girişine neden olur. Hücre içine giren kalsiyum, substance P (SP), glutamat, CGRP, GABA ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salgılanmasın neden olur. Post sinaptik membranda glutamat, alfa amino 3 hidroksi metil 4 izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerine, SP nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler kalsiyum iyonları salınımı başlar. Glutamat ayrıca arka boynuzda inhibitör etki gösteren GABAerjik internöronların NMDA reseptörlerine de bağlanarak inhibitör etkiyi azaltır. Glutamatın aşırı salgılanması inhibitör gabaerjik nöronların apopitozuna yol açar. Sinir yaralanmasının dorsal boynuz inhibitör internöronlarında ölüme yol açması disinhibisyon olarak adlandırılır. Disinhibisyon ağrının şiddetlenmesine yol açar. İnhibitör etkinin ortadan kalması santral sensitizasyona katkıda bulunur. Bundan sonra periferden sinyal gelişi kesilse bile postsinaptik spontan aktivasyon görülür (73,74). Sonuç olarak; nöropatik ağrının pek çok mekanizma ile ortaya çıktığı, hastalarda birden fazla mekanizmanın var olduğu söylenebilir (74).

2.6.2.Nöropatik ağrı nedenleri

NA'nın etyoloji ve anatomiye dayalı sınıflandırması (75)
1. Periferik Sinir Sisteminin Fokal ve Multifokal Lezyonları: Diabetik nöropati, post herpetik nevralji, trigeminal ve glossofaringeal nevralji, tuzak nöropati sendromları, fantom ağrısı, güdük ağrısı, sinir transeksiyon ağrısı, post-travmatik nevralji, post-torakotomi ağrısı, mastektomi, morton cerrahisi, diyabetik amyotrofi, iskemik nöropati, borreliyoz, vaskülit, periferik sinir tümörleri, radyasyon pleksopatisi, pleksus nöriti, vasküler sıkışma sendromları, kompleks bölgesel ağrı sendromu, karpal tünel sendromu.
2. Periferik Sinir Sisteminin Jeneralize Polinöropatileri *Metabolik ve endokrin hastalıklar:* Diabetes mellitus, hipotiroidi, üremi, karaciğer hastalıkları,amiloidoz *Beslenme yetersizliği ve alkolizm:* Alkolizm, beriberi, pellegra, çöliyak hastalığı *İlaçlar:* Antiretroviral ilaçlar, izoniazid, vinkristin, sisplatin, oksaliplatin, disülfiram, etambutol, kloramfenikol, nitrofurantoin, talidomid, tiyourasil, metronidazol, altın, kolşisin, taksoidler *Toksinler:* Akrilamid, arsenik, talyum, kurşun, civa, dinitfenol, etilenoksit, penta-klorofenol, kliokinol *Enfektif, postenfektif veya immün:* Akut enflamatuar demiyelizan polinöropati (Guillan-Barre Sendromu), herpes zoster ve post-herpetik nevralji, HIV, HBV, HCV, HTLV-1, lyme hastalığı, lepra *Kalıtsal:* Familyal amiloid nöropati, Fabry hastalığı, Charcot-Marrie-Tooth tip 5 ve tip 2B, kalıtsal duysal ve otonomik nöropati tip 1, porfirik nöropati *Malign:* Paraneoplastikler (Küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer karsinomlar, lenfoma), miyelom *Kollajen doku hastalıkları ve vaskülit:* Romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, poliarteritis nodoza, churg-strauss vasküliti, wegener granülomatozu, temporal arterit *Paraproteinemiler:* Monoklonal gammopatiler, primer ve sekonder amiloidoz, kriyoglobulinemi *Diğer nedenler:* İdiyopatik küçük lif nöropatisi, eritromelalji, siper ayağı
3. Santral Sinir Sistemi Lezyonları *Spinal kord:* Spinal kord yaralanması, spinal stenoza bağlı miyelopati, siringomiyeli, tümör, multiple skleroz, post radyasyon miyelopatisi, HİV, sifiliz,

vitamin B12 eksikliği, infarkt, hemoraji ve arteriovenöz malformasyon gibi vasküler nedenler *Beyin sapı, talamus, subkortikal ve kortikal nedenler:* İskemik veya hemorajik inme, tümör, apse, travmatik beyin hasarı, parkinson hastalığı, cerrahi nedenler, siringobulbi, epilepsi, arteriovenöz malformasyon *Spinal kök /dorsal kök gangliyonu:* Disk hernisi, tümörler, araknoidit
4. Kompleks Nöropatik Hastalıklar Kompleks bölgesel ağrı sendromları tip 1 ve tip 2
5. Karma Ağrı Sendromları Kök ağrısı (radiküler ağrı), post-mastektomi ve post-torakotomi ağrısı, fantom ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu, malign pleksus invazyonuyla beraber kanser ağrısı

2.6.3.Nöropatik Ağrıda Klinik ve Semptomlar

Nöropatik ağrının özellikleri nosiseptif ağrıdan farklıdır. Bu sendromda ağrı devamlı olabilir ve spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı soğuk ve temas gibi uyaranlarla duyulabileceği gibi uyaransız paroksismal özellik gösterebilir. Uyarılmış ağrı bazen çok uzun sürebildiğinden spontan ağrıdan ayırmak zordur. Aynı hastada hem spontan hem uyarılmış ağrı beraberce bulunabilir, ağrı duyumları da farklılıklar gösterebilir. NA genellikle yanıcı, bıçak saplanır şekilde, elektrik çarpması tarzında veya künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı şeklinde tanımlanmaktadır. Bunun yanında sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde harabiyet veya disfonksiyon sonucu gelişen pozitif ve negatif fenomenlerin saptanması birinci ve en önemli koşuldur. Pozitif ve negatif fenomenler etkilenen fonksiyonel sistemle ilişkili olarak ortaya çıkarlar ve motor, duysal veya otonom sinir sistemini ilgilendiren bulgular olarak görülürler. Motor sistem tutulumunda pozitif fenomenler arasında miyokimi, fasikülasyon, distoni sayılır. Duyusal pozitif fenomenler parestezi, disestezi, ağrı ve fotopsidir. Otonom sinir sistemi tutulmasında pozitif fenomenler vazokonstriksiyon, hiperhidroz ve piloereksiyondur. Negatif fenomenler ise motor tutulumda parestezi, paralizi, duysal tutulumda hipoestezi, hipoaljezi, anosmidir. Tüm nöropatik ağrı olgularında pozitif ve negatif fenomenler bir dereceye kadar beraberce bulunurlar (73).

2.6.4.Tanı

Standart tanısal yöntem yoktur. Nörolojik muayene yapılmalıdır. NA etyolojisinin saptanması için kan tahlilleri, EMG, sinir ileti hızı ölçümü, kantitatif

duyusal test (QST), epidermal cilt biyopsisi yapılabilir. Elektrofizyolojik incelemenin normal olması tanıyı ekarte ettrimez. Küçük lif nöropatisi olan hasta elektrofizyolojik inceleme normaldir. NA' ya yönelik tarama yöntemleri hastaların belirlenmesi açısından uzman hekim kararı ile karşılaştırıldığında % 80 doğruluk oranı göstermiştir. NA tarama tesi olarak kullanılan LANSS Ağrı Skalası (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms an Signs) ve pain DETECT (ağrı saptama)' in Türkçe validasyonu yapılmıştır. DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) ağrı anketi ağrıyla ilgili duyusal tanımların ve belirtilerin değerlendirildiği bir testtir. ID-Pain, NPS (Neuropathic Pain Scale) ve Michigan Nöropati Tarama Sorgusu da kullanılmaktadır. NA tanısında hastanın öyküsü ve muayenesi en önemli bileşendir. Öyküde ağrının lokalizsayonu, dağılımı, şiddet, niteliği ve süresi belirlenmelidir. Ayrca NA'ya eşlik eden komorbid durumlar sorgulanmalıdır (73).

2.6.5.Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde amaç; ağrının azaltılması, fiziksel fonksiyonların iyileştirilmesi, eşlik eden komorbid durumların tedavisi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Farmakolojik veya non-farmakolojik yöntemler tedavide kullanılabilir. Öncelikli hedef primer hastalığın tedavisidir.

Medikal Tedavi

NA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması:

1- Sodyum kanal blokajı yaparak ektopik deşarjları inhibe eden ve periferik sensitizasyonu düzenleyen ilaçlar tedavide kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar (TAD), antikonvülsanlar, opioidler, lokal anestezikler ve topikal analjezikler örnek verilebilir.

2- Kalsiyum kanalları, nörokinin-1 veya NMDA reseptörleri ile etkileşerek santral sensitizasyonu düzenleyen ilaçlar. TAD'lar, antikonvülsanlar, SNRI'lar, opioidler, NMDA reseptör antagonistleri örnek verilebilir.

3- Desendan modülasyon yapan ilaçlar; TAD'lar, SNRI'lar, antikonvülsanlar, opioidler

Randomize klinik çalışmalar ve meta-analizlerde TAD, kalsiyum kanal ligandları, opioid analjezikler ve topikal lidokainin etkinlikleri gösterilmiştir (75).

Trisiklik antidepresanlar (TAD): Amitriptilin, imipramin, klomipramin, doksepin hem serotonin hem noradrenalin geri alımını, nortriptilin ve desipiramin ise

ağırlıklı olarak noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Tersiyer amin TAD'lar (amitriptilin, imipramin, klomipramin) genellikle diğer TAD'lara göre daha şiddetli yan etkilere sahiptir. Sekonder amin TAD'lar(nortriptilin ve desipramin) daha iyi tolere edilmektedir. Bu ilaçların analjezik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsız olup, analjezik amaçla kullanıldıklarında depresyonda kullanımından daha düşük dozlarda etkilidir ve daha çabuk rahatlama sağlarlar. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu ve NA Spesifik Grubu sekonder amin TAD'ları NA tedavisinde 1.basamak tedavi olarak önermektedir.

Selektif Noradrenelin-Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SNSRI): NA tedavisinde üzerinde çalışılan iki SNSRI duloksetin ve venlafaksindir. NA tedavisinde analjezik etki açısından noradrenalin geri alım inhibisyonu, serotoninden daha önemlidir. Metaanalizlere göre TAD'lar SNSRI'lara göre daha etkili ve daha uygun maliyetlidir. SNSRI'lar daha iyi yan etki profiline sahiptir.

Gabapentin ve Pregabalin: Bu ilaçlar yapısal olarak GABA' ya benzerdir. Her iki ilacın NA'da etkilerinin voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2-delta alt grubuna bağlanarak gösterdikleri düşünülmektedir. Pregabalin iyi etkinlik ve tolerabilite nedeniyle NA tedavisinde 1. Basamak ilaç olarak önerilmektedir.

Topikal Lidokain: %5 lidokain band, hasarlı sinirlerde küçük afferet sinir liflerinde sodyum kanal blokajı yaparak ektopik deşarj oluşumunu inhibe eder. Jel ve transdermal band formulasyonları vardır. NeuPSIG (NA spesifik grubu) , topikal lidokaini, lokalize periferik NA tedavisinde 1. Basamak, EFNS (Avrupa nöroloji dernekleri federasyonu); allodinili PHN (postherpetik nevralji) hastalarında birinci basamak, CPS (Kanada Ağrı Derneği) ise 2. Basamak tedavi olarak önermektedir. Topikal lidokain sadece sağlam deriye uygulanmalıdır. Kronik kullanımda tolerans gelişmez.

Opioid Analjezikler: Opioid analjezikler presinaptik ve post sinaptik opioid reseptör agonistidir. Opioidler TAD'lar ve gabapentin ile benzer etkinliğe sahiptir. NeuPSIG opioidleri 1. Basamak ilaçlara yanıt alınamadığında, 2. Basamak veya sürekli olarak ağrının hafifletilmesi gerektiğinde1.Basamak tedavi olarak ve akut NA 'da kısa süreli olarak önermektedir. EFNS opioidleri ağrılı DPN, PHN ve santral NA tedavisinde 2. Veya 3. Basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir. Tipik olarak uzun etkili opioidler düşük doz tercih edilir. Yaygın yan etkileri sedasyon

konstipasyon ve bulantıdır. Bu ilaçlar yaşlılarda düşme ve kognitif problem riskini artırabilir. Opioidlerin kötüye kullanım veya bağımlılık oranı %5-%50 arasında değişir.

Tramadol: Tramadol zayıf bir Mü opioid reseptör agonistidir. NeuPSİG, tramadolü NA tedavisi için 2. Basamak tedavi seçeneği olarak önermektedir. EFNS, tramadolü santral NA tedavisinde 2. Ve 3. Basamak, CPS ise 3. Basamak tedavi olarak önermektedir. Tramadol günde bir veya iki kez 50 mg olarak kullanılır. Güçlü opioidlere göre suistimal riski daha azdır ve daha az seadasyon yapar. En sık yan etkisi sedasyon, bulantı, konstipasyon ve ortostatik hipotansiyondur.

Topikal Kapsaisin: Acı şili biberinden elde edilir. Vanilloid reseptörler üzerine etki eder. Substance P 'yi tüketir. %0.025'lik krem ile başlanır. Ağrılı bölgeye 3-4 defa uygulanır. Yanma hissi aşırı değilse %0.075'lik kreme geçilir. Etkinliğin değerlendirlmesi için 6 hafta süre ile kullanılması gerekir. Hastaya uygulama sonrası ellerini yıkaması, genital bölge ve gözlere temas etmemesi önerilir (75).

Nöropatik Ağrı Tedavisinde Fizik Tedavi

Rehabilitasyon kronik ağrı icin onemli bir tedavi modalitesidir. Yapılan çalışmalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının hastadaki ağrı hissinin şiddetini büyükk oranda azalttığı ve mobiliteyi arttırdığı gosterilmiştir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, egzersiz tedavisi, transkutanoz elektriksel sinir stimulasyonu (TENS), yüzeysel sıcak veya soğuk uygulaması, düşük dereceli lazer tedavisi, masaj, davranışsal tedavi gibi tedavi seçeneklerini içermektedir (77).

2.7.Osteoartritte Nöropatik Ağrı

Uluslararası Ağrı Teşkilatı kronik ağrıyı 'normal iyileşme zamanı üzerinde devam eden ağrı' olarak tanımlar (78). Kronik ağrı, nosiseptif (inflamatuar) ve nöropatik olarak sınıflandırılır. Nosiseptif ağrı, romatoid artritte olduğu gibi kronik inflamasyon eşliğinde nosiseptörlerin stimüle olması ile meydana gelir. Nöropatik ağrı, sinir sisteminin hasarlanması veya disfonksiyonu ile meydana gelir. Nöropatik ağrıya sebep olan başlıca durumlar diyabet, lomber veya servikal radikülopati ve spinal kord hasarıdır (79). OA ağrısı fizyolojik ve genetik faktörler eşliğinde nosiseptif ve nöropatik mekanizmaları içeren karmaşık bir fenomendir (80). OA ile ilişkili ağrının özellikleri çeşitlidir. OA ağrısı genellikle, eklem ve periartiküler doku

gibi somatik dokulardaki nosiseptörlerin aktivasyonu ile oluşan periferik mekanizmalı bir ağrı olarak kabul edilmektedir. Radyografik evre ve ağrı yoğunluğu arasında diskordans olması araştırmacıları farklı ağrı mekanizmaları araştırmaya itmiştir. OA'da santral aracılı ağrı hipersensitivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Bu ağrıya nöropatik ağrının da katkısı olduğu bildirilmiştir (81). Mevcut veriler, nöropatik ağrının karakteristik semptomlarının OA'lı bazı hastalar tarafından bildirildiğini ortaya çıkarmıştır (82). Literatürde OA ağrısına eşlik eden duyusal anormallikler tanımlanmıştır. Bu anormalliklerin birçoğu nöropatik bir neden ile açıklanabilir (83).

Periferik ve santral nörofizyolojik mekanizmalar OA ağrısına katkıda bulunmaktadır. Ağrı, inflamasyon süresince (periferik sensitizasyon) oluşan derin somatik doku etkilenimi nedeniyle veya eklemdeki patolojik nöral sinyallerin santral sinir sistemi değişikliklerine neden olması ile (santral sensitizasyon) oluşabilmektedir (84). Periferal ve santral mekanizmalar farklı evrelerde kendisini göstermektedir. Periferik mekanizmalar daha çok erken evrede görülürken santral mekanizmalar daha çok geç evrede görülmektedir (80). Hayvan çalışmaları OA ağrısında periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Bu mekanizmalarda inflamatuar sitokinler nöropeptidler ve çeşitli kimyasal mediatörler rol oynamaktadır (85). Farelerin eklem aralığına monoiodoasetat (MIA) enjeksiyonu ile osteoartrite benzer lineer patoloji meydana geldiği çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmalarda bu osteoartrit modeli diz osteoartritinde ağrıyı tanımlamak için kullanılmaktadır. Fare osteoartriti erken fazında dizde duyusal sinirleri innerve eden inflamatuar nöropeptidlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (4,5). MIA intraartikuler olarak farelerin eklem aralığına enjekte edildiğinde kıkırdakta glukoz metabolizması bozulup kondrosit ölümüne ve subkondral kemik lezyonuna sebep olmaktadır (6) (4). Subkondral kemik patolojileri osteoartrit ilerleyen fazında kemik hasarı ile nöropatiye neden olmaktadır. Farelerdeki osteoartrit geç fazında duyusal sinir hasarını gösteren belirteçler kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır. Intraartiküler yapıları innerve eden periferik sinirlerde nöronal hasar belirteçinin upregulasyonu, cAMP'ye bağlı transkript faktörü ATF3 (Activating Transcription Factor 3) artışı ve spinal kord nöroimmün hücrelerinde morfolojik ve proliferatif değişiklikler olmaktadır (83). MIA modelinde, dorsal kök gangliyonundaki nöronların bir kısmı (DRG nöronları, primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri)

nöronal hasarın bir göstergesi olan ve nöropatik ağrının gelişimini düşündüren ATF-3 immünreaktivitesine neden olmaktadır. DRG nöronlarında galanin ve nöropeptid Y'nin bir upregülasyonu, substance P ve CGRP (calcitonin gene releated peptid) maddesinin downregülasyonu bulunması nöropatik ağrı için tipiktir (4). Ayrıca burada nöropatik komponenti düşündüren spinal mikroglial aktivasyon mevcuttur. Birçok yeni çalışmada NGF (Nörotrofik Growth Faktör) hedef gösterilmektedir. NGF, nosiseptörlerde yapısal ve fonksiyonel bütünlüğün gelişimi için gereklidir. NGF, TRPV (Transient receptor potential vanilloid) kanalları vasıtasıyla nöronal akımı arttırır ve termik uyarılma eşiğini azaltır. NGF'ye uzun süreli maruz kalma TRPV 1, bradikinin reseptörleri ve purinerjik P2X reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (4). Son zamanlarda, TRPV gibi nöropatik ağrıda rol oynayan reseptörler de eklemde bulunmuştur. TRPV birçok eklem yapısında bulunmaktadır ve inen inhibitör mekanizmanın hedefi olabileceği düşünülmektedir (80). Fare OA modelinde yapılan bir çalışmada farelere intraartikuler TRPV 1 antagonisti enjekte edilmiş ve farelerin ağrı durumunda azalma görülmüştür (86). Bu çalışmalar diz osteoartritinde hem nöropatik hem de nosiseptif komponent olduğunu göstermektedir (87).

Eklemden kaynaklanan patolojik nöronal uyarılar SSS' de SS (santral sensitizasyon) olarak adlandırılan komplex değişikliklere neden olmaktadır. SS durumunda nosiseptif uyarı artar, hiperkesitabilite olur. SS'nin spinal ve supraspinal mekanizmaları vardır (88). Osteoartritik eklemlerde santral sensitizasyon, merkezi ağrı gönderici nöronların modifikasyonuna yol açan kronik nosiseptör stimülasyonu veya etkilenen eklemde sinir hasarlanması gibi alternatif nöropatik ağrı mekanizmaları ile ortaya çıkmaktadır. SS, OA'lı bir kısım hastada ağrı şiddetine katkıda bulunur. J.R. Hochman ve arkadaşlarının çalışmasına göre semptomatik diz OA hastalarının % 45'inde SS ile uyumlu bulgular vardır (89). Kronik OA ağrısında beyindeki aktive bölgeleri göstermeyi amaçlayan çalışmalarda OA ağrısının santral sensitizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). SS ağrı alanını genişletir ve ağrının süresini uzatır. OA'daki santral sensitizasyon kantitatif duyarlılık testi (QST) ve fonksiyonel MRI ile de gösterilmiştir (80). Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları OA ağrısındaki santral mekanizmalar hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır (86). SS spontan elektrik çarpması tarzında ağrı, duyusal anormallikler gibi

nöropatik ağrı semptomları, QST ile tanımlanabilen mekanik hiperaljezi, temporal sumasyon ve allodini ile ilişkili olabilir (89). OA'lı hastalar ekleminin ötesinde yaygın ağrı ve tüm bacakta düşük basınç ağrı eşiği gibi SS belirtileri tanımlamaktadır. MIA ile indüklenen diz OA'lı sıçanlar üzerinde yapılan deneyler, bu sonuçları desteklemektedir. Çünkü bu sıçanlarda pençedeki cildin mekanik uyarımı ile artmış tepkiler görülmüştür. OA modellerinde (MIA ve cerrahi), spinal bölgede P maddesi ve kalsitonin genine bağlı peptid arttığı görülmüştür. Her iki nöropeptid duyarlılaştırılmış nosiseptörlerden salınıp ve spinal hipereksitabilite oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Spinal sensitizasyon genellikle lokal ve inen inhibisyon mekanizmaları tarafından engellenmektedir. MIA ile indüklenen OA'lı sıçanlarda endokannabinoidlerin 2-arakidonoil gliserol ve anandamid düzeylerinde artış görülmüştür. CB1 ve CB2 reseptörleri antagonize edildiğinde, omurilik nöronlarının kutanöz uyarıma karşı tepkilerini arttırdığından, endokannabinoidlerin OA sırasında tonik spinal inhibisyonu sağladığı söylenmektedir (88). Cannabiod reseptörleri OA ağrı patogenezinde rol oynuyor olabilir (86).

Eklem iltihabı sırasında, eklemin mekanik uyarımına artmış yanıtlardan oluşan bir hipereksitabilite durumu gelişir. Nöronlar, eklem çevresinde ve komşu bölgeye gelen uyaranlara karşı artan tepkiler göstermeye başlarlar. Bu değişiklikler altında primer hiperaljezi (hastalığın bulunduğu yerde) ve sekonder hiperaljezi (eklem bitişiğinde ve eklemden uzak alanlarda) yatar (89).

OA'lı birçok hasta, vücut ve cilt bölgelerinde, periferik sinir veya sinir köklerinin innervasyon bölgelerine uymayan ağrılar tarif eder. Örneğin OA faset ekleminden kaynaklanan ağrı sıklıkla kalçalara ve bacaklara yayılır. Primer kalça OA genellikle diz, uyluk veya kalçaya yayılırken, diz OA ağrısı genellikle diz çevresinde ve üst tibia üzerinde hissedilir. Bu yaygın, yansıyan ağrıya somatik referans ağrı denir. Ağrının dağılması muhtemelen etkilenen eklemden ve uzak dokudan çıkan primer afferent iletinin spinal kord nöronlarına ulaşması ile olmaktadır. Bazı hastalarda, yansıyan ağrı olan bölgede basınca bağlı ağrı, kutanöz mekanik hiperaljezi ve allodini gibi duyusal anormallikler görülür. Yansıyan ağrı bölgesindeki mekanik hipersensitivite spinal korddaki santral sensitizasyona bağlanmaktadır. İkinci nosiseptif nöronda santral sensitizasyon olması etkilenen eklemdeki affferent girdiden ve uzaktaki dokudaki affrent girdiden kaynaklanmaktadır. OA'lı hastalarda,

etkilenen eklem içinde ve çevresinde sürekli olarak (ektopik olarak) ateş eden nosiseptörlerin ağrı yayılımı ve santral sensitizasyonun kaynağı olduğu düşünülmektedir. Diz OA'sında yapılan bir çalışma, PainDETECT skorunun ≥12 olduğu hastalarda, santral sensitizasyon belirtileri gösterme olasılığının skorun <12 hastalara göre 6 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (89). Longitudinal ve çok merkezli bir çalışma olan MOST çalışmasında da daha şiddetli ve hastalık süresi uzun olanlarda ağrı, santral sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur (90).

OA'daki önemli bir duyusal işaret de etkilenen eklemin yakınında, basınç ağrı eşiğindeki (PPT) değişikliktir. Basınç ağrı eşiğindeki değişiklikler gün gün ağrıdaki değişiklikler ve fonksiyonel disabilite derecesi ile koreledir (83). OA'li hastaların en kapsamlı QST çalışması, katılımcıların % 34'ünde dizde PPT'nin(basınç ağrı eşiği) belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (91).

Nöropatik ağrı, ağrı uzmanlarınının yıllardır tanı ve tedavisinde zorlandığı karmaşık bir klinik durumdur (4). Ağrının makul bir nöroanatomik dağılımının tanımlanması (periferik innervasyon bölgesine karşılık gelen bölge gibi) önemlidir. Klinisyen tarafından ağrının başlangıcı ile zamansal olarak uyumlu herhangi bir hastalık veya eski lezyon olup olmadığı bakılmalıdır. Klinisyenler, ağrının dağılımı ile uyumlu olan pozitif (artmış veya anormal duyu) ve negatif (azalmış duyu) nörolojik bulguların varlığını test etmelidir. Pozitif işaretler arasında mekanik ve termal allodini ve hiperaljezi, paroksimal ağrı ve disestezi bulunur. 'Negatif' işaretler arasında uyuşma, titreşim kaybı ve iğne ucuyla uyarılan beyin potansiyeli bulunur. Bu semptomlar büyük ihtimalle duyusal nöronların elektrofizyolojisindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (83). Diz OA'sı olan kişilerin, kontrollere göre daha düşük ağrı eşiğine sahip olduğu, temporal sumasyonun arttığı gösterilmiştir (84).

FWR (fleksör withdrawal response, fleksör çekme refleksi), spinal eksitabilitenin bir ölçümüdür ve kronik whiplash ve fibromyalji de dahil olmak üzere diğer kronik ağrı koşullarında duyarlılığı göstermek için kullanılmaktadır. OA dizine sahip insanlarda FWR eşiğinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir.
CPM (Conditioned pain modulation) birçok kronik ağrı popülasyonunda bozulmuş olduğu tespit edilen endojen bir ağrı inhibisyon mekanizmasıdır. Diz OA'da disfonksiyonel CPM olduğu bulunmuştur (84).

Nöropatik ağrı tanısı öykü, klinik olarak karakteristik semptomlar (yanma batma elektriklenme), somatosensöryel anormallikler (hiperaljezi allodini , hipoestezi) fizik muayene ve yardımcı bazı testler ile konulur (92). Nöropatik ağrı tanısı koyabilmek için ağrının nöroanatomik olarak makul bir dağılımda olması gereklidir. Etkilenen eklemdeki sinirler hastalığa bağlı hasarlanabilir. Cilt üzerinde tanımlanmış innervasyon bölgeleri bulunan kutanöz veya miks somatik sinirlerin etkilendiği nöropatik ağrı sendromları negatif ve pozitif bulgular açısından kolayca değerlendirilir. Bununla birlikte, eğer derin somatik dokuları yönlendiren periferik sinirler etkilenirse, ilgili innervasyon bölgelerinin klinik olarak değerlendirilmesi neredeyse imkansız olacaktır. Bir istisna, propriyosepsiyonun değerlendirilmesi olabilir. Birçok çalışma, diz OA'lı hastalarda eklem propriyosepsiyonunda bozukluğun (negatif bir nöroloji bulgusu) olduğunu göstermiştir. Diz OA'lı hastalarda ayrıca vibrasyon duyusu kaybı da vardır. Bu kayıp eklem aşırı yüklenmesinin (proprioseptif disfonksiyon) ve radyografik dejenerasyonun derecesi ile koreledir, ancak ağrı derecesi ile korele değildir. OA'da genellikle dokunma, iğne ve ısı duyusu değerlendrildiğinde %20-33 hastada hipoestezi görülür. Paradoksal olarak stimülasyon eşik değere erişirse mekanik allodini de görülür. Bununla birlikte, vibrasyon duyusunun ve dokunma duyusunun azalması alında veya önkolda ortaya çıkabilir, bu da fonksiyon kaybının periferik sinir disfonksiyonunun bir belirtisinden ziyade merkeze bağlı bir etki olabileceğini düşündürür. OA ağrısı ile ilgili genomik çalışmalar bu bulgularla tutarlıdır. OA ağrı riskini artıran genlerin(GLT8D1, ASTN2, CHST11, TP63 ve MCF2L) hiçbiri, periferde sınırlı değildir. Tüm bu genlerin bir dereceye kadar merkezi sinir sistemi ekspresyonu vardır. Aksine daha çok periferde bulunan genlerin (TRPV1, SCN9A) OA hastalarında ağrı riskine katkıda bulunduğu ile ilgili kanıtlar daha azdır (83).

Nöropatik ağrı tanısı kliniktir ve tıbbi öykü, fizik muayene ve ek testlere dayanmaktadır. Böyle bir test olan Pain DETECT, çeşitli kronik ağrı koşullarında nöropatik ağrı tanısı için geniş çapta onaylanmış bir hasta raporu anketidir (93).
Nöropati, eklemdeki periferik sinir hasarıyla doğrudan OA diz ağrısına katkıda bulunabilir, ancak şu anda nosiseptif yolaklarda nöropatiyi belirleyen bir test yoktur. Birçok semptom nöropatik mekanizma olduğuna işaret edebilir ancak hala hangi soruların/anketin/değerlendirme yönteminin en doğru olduğu belirsizdir (86).

Pain DETECT ve LANSS gibi anketlerle OA'daki nöropatik komponent araştırılabilir (86). Pain detect mevcut ölçüm yöntemleri arasına OA'da kullanıma daha uygundur. Pain detect kronik bel ağrısı olan yetişkinlerde nöropatik ağrı tanımlanması için geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Fizik muayeneyi içermez. Bununla birlikte pain detect ağrı ölçmek için bazı temel ilkeleri karşılamamaktadır:
Soruların bölgeye özgü olmaması, anketin biçimi (kalabalık düzen küçük yazı) yaşlı hastalar tarafından zor algılanabilir. Belirti süresi de bu ankette açık değildir (92).
PainDETECT kullanan çalışmalar, OA'lı hastalarda nöropatik ağrının % 5-50 prevalansı olduğunu bulmuştur. Bu tahminlerin geniş aralığı, OA'lı hastalarda karşılaşılan büyük heterojenliği ve aynı zamanda toplumda ve klinik ortamda yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkları yansıtır (83). Yapılan çalışmalar, anketlerin, kronik ağrılı OA'nın belirlenmesinde nöropatik bir ağrı fenotipinin belirlenmesinde ve dolayısıyla ağrı tedavisinin seçiminde klinisyenlere ve araştırmacılara yardımcı olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (89).

Komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler OA ağrısını etkilemektedir. Bu faktörler standard OA değerlendirmesinde nöropatik ağrının göz ardı edilmesine neden olmaktadır (92). Diz OA'sında merkezi duyarlılığa ve nöropatik ağrıya psikolojik faktörler katkıda bulunmaktadır. Psikolojik faktörler nöromatriks aktivitesini çeşitli yollarla etkileyip OA'da ağrı algısını değiştirmektedir. Depresyon santral sensitisazyona neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etkisi nedeniyle nöropatik ağrı ortaya çıkmasına neden olmaktadır (92).
OA ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumlu tutulmaktadır (86).
OA ağrısı sırasında tüm nosiseptif sistem duyarlılığında artış görülmektedir. Bu nedenle, merkezi sinir sisteminin ilaç tedavisi için bir hedef olup olmadığı sorgulanmalıdır. Opioidler merkezi nosiseptif işlemi bastırır, ancak genellikle OA ağrısının tedavisinde kullanılmamaktadır. Tedavinin temeli olan NSAİ ilaçların santral hedefleri olabilir. Özellikle, selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin sadece periferde değil, aynı zamanda omurilikte de etkili olduğu gösterilmiştir (88). Nöropatik ağrı, NSAİİ'ler gibi yaygın analjezikler tarafından kötü kontrol edildiğinden, kronik ağrının ne zaman nöropatik olarak sınıflandırılacağını doğru olarak tespit etmek önemlidir. Nöropatik ağrıları olan hastaların standart olmayan

analjezilere (trisiklik antidepresanlar, 5 hidroksitriptamin-noradrenalin geri alım inhibitörleri veya gabapentinoidler dahil) NSAII'lere göre yanıt verme olasılığı daha yüksektir (83). OA'daki heterojen ağrı mekanizmaları önerilen ağrı tedavilerine değişken yanıtları açıklamaktadır (89).

Nöropatik ağrılı hastaları yönetmek zordur. Ağrının şiddetini artırması, disabilite, anksiyete deprsyon ve yaşam kalitesini azaltması açısından hastada nöropatik ağrı varlığının bilinmesi önemlidir. OA hastalarında nöropatik ağrı varlığının araştırılması hedefe yönelik tedavi açısından önemlidir (81). Çalışmalar sonucunda birinci basamak tedavi belli antidepresanlar (TAD ve NSRI), kalsiyum kanal ligandları (gabapentin ve pregabalin) ve topikal anestezikleri (lidokain) kapsamaktadır (87). Trisiklik antidepresanlar ve pregabalin gibi ilaçlar eşlik eden depresyon veya kötü uykunun tedavisine katkı sağlayabilir ve santral sensitizasyonun OA ağrısına katkısını azaltabilir (89).

OA ağrı fenotipinin klinik olarak doğru sınıflandırılması, ağrı yönetimini daha iyi hale getirebilir ve nöropatik ağrıyı hedefleyen tedavilerle OA ağrısı kontrol altına alınabilir (89,92).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine 01.09.2016-31.12.2017 tarihleri arasında diz ağrısı nedeniyle başvuran American Collage of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre primer diz OA tanısı alan ve çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 200 hasta alındı. Çalışma için 27.03.2017 tarihli 04 sayılı karar ile hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Hastalara sözlü ve yazılı bilgilendirme yapılarak " Hasta Onam Formu"nu imzalayan gönüllü hastalar çalışmaya alındı. Ağrı, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesini değerlendirmek için standart formlar dolduruldu.

3.1.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 40-80 yaş arası hastalar,
- ACR (American College of Rheumatology)' ye göre diz osteoartriti olanlar,

3.2.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

-İnflamatuar romatizmal eklem hastalığı olanlar

-Total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar

-Diz bölgesinde enfeksiyonu olanlar

-FMS

-DM

3.3.Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar ve şikâyet süreleri kaydedildi. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların tanı konulurken çekilmiş olan diz grafileri K-L kriterlerine göre derecelendirildi (8). Ağrı ve özürlülük durumları VAS (Vizüel Analog Skala), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), pain DETECT ile değerlendirildi. Yaşam kalitesi Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP) ölçeği ile değerlendirildi. Sosyodemografik özellik sorgulaması ve anketler Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde yapıldı. Araştırmada bütçe kullanılmadı.

3.3.1.Vizuel Analog Skala (VAS)

Hastaların istirahat ve hareket sırasındaki ağrı düzeyleri 0-10 arası puanlandırılan vizüel analog skala ile değerlendirildi, hastaların hissettikleri ağrıyı

hiç ağrı olmaması 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli ağrı 10' u ifade edecek şekilde derecelendirmeleri istendi (94).

3.3.2.The Western Ontario And Mcmaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) kalça ve diz OA'li hastaların değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan geçrrli ve güvenli bir yöntemdir. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) tarafından OA çalışmaları için tavsiye edilmiş bir ölçüttür. Ülkemizde de Tüzün ve arkadaşları tarafından WOMAC Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. WOMAC OA indeksi, ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonun sorgulandığı üç bölüm ve 24 sorudan oluşmaktadır. Yüksek WOMAC değerleri ağrı ve sertlikte artışı, fiziksel fonksiyonda bozulmayı gösterir (95).

WOMAC OA indeksinde yer alan tüm parametreler Likert ağrı skalası kullanılarak değerlendirilmektedir.

Likert Ağrı Skalası:

1 puan: yok

2 puan: hafif

3 puan: orta

4 puan: şiddetli

5 puan: çok şiddetli

3.3.3.Pain DETECT Anketi (PDQ)

PDQ kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı komponentinin varlığını değerlendirmek için dizayn edilmiş basit sorulardan oluşan bir ankettir.4 kategori içerir. Birinci kategori şu anda olan ağrı yoğunluğunu, geçtiğimiz 4 hafta boyunca ortalama ve maksimum ağrı yoğunluğunu sorgular. (0= ağrı yok, 10= maksimum ağrı). İkinci kategoride ağrının seyrini en iyi yansıtan şekil işaretlenir: ara ara artma ve azalma gösteren sürekli ağrı (0 puan), ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı (-1 puan), aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları (1 puan), ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı (1 puan). Üçüncü kategoride hastadan vucüt şekli üzerinde ağrı olan yeri işaretlemesi ve yayılıyorsa yayıldığı yeri işaretlemesi isteniyor. 4.kategoride duyu ile igili 7 soru mevcut. Yanma,

karıncalanma veya iğnelenme hissi, hafif dokunma, elektrik çarpması, sıcak veya soğuğa duyarlılık, hafif basınç, uyuşma hissi değerlendiriliyor. Yakınmaların ciddiyeti skorlanıyor. (0=hiç, 1=çok hafif, 2=hafif 3=orta derecede 4= şiddetli 5=çok şiddetli).Bu kategori toplam 35 puan oluşturuyor. Diğer 3 kategori ile birleştiğinde final skoru -1 ile 38 puan arasında oluyor. Skor <12 ise negatif, 12-19 arasında ise belirsiz, >19 ise pozitif kabul ediliyor. Ülkemizde de 2013 yılında Alkan ve arkadaşları tarafından painDETECT Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (96).

3.3.4. Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile, NHP)

Nottingham Sağlık Profili; hasta tarafından algılanan emosyonel, sosyal ve fiziksel sağlık problemlerini değerlendiren 6 alt bölümden oluşmaktadır:

1- Enerji düzeyi (3 alt parametre)

2- Ağrı (8 alt parametre)

3- Fiziksel aktivite (8 alt parametre)

4- Uyku (5 alt parametre)

5- Emosyonel reaksiyonlar (9 alt parametre)

6- Sosyal izolasyon (5 alt parametre)

Anket toplam 38 sorudan oluşur. Sorular evet/hayır şeklinde cevaplandırılır. Ankette o andaki yakınmalar sorgulanır. Belirli alanlara verilen pozitif cevapların belirlenmiş puanlama cetveli vardır ve bu puanların toplamı şiddeti değerlendirir. Her bir alt kategorinin toplam puanı 100'dür. Alt kategorilerin toplamı bir profil olarak verilebilir. Nottingham Sağlık Profili'nin Türkçeye adaptasyonu ve psikometrik özellikleri Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından 1997 yılında çalışılmıştır (97). Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda Notthingam Sağlık Profili'nin 6 alt parametresi ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Çalışma analitik çalışma olarak planlandı.

3.3.5.Kellgren- Lawrence Skalası (98)

Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli osteofitler, eklem aralığı normal

Evre 2: Belirgin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma

Evre 3: Orta derecede osteofitler, eklem aralığında orta derecede daralma, hafif skleroz

Evre 4: Büyük osteofitler, eklem aralığında ileri derecede daralma, belirgin subkondral kemik sklerozu, kistler

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada sürekli değişkenler için Shapiro Wilk normallik testi uygulandı. Normal dağılan değişkenler için bağımsız t örneklem testi ve Tek Yönlü ANOVA uygulandı ve mean ± standart sapma (ss) olarak gösterildi. Normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U test ve Kruskal Wallis test uygulandı ve medyan (%25-%75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler için Kikare testi uygulandı ve frekans ve yüzde şeklinde gösterildi. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek için Sperman Korelasyon testi uygulandı. İstatistikler IBM SPSS Statistics 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak alındı. Çalışmamızda güç analizi yapılmıştır.

4.BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 200 diz OA hastası çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 60,04±9,37, hastalık süresi 4,87±5,23, ve VKİ 30,54±5,48'di. Katılan 200 hastanın 158'i kadın 42'si erkekti. Kadın ve erkeklerin yaş ortalamaları (sırasıyla 59,15±9,13, 63,36±9,64). Hastalık süresi (3,00 (1,00-7,00), 2,50(1,00-6,25)) ve VKİ (30,40 (27,04-33,48), 30,10(26,33-32,63)) (Tablo 4.1) Hastaların yaş, VKİ ve hastalık süresinin değerlendirilmesi tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların yaş, VKİ ve hastalık süresinin değerlendirilmesi

	Kadın	Erkek
Hasta Sayısı (n)	158	42
Yaş (ortalama±standart sapma)	59,15±9,13	63,36±9,64
Hastalık süresi (medyan (%25-%75))	3 (1,00-7,00)	2,50(1,00-6,25)
VKİ (medyan (%25-%75))	30,40 (27,04-33,48)	30,10(26,33-32,63)

Çalışmaya katılan hastaların %6,5'u okuryazar değil, %8'i okuryazar, %55,5'i ilkokul mezunu, %8,5'u ortaokul mezunu, %9'u lise mezunu, %12,5'u üniversite mezunu idi. Çalışmaya katılan kadın hastaların %8,9'u okuryazar, %56,3'ü ilkokul mezunu, %7,6'sı ortaokul mezunu, %7,6'sı lise mezunu ve %11,4'ü üniversite mezunuydu, %8,2'si okuryazar değildi. Erkek hastaların %4,8'i okuryazar, %52,4'ü ilkokul mezunu, %11,9'u ortaokul mezunu, %14,3'ü lise mezunu, %16,7'si üniversite mezunu idi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 4.2). Hastaların eğitim düzeyini lise, üniversite ve diğer diye ayırdığımızda da gruplar arasında eğitim düzeyi benzerdi. ($p>0,05$). Hastaların eğitim durumları tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların eğitimlerinin karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	P değeri
Eğitim(%)			0,193
Okuryazar değil	13(%8,2)		
Okuryazar	14(%8,9)	2(%4,8)	
İlkokul	89(%56,3)	22(%52,4)	
Ortaokul	12(%7,6)	5(%11,9)	
Lise	12(%7,6)	6(%14,3)	
Üniversite	18(%11,4)	7(%16,7)	
Eğitim(%)			0,091
Lise, üniversite	33(%20,9)	14(33,3)	
Diğer	125(81,7)	28(%66,7)	

Hastaların evrelere göre dağılımı tablo 4.3'te gösterilmiştir. Kadınların %25,9'u evre 1, %25,9'u evre 2, %28,5'u evre 3, %19,6'sı evre 4 idi. Erkeklerin %19'u evre 1, %42,9'u evre 2, %26,2'si evre 3, %11,9'u evre 4 idi. Kellgren Lawrance evresi açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. (P>0,05)

Tablo 4.3.Kellgren Lawrance Evrelemesi

	n (%)	n (%)	P değeri
K-L EVRE	Kadın	Erkek	
Evre 1	41(%25,9)	8(%19,0)	0,170
Evre 2	41 (%25,9)	18(42,9)	
Evre 3	45(%28,5)	11(26,2)	
Evre 4	31(%19,6)	5(11,9)	

Hastaların ağrı yoğunluğu VAS, disabilite WOMAC, nöropatik ağrı varlığı painDETECT ile değerlendirilmiştir. Kadın ve erkek hastalarda disabiliteyi karşılaştırdığımızda WOMAC sertlik hariç WOMAC total, WOMAC ağrı ve WOMAC fiziksel fonksiyon gruplar arasında kadınların aleyhine olarak istatistiksel anlamlı fark görüldü (p<0,05). PainDETECT ve VAS gruplar arasında

karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (P>005). Hastaların ağrı yoğunluğu, disabilite ve nöropatik ağrının değerlendirilmesi tablo 4.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların ağrı yoğunluğu, disabilitesi ve nöropatik ağrılarının değerlendirilmesi

	Kadın	Erkek	P değeri
WOMAC total*	43,35 (30,20-55,20)	31,50(22,68-42,95)	**<0,001**
WOMAC ağrı*	9,50(6,75-13,00)	6,50(4,75-9,00)	**<0,001**
WOMAC sertlik*	3,00(0,75-4,00)	2,50(0-4,00)	0,270
WOMAC fiziksel fonksiyon**	30,11±12,53	21,98±10,89	**<0,001**
PainDETECT total*	8,00(3,00-15,00)	7,00(3,00-11,25)	0,264
VAS şimdi*	2,00(0-5,00)	2,00(0-5,00)	0,480
VAS en şiddetli*	6,00(5,00-7,00)	5,00(5,00-6,25)	0,118
VAS ortalama*	6,00(5,00-7,00)	5,00(5,00-6,25)	0,118

*: medyan (%25-%75),** ortalama ± standart sapma

Hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi tablo 4.4'te gösterilmiştir. Hastaların yaşam kaliteleri değerlendirildiğinde NSP total, NSP yorgunluk, NSP ağrı, NSP emosyonel reaksiyon, NSP fiziksel aktivite parametreleri istatistiksel anlamlı olarak kadınlarda daha yüksekti. (p<0,05) NSP uyku ve sosyal izolasyon parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (P>0,05) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Hastaların yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

	Kadın	Erkek	P değeri
NSP total**	276,47±118,40	213,63±109,43	**0,002**
NSP yorgunluk*	100.00(36,80-100)	39,2 (0-100,00)	**0,001**
NSP ağrı*	58,66 (37,39-82,57)	39,07(26,01-59,40)	**0,003**
NSP emosyonel reaksiyon*	43,7(24,42-69,8)	33,78(18,56-51,90)	**0,036**
NSP uyku*	34,27(12,57-62,41)	31,11(9,43-55,93)	0,253
NSP sosyal izolasyon*	20,13(0-44,54)	0 (0-36,1)	0,316
NSP fiziksel aktivite*	41,86(32,56-54,47)	32,56(23,05-45,17)	**0,013**

*: medyan (%25-%75),** ortalama ± standart sapma

Evrelere göre diğer parametrelerin karşılaştırması tablo 4,6, tablo 4,7 ve tablo 4.8'de gösterilmiştir. Diz osteoartritli hastalarda yaş ve hastalık süresi evre ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili bulundu. (P<0,05). VKİ ise gruplar arasında benzerdi. (P>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre yaş, VKİ ve hastalık süresinin karşılaştırılması

	Kellgren Lawrance Evrelemesi				P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4		
Yaş*	54,00 (47,00-61,50)	59,00 (52,00-64,00)	63,00 (57,25-68,00)	63,00 (59,25-63,00)	**<0,001**	1-3, 1-4, 2-4
VKİ*	27,70 (25,25-33,35)	30,11 (27,30-33,05)	31,20 (28,11-33,54)	30,45 (26,18-34,20)	0,273	
Hastalık süresi*	2,00 (1,00-4,00)	3,00 (1,00-6,00)	4,00 (2,00-10,00)	5,00 (2,00-10,00)	**0,002**	1-3, 1-4

*: medyan (%25-%75),** ortalama ± standart sapma

Radyografik evre ile ağrı yoğunluğu ve disabilite ilişkisine baktığımızda WOMAC fiziksel fonksiyon ve WOMAC total gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklıydı. (p<0,05) WOMAC ağrı, WOMAC sertlik ve VAS şimdi, VAS en şiddetli, VAS ortalama gruplar arasında istatistiksel olarak benzer bulundu. (p>0,05) Radyolojik evre ile painDETECT arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. (p>0,05) (tablo 4.7)

Tablo 4.7. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre ağrı yoğunluğu disabilite ve nöropatik ağrının değerlendirilmesi

	Kellgren Lawrance Evrelemesi				P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4		
WOMAC total**	36,59±17,64	37,69±17,50	44,11±17,73	47,82±15,43	**0,006**	1-4, 2-4
WOMAC ağrı**	8,00±3,87	8,39±4,35	9,96±4,07	9,92±3,92	p>0,05	
WOMAC sertlik**	2,00(0-4,00)	3,00(0-4,00)	3,00(0-4,00)	4,00(2,00-4,00)	0,128	
WOMAC fiziksel Fonksiyon**	25,47±12,87	25,88±12,26	30,63±13,10	33,08±10,31	**0,008**	1-4, 2-4
VAS şimdi*	0(0-3,00)	2,00(0-5,00)	3,50(0-5,00)	1,50(0-5,00)	0,530	
VAS en şiddetli*	5,00(5,00-7,00)	5,00(4,00-7,00)	6,00(5,00-7,00)	6,00(5,00-7,00)	0,387	
VAS ortalama*	5,00(5,00-7,00)	5,00(4,00-7,00)	6,00(5,00-7,00)	6,00(5,00-7,00)	0,235	
PainDETECT total*	8,00(3,00-14,50)	7,00(3,00-12,00)	8,50(5,00-15,00)	7,00(3,25-14,75)	0,450	

*: medyan (%25-%75),** ortalama ± standart sapma

Radyolojik evre ile yaşam kalitesini gruplar arası karşılaştırdığımızda NSP total ve NSP emosyonel reaksiyon gruplar arasında istatistiksel analmlı olarak farklı

bulundu (P<0,05). NSP yorgunluk, ağrı, uyku, sosyal izolasyon, fiziksel aktivite alt parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (tablo 4.8)

Tablo 4.8. Diz osteoartritli hastalarda radyolojik evrelere göre yaşam kalitesinin karşılaştırılması

	Kellgren Lawrance Evrelemesi				P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4		
NSP total	236,94 (171,88-293,74)	229,85(144,56-323,63)	296,82(198,20-373,38)	326,48(256,70-414,48)	**0,002**	1-4, 2-4
NSP yorgunluk	60,8(30,40-100,00)	39,20(0-100,00)	100,00(44,60-100,00)	100,00(42,80-100,00)	p>0,05	
NSP ağrı	46,49(29,35-79,33)	48,91(36,00-80,26)	59,40(39,00-97,38)	63,01(36,00-97,38)	p>0,05	
NSP emosyonel reaksiyon	36,76(21,36-48,16)	33,18(13,95-60,04)	51,84(33,84-69,80)	57,77(23,54-69,80)	**0,006**	2-3
NSP uyku	21,70(6,29-55,93)	33,56(0-60,17)	34,27(16,10-55,93)	55,93(12,95-77,63)	0,052	
NSP sosyal izolasyon	0(0-22,53)	0(0-42,14)	22,01(0-44,54)	22,01(0-56,87)	p>0,05	
NSP fiziksel aktivite	41,86(32,56-54,47)	41,86(32,36-54,47)	44,20(32,56-54,47)	44,22(41,82-54,47)	0,053	

*: medyan (%25-%75),** ortalama ± standart sapma

Çalışmamızda painDETECT'in negatif, belirsiz ve pozitif oluşuna göre yaş, VKİ, hastalık süresi, eğitim durumu, ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesini değerlendirdik. Gruplar arasında yaş, hastalık süresi ve VKİ'nin değerlendirilmesi tablo 4.9'da gösterilmektedir. VKİ gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak

farklıydı (p<0,05) Gruplar arasında yaş ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05)

Tablo 4.9. PainDETECT'e göre yaş, VKİ, hastalık süresinin değerlendirilmesi

	PainDETECT negatif n=134	PainDETECT belirsiz n=45	PainDETECT pozitif n=21	P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
Yaş	59,98±9,35	59,53±8,66	61,48±11,66	0,731	
VKİ	29,35(26,38-32,33)	32,00(27,60-35,60)	33,05(29,05-34,30)	0,010	- ve belirsiz
Hastalık süresi	3,00(1,00-7,00)	3,00(1,25-7,00)	4,00(2,00-10,00)	0,459	

Çalışmamızda eğitim durumu ile nöropatik ağrı arasında ilişki bulunmadı.(p>0,05). (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. PainDETECT'e göre eğitim durumunun karşılaştırılması

n	PainDETECT negatif n=134	PainDETECT belirsiz n=45	PainDETECT pozitif n=21	P değeri
Okurayazar değil	7	2	4	0,193
Okuryazar	9	4	3	
İlkokul	70	30	11	
Ortaokul	13	3	1	
Lise	14	3	1	
Üniversite	21	3	1	

Gruplar arasında nöropatik ağrı ile ağrı yoğunluğu ve disabilite arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı (p<0,05). PainDETECT'e göre ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesi tablo 4.11'de gösterilmektedir.

Tablo 4.11. PainDETECT'e göre ağrı yoğunluğu ve disabilitenin değerlendirilmesi

	PainDETECT negatif n=134	PainDETECT belirsiz n=45	PainDETECT pozitif n=21	P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
WOMAC total	34,87±15,48	51,34±14,36	58,39±15,81	**<0,001**	+ ve -, belirsiz ve -
WOMAC ağrı	7,00(5,00-10,00)	11,00(9,00-14,00)	13,00(9,50-15,00)	**<0,001**	- ve +,- ve belirsiz
WOMAC sertlik	2,00(0-4,00)	4,00(1,50-4,00)	4,00(2,50-6,00)	**0,003**	- ve +
WOMAC fiziksel	23,98±10,78	35,93±10,90	40,52±11,71	**<0,001**	+ ve -, belirsiz ve -
VAS şimdi	1,00(0-4,25)	5,00(2,00-6,00)	4,00(0-7,50)	**<0,001**	- ve +,- ve belirsiz
VAS şiddetli	5,00(4,00-7,00)	7,00(5,00-7,00)	7,00(6,00-8,00)	**<0,001**	- ve belirsiz, -ve +
VAS ortalama	5,00(4,00-7,00)	7,00(5,00-7,00)	7,00(6,00-8,00)	**<0,001**	- ve belirisz, - ve pozitif

Yaşam kalitesi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklıydı ($p<0,05$). PainDETECT'e göre yaşam kalitesini değerlendirilmesi tablo 4.12'te gösterilmektedir.

Tablo 4.12. PainDETECT'e göre yaşam kalitesini değerlendirilmesi

	PainDETECT negatif n=134	PainDETECT belirsiz n=45	PainDETECT pozitif n=21	P değeri	Çoklu karşılaştırma sonuçları
NSP total	223,87±108,95	322,37±87,07	388,06±104,52	**<0,001**	+ve -, +ve belirsiz, -ve belirsiz
NSP yorgunluk	60,80(0-100,00)	100,00(69,60-100,00)	100,00(100,00-100,00)	**<0,001**	- ve belirsiz, -ve +
NSP ağrı	46,49(29,66-59,40)	79,14(48,91-94,77)	100,00(79,89-100,00)	**<0,001**	- ve belirsiz, -ve +
NSP emosyonel reaksiyon	33,96(13,95-53,91)	59,33(38,87-69,80)	69,80(49,61-69,90)	**<0,001**	- ve belirsiz, -ve +
NSP uyku	27,97(0-55,93)	43,36(25,19-61,53)	56,64(28,67-88,82)	**0,001**	- ve belirsiz, -ve +
NSP sosyal izolasyon	0(0-39,02)	20,13(0-37,04)	42,14(0-60,51)	**0,040**	-ve +
NSP fiziksel aktivite	33,97(28,10-47,23)	54,47(41,86-54,47)	54,47(49,32-54,48)	**<0,001**	- ve belirsiz, -ve +

Nöropatik ağrı ile diğer parametreler arasındaki ilişki tablo 4.13, tablo 4.14, tablo 4.15, tablo 4.16' de gösterilmektedir. PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki korelasyonlara baktığımızda yaş, hastalık süresi ve radyolojik evre ile nöropatik ağrı arasında ilişki yoktu.($p>0,05$). Çalışmamızda obezite ve nöropatik ağrı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon mevcuttu. ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 4.13. PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki

ilişki

	r	P değeri
Yaş	0,024	0,732
VKİ	0,189	**0,007**
Hastalık süresi	0,067	0,344
Radyolojik evre	0,049	0,494

Nöropatik ağrı ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam kalitesinin korelasyonuna baktığımızda tüm parametreler ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulduk. (p<0,05, Tablo 14)

Tablo 4.14. PainDETECT ile ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinin korelasyonu

	r	P değeri
WOMAC total	0,523	**<0,001**
WOMAC ağrı	0,439	**<0,001**
WOMAC sertlik	0,324	**<0,001**
WOMAC fiziksel fonksiyon	0,519	**<0,001**
VAS şimdi	0,367	**<0,001**
VAS en şiddetli	0,361	**<0,001**
VAS ortalama	0,361	**<0,001**
NSP total	0,546	**<0,001**
NSP yorgunluk	0,416	**<0,001**
NSP ağrı	0,564	**<0,001**
NSP emosyonel reaksiyon	0,460	**<0,001**
NSP uyku	0,285	**<0,001**
NSP sosyal izolasyon	0,206	**<0,001**
NSP fiziksel aktivite	0,394	**<0,001**

Biz çalışmamızda kadınlar ve erkekleri ayrı ayrı da değerlendirdik. Kadınlarda da nöropatik ağrı obezite ile istatistiksel anlamlı ilişkili fakat yaş, hastalık süresi ve radyolojik evre ile istatistiksel analmlı ilişkili değildi (p>0,05) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15. Kadınlarda PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre

arasındaki ilişki

	r	p
Yaş	0,083	0,302
VKİ	0,238	0,003
Hastalık süresi	0,085	0,288
Radyolojik evre	0,070	0,381

Erkeklerde nöropatik ağrı ile yaş, hastalık süresi, VKİ ve radyolojik evre arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı ($p<0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Erkeklerde PainDETECT ile yaş, VKİ, hastalık süresi ve radyolojik evre arasındaki ilişki

	PainDETECT	
	r	p
Yaş	-0,132	0,405
VKİ	-0,114	0,474
Hastalık süresi	-0,049	0,756
Radyolojik evre	-0,073	0,644

Çalışmamızda kadınlarda nöropatik ağrı ile ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesi arasında istatistiksel analmlı korelasyon bulduk ($p<0,05$) (tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kadınlarda PainDETECT ile ağrı yoğunluğu, disabilite ve yaşam

kalitesinin korelasyonu

	PainDETECT	
	r	p
WOMAC total	0,538	**<0,001**
WOMAC ağrı	0,455	**<0,001**
WOMAC sertlik	0,348	**<0,001**
WOMAC fiziksel fonksiyon	0,523	**<0,001**
VAS şimdi	0,372	**<0,001**
VAS en şiddetli	0,340	**<0,001**
VAS ortalama	0,340	**<0,001**
NSP total	0,569	**<0,001**
NSP yorgunluk	0,438	**<0,001**
NSP ağrı	0,603	**<0,001**
NSP emosyonel reaksiyon	0,514	**<0,001**
NSP uyku	0,258	**0,001**
NSP sosyal izolasyon	0,214	**0,007**
NSP fiziksel aktivite	0,395	**<0,001**

Erkeklerde painDETECT ile WOMAC total, ağrı, fiziksel fonksiyon, VAS şimdi, VAS en şiddetli, VAS ortalama, NSP total, yorgunluk, ağrı, uyku, fiziksel aktivite istatistiksel anlamlı korele idi ($p<0,05$). PainDETECT ile NSP emosyonel reaksiyon ve sosyal izolasyon, WOMAC sertlik istatistiksel anlamlı korele değildi.($p>0,05$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Erkeklerde PainDETECT ile ağrı yoğunluğu disabilite ve yaşam

kalitesinin korelasyonu

	PainDETECT	
	r	p
WOMAC total	0,514	**<0,001**
WOMAC ağrı	0,358	**0,020**
WOMAC sertlik	0,213	0,176
WOMAC fiziksel fonksiyon	0,548	**<0,001**
VAS şimdi	0,293	**0,060**
VAS şiddetli	0,434	**0,004**
VAS ortalama	0,434	**0,004**
NSP total	0,431	**0,004**
NSP yorgunluk	0,318	**0,040**
NSP ağrı	0,422	**0,005**
NSP emosyonel reaksiyon	0,217	0,167
NSP uyku	0,370	**0,016**
NSP sosyal izolasyon	0,181	0,251
NSP fiziksel aktivite	0,317	**0,041**

5.TARTIŞMA

Osteoartrit, eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu gelişen bir hastalıktır (1). Osteoartrit eklemi oluşturan tüm yapıları ilgilendirir. Eklemi oluşturan yapılar, inflamatuar mediatörler aracılığıyla hücresel düzeyde birbiriyle etkileşime girerek geri dönüşümsüz ve ilerleyici kıkırdak harabiyetine neden olurlar (2).

Eklem hastalıkları ve tüm kronik hastalıklar arasında en yaygın görülen hastalıktır OA'dır. Erişkinlerin %33'ünde, yaşlıların ise %90'ında radyolojik olarak OA görülmektedir (99). Diz osteoartriti toplumda büyük bir populasyonu etkileyen ve disabiliteye neden olan bir durumdur.

Ağrı osteoartritin ana semptomudur. OA ağrısı fizyolojik ve genetik faktörler eşliğinde nosiseptif ve nöropatik mekanizmaları içeren karmaşık bir fenomendir. OA ağrısı çevresel ve psikolojik faktörlerden etkilenir (80). Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları OA ağrısındaki santral mekanizmalar hakkındaki bilgilerimiz arttırmıştır (86). Longitudinal ve çok merkezli bir çalışma olan MOST çalışmasında diz OA'da daha şiddetli ve hastalık süresi uzun olan kişilerde, ağrı santral sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur (90). Total diz replasmanı sonrası ağrısı devam eden %44 hastanın %13ünde (totalde %6) nöropatik komponent varlığının olması, diz OA'lı hastalarda santral sinir sistemi değişikliklerinin olduğunu destekler (83).

OA için birçok konvansiyonel ve geleneksel tedavi protokolü mevcuttur. Ağrının tam anlamıyla kontrol altına alınamaması klinikte major problemlerden biridir (100). OA ağrısı nosiseptif ve nöropatik olmak üzere iki komponent içerir (93). Diz OA'da fizyopatolojik mekanizma henüz tam anlaşılamamış olmasına rağmen hastaların %34'ünde nöropatik ağrı komponentinin olduğu bilinmektedir (101). OA ağrısını kontrol altına almaya çalışırken nöropatik komponent varlığından haberdar olmak tedavi için önemlidir (4). Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan duloksetin ve pregabalin tek başına ve kombinasyon olarak çeşitli çalışmalarda kullanılmaktadır. Diz OA'sında pregabalin ve meloksikam kombine tedavisi tek başına pregabalin veya meloksikama göre daha etkili bulunmuştur. NSAİİ'lere duloksetin eklendiğinde de anlamlı ağrı kontrolü görülmüştür. Duloksetinin tek başına uygulanmasının plasebo ile karşılatırılmasında ağrıda %33 anlamlı azalma

görülmüştür (87,102,103) . Bu çalışmalar OA' da ağrının inflamatuar ve nöropatik komponent barındırdığını desteklemektedir.

Biz de bu çalışmada, diz osteoartritinde nöropatik ağrı varlığını ve yaşam kalitesine etkisini araştırmayı planladık.

Çalışmamıza dahil edilen 200 hastanın 158'i kadın 42'si erkekti. Kadın ve erkek OA hasta grupları arasında hastalık süreleri ve VKİ'lerinin benzer olmasına rağmen erkek OA hastalarımızın yaş ortalamalasının kadınlara göre daha yüksek olması, diz OA'nın kadınları daha erken yaştan itibaren etkilediğini göstermiştir. Literatürde erkeklerde OA sıklığının 50 yaş altında daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen çalışmamızda erkek hastalarımızın yaş ortalaması daha yüksekti (104).

OA bireyin fonksiyonel aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Fonksiyonel değerlendirme, OA'nın tedavi ve rehabilitasyonun planlanmasında, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ve hastaların izleminde son derece önemlidir. (105) Bu çalışmada disabilite ve yaşam kalitesini değerlendirmek için hastalığa özgü olan WOMAC anketini ve genel bir anket olmakla birlikte OA'lı hastaların değerlendirilmesinde uygun olduğu bildirilen NSP'yi kullandık (106,107).

Yapılan çalışmalarda diz OA'lı hastalarda kontroller ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesinin düşük bulunduğu (108,109) ve diz OA'nın özellikle kadınların yaşam kalitesini daha çok etkilediği bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda da kadınlarda NSP uyku ve sosyal izolasyon dışında diğer yaşam kalitesi parametreleri skorları erkeklere göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Diz OA disabiliteye neden olarak yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur. OA Kadınlarda daha sık gözlenir ve semptomları daha şiddetlidir (111). Paradowski ve arkadaşları, 55-74 yaş grubundaki kadınların erkeklere göre diz ile ilgili yakınmalarının daha fazla ve fiziksel fonksiyonlarının daha kötü olduğunu bildirmişlerdir (112). Bizim çalışmamızda da WOMAC total, ağrı, fiziksel fonksiyon skorları kadınlarda benzer şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Diz OA'da Kellgren-Lawrance evrelemesi radyolojik değerlendirme için kullanılır. Daha Önceki birçok çalışmada OA'nın radyografik evresi ile disabilite arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (113-116). Biz bu çalışmada radyolojik evre ile WOMAC arasında anlamlı ilişki tespit ettik. Benzer şekilde Özçakır ve arkadaşları

da geç evre OA ile tüm womac alt parametreleri arasında ilişki olduğunu göstermiştir (117).

Evre ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, yaşam kalitesinin bazı alt skorlarının evre ile korele olduğu bildirilmiştir (106). Biz de evre ile NSP total, NSP mosyonel reaksiyon, NSP uyku parametrelerini ilişkili bulduk.

Ağrı osteoartritin ana semptomudur. Diz OA'da ağrı, genellikle disabilite ve yaşam kalitesi ile korele bulunmuştur (106). OA ağrısı fizyolojik ve genetik faktörler eşliğinde nosiseptif ve nöropatik mekanizmaları içeren karmaşık bir fenomendir. OA ağrısı çevresel ve psikolojik faktörlerden etkilenir (80).

Nöropati, eklemdeki periferik sinir hasarıyla doğrudan OA diz ağrısına katkıda bulunabilir, ancak şu anda nosiseptif yolaklarda nöropatiyi belirleyen bir test yoktur. Birçok semptom nöropatik mekanizma olduğuna işaret edebilir ancak hala hangi soruların/anketin/değerlendirme yönteminin en doğru olduğu belirsizdir (86).

Pain DETECT ve LANSS gibi anketlerle OA'daki nöropatik komponentin araştırılabileceği bildirilmiştir (86). Pain DETECT kronik bel ağrısı olan yetişkinlerde nöropatik ağrı tanımlanması için geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Pain DETECT mevcut ölçüm yöntemleri arasına OA'da kullanıma daha uygundur (92). Biz de çalışmamızda nöropatik ağrıyı değerlendirmek için Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan pain DETECT anketini kullandık (96).

Pain DETECT kullanan çalışmalar, OA'lı hastalarda nöropatik ağrının % 5-50 prevalansı olduğunu bulmuştur. Bu tahminlerin geniş aralığı, OA'lı hastalarda karşılaşılan büyük heterojenliği ve aynı zamanda toplumda ve klinik ortamda yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkları yansıtır (83).

OA'li hastaların çeşitli derecelerde nosiseptif ve nöropatik karakterde ağrıya sahip olduğu bildirilmiştir (118). French ve ark.'nın yaptığı sistematik derleme ve metaanalizine göre diz veya kalça OA da nöropatik ağrı prevalansı %23 tür (81). Hochman ve ark. kronik semptomatik diz OA'lı yaşlı bireylerden oluşan bir toplulukta, diz OA'sında kullanılmak üzere modifiye edilmiş bir nöropatik ağrı anketi ile %28 hastada nöropatik ağrı semptomları tespit etti. Ek olarak nörolojik hastalığı olanlar dışlandığında, nöropatik ağrı oranı %19 bulundu. Aynı yazarın daha önceki çalışmasında nöropatik ağrı oranı %34 olarak bildirilmişti (92,101). Ohtori ve ark yaptığı çalışmada diz OA'sında nöropatik ağrı % 15.2 hastada belirsiz, % 5.4 hastada

pozitif olarak bulundu (3). Roubille ve ark.'nın çalışmasında %32 hastada nöropatik ağrı pozitif, %18 hastada belirsiz, %50 hastada negatif bulundu. (93) Valdes'in çalışmasına göre %75 hastanın sıfırın üstünde pain DETECT değeri vardı. %34 hastada belirsiz, %14 hastada pozitif nöropatik ağrı bulundu (119). Bizim çalışmamızda da %10,5 hastada nöropatik ağrı pozitif ve %22,5 hastada belirsizdi. Sonuçlarımız daha önceki çalışmalarla benzerdi.

Diz OA'da radyolojik ölçümler ile ağrı arasında ilişki olmadığı bildirilmiştir (113,114). Çalışmamızda diz OA'da K-L evresi ile pain DETECT arasında korelasyon yoktu. Sonuçlarımız literatür ile benzerdi (3,119).

Diz OA'sında yaş, cinsiyet, VKİ ve hastalık süresi ile nöropatik ağrı arasınada ilişki olamadığı bildirilmiştir (93,119). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Farklı olarak VKİ ile nöropatik ağrı varlığı arasında pozitif ilişki bulduk.

Çalışmamızda nöropatik ağrı varlığı hastaların disabilite ve yaşam kalitesi ile korele bulundu. Kadınlar ve erkekler ayrı değerlendirildidiğinde kadınlarda WOMAC ve NSP tüm alt parametreleri ağrı ile korele idi. Erkeklerde ise WOMAC tutukluk, NSP emosyonel durum ve sosyal izolasyon, nöropatik ağrı ile ilişkili bulunmadı. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Roubille ve ark.'nın yaptığı çalışmada pain DETECT ile semptom ciddiyeti (VAS ve WOMAC) korele bulundu (93).

Nöropatik ağrı hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler (120). Nöropatik ağrının, diğer kronik ağrılarla karşılaştırıldığında, yaşam kalitesi üzerinde daha fazla olumsuz etki yaptığı bildirilmiştir (121). Nöropatik ağrılı hastalarda, ağrı ile azalmış günlük yaşam aktiviteleri, uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (122). İyi tedavi edilmeyen nöropatik ağrı duygu durum ve uyku bozukluklarına yol açmakta, hastaların iş ve sosyal hayatlarında engellere neden olmakta ve hayat kalitesini düşürmektedir. Bu nedenle toplum sağlığı açısından önemi giderek artmaktadır (123). Biz diz OA'lı hastalarımızın nöropatik ağrı varlığı ile yaşam kalitesi etkilenimini değerlendirdiğimizde, nöropatik ağrısı olanlarda yaşam kalitesinin daha düşük olduğunu bulduk. Gruplara göre değerlendirdiğimizde erkeklerde NSP'nin yorgunluk, ağrı, uyku ve fiziksel fonksiyon skorlarını, kadınlarda ise nöropatik ağrı

skoru ile NSP tüm alt parametre skorlarını korele bulduk. OA ağrısında bulunan nöropatik komponentin, ağrı yoğunluğundaki artış ve yaşam kalitesindeki azalmadan sorumlu olduğu sonucuna vardık.

Yapılan birçok çalışmada, fiziksel faktörlerden çok psikososyal problemlerin subjektif ağrı yakınmalarında belirleyici rolü olduğu belirtilmiştir. Aktif ve çalışan hastaların ağrı şikayetine eğilimi daha az iken, depresif kişilerde, anksiyetesi olanlarda veya şiddetli stres yaşamış olanlarda ağrının daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (124). OA'da psikosoyal faktörler de ağrı yoğunluğunu etkiler (125). Çalışmamızda pain DETECT, NSP'nin emosyonel reaksiyon ve sosyal izolasyon parametreleri ile korele çıkmıştır. Bu da psikososyal faktörlerin ağrı yoğunluğunu etkilediğini bildiren yayınlarla uyumludur.

Bozulmuş uyku kalitesi diz ağrısı, yaş, depresif semptomlar ve radyolojik evre ile ilişkilidir (126). Hawker ve arkadaşları diz ve kalça OA tanılı hastaların %66'sında uykunun bozulduğunu bildirmişler (127). Wicox ve arkadaşları diz OA'nın radyolojik evresinden ziyade artrit varlığının uyku kalitesin bozduğu sonucuna varmışlardır (128). Bizim çalışmamızda da uyku kalitesi ile nöropatik ağrı arasında ilişki bulundu. OA ağrısındaki nöropatik kompnentin uyku kalitesini bozduğu düşünüldü.

Diz osteoartriti disabiliteye neden olarak yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur (129). Yüksek WOMAC skorunun nöropatik komponent ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızda pain DETECT skoru ile WOMAC skorları korele bulunmuştur. Nöropatik ağrının OA'lı hastalarda disabiliteye katkısı olduğu sonucuna varılmıştır.

Biz bu çalışmada, diz osteoartritinde nöropatik ağrı varlığını ve yaşam kalitesine etkisini göstermiş olduk.

OA hastalarındaki nöropatik ağrı için painDETECT kulanılmasının güvenilirliği yeterince araştırılmamış olması ve OA hastaları için geliştilmiş olan modifiye painDETECT anketinin (92) Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin yapılmamış olması nedeniyle kullanamamış olmamız çalışmamızın limitasyonlarıydı.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, 40-80 yaş arası, primer diz OA tanısı alan hastalarda nöropatik ağrı varlığı ve yaşam kalitesine etkisi araştırıldı. Hastalardaki ağrı ve disabilite varlığı VAS ölçeği ve WOMAC anketi ile, nöropatik ağrı varlığı pain DETECT anketi ile, yaşam kalitesi değerlendirmesi de Nottingham Sağlık Profili anketi ile yapıldı.

Nöropatik ağrı varlığı ile VKİ arasında anlamlı korelasyon bulduk. Nöropatik ağrı ile WOMAC (ağrı, sertlik, fiziksel fonksiyon, total) arasında analamlı korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızda nöropatik ağrı ile NSP (total, yorgunluk, ağrı, emosyonel reaksiyon, uyku, sosyal izolasyon, fiziksel fonksiyon) ile bakılan yaşam kalitesi skorları arasında korelasyon bulduk.

Nöropatik ağrı ile yaş, hastalık süresi ve radyolojik evre arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Ağrı, diz OA'da kişilerin engellilik oranlarında artışa neden olan en önemli semptomdur. Diz OA'sındaki ağrı yönetimindeki eksiklik, tedavi planında değişikliğe gidilmesi gerektiğini göstermektedir. Birçok kas-iskelet sistemi veya romatolojik hastalık nöropatik ağrı ile birlikte olabilir veya belirgin nöropatik ağrı komponentine sahiptir. Nöropatik ağrı komponentinin varlığı, hastalarda ağrının yanı sıra değişik derecelerde fiziksel disfonksiyon, uyku bozukluğu, depresyon belirtileri, konsantrasyon bozukluğu ve sosyal izolasyon gibi yaşam kalitesinin kötüleşmesine, iş gücü kaybına ve ekonomik kayıplara neden olur. Nöropatik ağrı varlığının aydınlatılması, mekanizmaya dayalı farmakolojik tedavi seçeneklerinin artmasını sağlayarak, ağrı azalmasına ve yaşam kalitesinin yükselmesini sağlayabilir. Biz bu çalışmayla, diz osteoartritinde nöropatik ağrı varlığını ve yaşam kalitesine etkisini göstermiş olduk. Nöropatik ağrı komponentini taşıyan diz OA hastalarında, uygun tedavi kombinasyon yaklaşımlarıyla, ağrı kontrolü sağlanarak yaşam kalitelerinin arttırılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011;23(5):471-8.

2. Yağız On, A. Osteoartrit: Patofizyoloji. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon 2012; 5(2): 1-5.

3. Ohtori S. et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. Yonsei Med J 2012; 53(4): 801-805.

4. Dimitroulas T. et al. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. Seminars in arthritis and rheumatism 2014; 44(2): 144-154.

5. Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, et al. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. Osteoarthritis Cartilage 2007;15:1093-6.

6. Ivanavicius SP, Ball AD, et al. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. Pain 2007;128:272-82.

7. Altman R, Asch E, Bloch D. The American College Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1986; 29:1039-49.

8. Kellgren JK, Lawrence JS: Radiological assesment of osteoarthritis. Ann Rheum Dis 1957; 15:494-501.

9. Taşkıran F. Kıkırdak yaralanması ve onarımında biyokimyasal belirteçler. Acta Orthop Travmatol Turc 2007; 41(2): 6-12.

10. Ege R. Diz Anatomisi. İç: Ege R, edit. Diz sorunları. 3. basım. Ankara: Bizim Büro basımevi. 1998. s.27-54.

11. Magee DJ. Knee. Orthopedic Physical Assessment. Fourth Edition 2002 ;12: 661-764.

12. Çimen A. Anatomi. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1994 s:400-430.

13. Tandoğan RN. , Alparslan M.: Diz cerrahisi, Haberal Eğitim Vakfı, Ankara 1994; 5-.

14. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. Ankara: Güneş Kitabevi. 1997. s.124-132.

15. Doral MN. et al. Dejeneratif eklem hastalıkları. TOTBİD dergisi, 2007, 6: 56-65.

16. Standring S, Ellis H, Johnson D, Williams A. Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice, chapter 113 (Knee). Elsevier Churchill Livingstone 2006; 1471-505.

17. Çakmak M, Ortopedik Muayene. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 1989. S. 198-216.

18. Esmer, AF, Başarır K, Binnet M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi."TOTBİD Dergisi 2011; 10(1): 38-44.

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

20. Tune N: Romatizmal Hastalıklar. Hacettepe Taş Yayıncõlõk, 3. baskõ, Ankara, 1994.

21. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. Bone 2012;51(2):249-57.

22. Aydın AT. Diz eklemi anatomisi Tandoğan NR, Alpaslan AM. Diz cerrahisi, Ankara: Haberal Eğitim Vakfı, 1999. S.1-9.

23. Yılmaz B.,Demir Y. Ortopedik Rehabilitasyonda Biyomekanik Prensipler. İç: Göksoy T, Şenel K. edit. Ortopedik Rehabilitasyon. İstanbul:İstanbul Tıp Kitabevi, 2016 s.

24. Paul E. Di Cesare, Steven B.Abramson. Çev: Dinçer F. Osteoartrit Patogenezi. Arasıl T. çev. eds. Kelley Romatoloji 7.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006, s. 1493-1513.

25. Cooper C. Osteoarthritis and related disorders (epidemiology). In. Klippel JH, Dieppe PH Eds. Rheumatology. Second Edition. Mosby, London, 1997. S. 8 (2.1-2.8).

26. Atay MB. Osteoartrit. İç: Beyazova M, Kutsal YG, edit. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.2.baskı. Ankara: Güneş tıp kitabevleri 2011, s. 2533-2560.

27. Kaçar C, Gilgil E, Urhan S, Arıkan V. The prevalence of symptomatic knee and distal interphalangeal joint osteoarthritis in the urban population of Antalya, Turkey. Rheumatol İnt 2005; 25:201-204.

28. Kallman DA, Wigley FM, Scott WW: New radiographic grading scales for osteoarthritis of the hand: reliability for determining prevalance and progression. Arthritis Rheum 1989; 32:1584-591.

29. Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. Best practice & research Clinical rheumatology. 2006; 20(1): 3-25.

30. Busija L, Bridgett L, Williams SR, Osborne RH, Buchbinder R, March L, et al. Osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24(6):757-68.

31. Hanna FS, Wluka AE, Bell RJ, Davis SR, Cicuttini FM. Osteoarthritis and the post-menopausal woman: Epidemiological, magnetic resonance imaging, and radiological findings, Semin Arthritis Rheum 2004;34(3):631-6.

32. Reginster JY, Kvasz A, Bruyere O, Henrotin Y: Is there any rationale for prescribing hormone replacement therapy (HRT) to prevent or to treat osteoarthritis Osteoarthr Cartil 2003;11(2):87-91.

33. Spevtor TD. Genetic influences on osteoarthritis in women: A twin study. BMJ 1996;312:940-946.

34. Külcü D.G. Osteoartrit: Risk Faktörleri ve Korunma. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 20120. (5)2 S. 15-20.

35. Zhang Y, Jordan JM. epidemiology of osteoarthrtis. Clin Geriatr MED 2010;26(3):355-69.

36. Sutton A. J, et al. A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. Annals of the rheumatic d. iseases, 2001, 60(8) s. 756-764,

37. Hunter DJ, Niu J, McCree P, et al. Knee alignment does not predict incident osteoarthritis: The Framingham study. Arthritis Rheum 2007; 56(4):1212-8.

38. Golightly YM, Allen KD, Renner JB, Helmick CG,Salazar A, Jordan JM. Relationship of limb lenght inequality with radiographic knee and hip osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2007;15(7):824-9.

39. Cesare Paul E., Steven B. Abramson. Osteoartrit Patogenezi; İç: Dinçer F, edit. Kelley Romatoloji. Ankara: Güneş Kitapevi 2006 s.1493-1513.

40. Lorenz H, Richter W. Oateoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. Progress in Histochemistry and Cytochemistry 2006. 40 s.135-163.

41. Mankin HJ, Brandt KD. Biochemistry and metabolism of articular cartilage in osteoarthritis, in Osteoarthritis: Diagnosis and Medical /Surgical Management, ed. RW Moskowitz, DS Howell, VM Goldberg, et al. WB Saunders , Philadelphia 1992 s.109-54.

42. Muir H. Current and future trends in articular cartilage research and osteoarthritis, in Articular Cartilage and Biochemistry, ed KE Kuettner, R Schleyerbach, VC Hascall. Raven Pres, New York. 1986, 423-40.

43. Pelletier JM: Pathophysiology of osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 1998;6:374-376.

44. Xie DL, Huı F, Meyers R, Homanberg GA. Cartilage chondrolysis by fibronectin fragments is associated with release of several proteinases: Stromelysin plays a major role in chondrolysis. Arch Biochem Biophys 1994; 311: 205-212.

45. Tetlow LC, Adlam DJ,Wooley DE: Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarhtritic cartilage: Associations with degenerative changes. Arthritis Rheum 2001, 44(3): 585-94.

46. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 2010; 6(11): 625-35.

47. Chapple CM, Nicholson H, Baxter GD, Abbott JH. Patient characteristics that predict progression of knee osteoarthritis: a systematic rewiew of prognostic studies. Arthritis Care Res 2011;63(8):1115-25.

48. Çapacı, K. Osteoartrit: Klinik Bulgular. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2012;(5).2 : 28-34.

49. Köseoğlu HK, Özdemir BÖ. Osteoartritte radyolojik değerlendirme. RAED Dergisi 2011; 3(3-4):43-8.

50. Guermazi A, Roemer FW, Hayashi D. İmaging of osteoarthritis: update from a radiological perspective. Curr Opin Rheumatol 2011;23(5):484-91.

51. Guermazi A, Zaim S, Taouli B, Miaux Y, Genant HG. MR findings in knee osteoarthritis. Eur Radiol 2003; 13(6):1370-86.

52. Tıkız, C. Osteoartrit: Laboratuvar Bulguları."Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2012; (5).2: 52-57.

53. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR. Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with nonsteroidal antiinflammatory drug treatment. Arthritis Care Res 1996;9:292-301.

54. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM: Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in woman. Ann Intern Med 1992; 116 (7):535-9.

55. Cushnaghan J, McCarthy C, Dieppe P: Taping the patella medially: A new treatment for osteoarthritis of the knee joint? BMJ 1994; 308:753-5.

56. Deyle GD, Allison SC, Matekel RL: Physical therapy treatment effectiveness for osteoarthritis of the knee. A randomized comparison of supervised clinical exercise and manual therapy procedures versus a home exercise program. Phys Ther 2005;85(12):1301-17.

57. Taşçıoğlu, F. Osteoartrit Tedavisi: Farmakolojik Ajanlar. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2012;5(2): 58-65.

58. Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Frayssinet H. Efficacy and safety of naproxcinoid in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. Semin Arthritis Rheum 2011;44(7):285-97.

59. Simon, LS., et al. Efficacy and safety of topikal diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. Pain 2009;143(3): 238-45.

60. Barthel HR, Axford-Gatley RA. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis. Postgrad Med 2010;122(6):98-106.

61. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. Drugs 2011;71(10):1259-79.

62. Block JA, Oegema TR, Sandy JD. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach ?. Osteoarthritis Cartilage 2010;18(2):5-11.

63. Hochberg MC. Structure-modifying effects of condroidin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. Osteoarthritis Cartilage 2010;18:28-31.

64. Pavelka, K., et al. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatme. nt period. Arthritis&Rheumatology, 56(12), 4055-4064. : s.n.

65. Snijders GF, Van Ende CH, Broeder AA, et al. The effects of doxycycline on reducing symtomps in knee osteoarthritis: results from a triple blinded randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2011; 70(7): 1191-6.

66. ChappelL, A.S., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. Pain Practice, 2011; 11(1): 33-41.

67. Akyüz G. Osteoartritte ağrı patogenezi. İç.Sarıdoğan M. edit. Tanıdan Tedaviye Osteoartrit. Ankara:Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. s. 81-87.

68. Erdine S: Ağrı mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım. İç: Erdine S. edit. Ağrı. 3.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. s. 37-49.

69. Bockenek W L, Stewart P J B. Pain in Patients with Spinal Cord Injury. In: Kırshblum S, Campagnolo D L, Delisa J A. edit. Spinal Cord Medicine.2002:389-408.

70. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. Curr opin rheumatol. 2005;17:624-28.

71. Hill et al. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. The Journal of rheumatology, 2001, 28(6): 1330-1337.

72. Saari, P.,et al. Fall-related injuries among initially 75-and 80-year old people during a 10-year follow-up. Archives of gerontology and geriatrics, 2007;45(2): 207-215.

73. Baron, R., et al. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. The Lancet Neurology. 2010; 9(8):807-819.

74. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. Türk Fiz Tip Rehab Derg 2005; 51:1-5.

75. Baykal T, Şenel K. Nöropatik Ağrı ve Tedavisi. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2011;4(3): 55-62.

76. Scholz, J., & Woolf, C. J. (2007). The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. Nature neuroscience, 10(11).

77. Van Middelkoop, Marienke, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. European Spine Journal 2011;20(1):19-39.

78. Altan L, et al. Kronik Ağrı Tanımı ve Epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2017;10(3): 229-233.

79. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. Diabet Med 2004;21:976-82.

80. Perrot, Serge. Osteoarthritis pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2015;29(1): 90-97.

81. French HP, et al. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2017;47 (1): 1-8.

82. Moreton, BJ., et al. Pain Phenotype in Patients With Knee Osteoarthritis:Classification and Measurement Properties of painDETECT and Self-Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scale in a Cross-Sectional Study.Arthritis care &. research. 2015;67(4):519-528. : s.n.

83. Thakur, M. et al. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. Nature Reviews Rheumatology 2014;10(6): 374.

84. Fingleton, C., et al. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis and cartilage 2015;23(7):1043-1056.

85. Zhang, RX. et al.Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. Osteoarthritis and cartilage 2013;21(9):1308-1315.

86. Trouvin, AP. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. Joint Bone Spine 2017.

87. Ohtori, S. et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis."Yonsei medical journal 2013;54(5): 1253-1258.

88. Schaible, HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. Current rheumatology reports 2012;14(6): 549-556.

89. Hochman, J R. et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage 2013;21(9): 1236-1242.

90. Neogi, T. et al. Central sensitization in knee OA: preliminary results from the MOST study. Osteoarthritis and Cartilage 2010;18 (2):34.

91. Wylde, V. et al. Somatosensory abnormalities in knee OA. Rheumatology 2011; 51(3): 535-543.

92. Hochman, J R. et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthritis and Cartilage 2011;19(6): 647-654.

93. Roubille, Camille, et al. "The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study." Arthritis research & therapy 16.6 (2014): 507.

94. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: visual analog scale for pain (VAS pain), numeric rating scale for pain (NRS pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale. (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 240-52. : s.n.

95. Tüzün EH, Eker L, Aytar A, et al: Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. Osteoarthritis and Cartilage 2005; 13: 28-33.

96. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish Version of the painDETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. Pain Med. 2013 Aug 7. .

97. Küçükdeveci AA., Kutlay Ş., Gürsel Y. ve ark. Adaptation of Nottingham Health Profile for use in Turkey. The 8th World Congress of the International Rehabilitation Medicine Association, Abstract Book. Kyoto,1997. s.373.

98. Birmingham TB, et al. Knee bracing for medial compartment osteoarthritis: Effects on proprioception and postural control. Rheumatology 2001; 40: 285-289.

99. Gümüş, K. Osteoartritli Bireylerin Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi. 2014; 20(3).

100. GölGe, Umut Hatay, et al. Investigation of knee pain in osteoarthritic and neuropathic pain awareness. Acta Orthop Belg 2015;81(4): 639-646.

101. Hochman, Jacqueline R., et al. The nerve of osteoarthritis pain. Arthritis care & research2010; 62(7): 1019-1023.

102. Frakes, E. P.,et al. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized,

double-blind, placebo-controlled trial.Current medical research and opinion 2011;27(12):2361-2372.

103. Hochberg, Marc C., et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. The Journal of rheumatology 2012;39(2): 352-358.

104. Felson, D. T., & Zhang, Y. (1998). An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. Arthritis & Rheumatology, 41(8), 1343-1355.

105. Kucukdeveci, AA. Functional assessment measures in osteoarthritis.Turkish journal of geriatrics-Türk Geriatri Dergisi 2011; 14: 37-44.

106. Yildiz, Necmettin, et al. Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in knee osteoarthritis: correlation with clinical variables and self-reported disability. Rheumatology international 2010;30(12):1595-1600.

107. Salaffi, Fausto, et al. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: a comparison with matched healthy controls.Aging clinical and experimental research 2005;17(4): 255-263.

108. Alkan, Berat Meryem, et al. Quality of life and self-reported disability in patients with knee osteoarthritis. Modern rheumatology 2014;24(1): 166-171.

109. Aksekili, Mehmet Atıf Erol, et al. Quality of Life in Knee Osteoarthritis; Correlation with Clinical Measures and the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score. Acta Med Anatol 2016;4(1): 1-7.

110. Kim, Inje, et al. Tibiofemoral osteoarthritis affects quality of life and function in elderly Koreans, with women more adversely affected than men. BMC musculoskeletal disorders 2010;11(1):129.

111. Srikanth, Velandai K., et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis.Osteoarthritis and cartilage 2005;13(9):769-781.

112. Paradowski, Przemyslaw T., et al. Knee complaints vary with age and gender in the adult population. Population-based reference data for the Knee injury and

Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). BMC musculoskeletal disorders 2006;7(1): 38.

113. Van Baar ME, Dekker J, Lemmens JA, Oostendorp RA, Bijlsma JW. Pain and disability in patients with osteoarthritis of hip or knee: the relationship with articular, kinesiological, and psychological characteristics.J Rheumatol. 1998;25(1):125-33 .

114. Barker, Karen, et al. Association between radiographic joint space narrowing, function, pain and muscle power in severe osteoarthritis of the knee. Clinical rehabilitation 2004;18(7): 793-800.

115. Szebenyi, Béla, et al. "Associations between pain, function, and radiographic features in osteoarthritis of the knee." Arthritis & Rheumatology 54.1 (2006): 230-235.

116. Bedson, John, and Peter R. Croft. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. BMC musculoskeletal disorders 2008;9(1): 116.

117. Ozcakir, Suheda, et al. Relationship between radiological severity and clinical and psychological factors in knee osteoarthritis. Clinical rheumatology 2011;30(12): 1521-1526.

118. Hawker, G. A., et al. Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis–an OARSI/OMERACT initiative.Osteoarthritis and Cartilage 2008;16(4): 415-422.

119. Valdes, Ana M., et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. Seminars in arthritis and rheumatism. 2014; 43(5): 588-592.

120. Acar, Betul, et al. Validity and Reliability of Turkish Translation of Neuropathic Pain Impact on Quality-of-Life (NePIQoL) Questionnaire. Pain Practice 2016;16(7) : 850-855.

121. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. J Pain 2007;23:143-49.

122. Gustorff B, Dorner T, Lıkar R, Grısold W, Lawrence K, Schwarz F, Reider A:Prevalance of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey.Acta Anaesthesiologica Scandınavıca 2008;52:132-136.

123. Ölmez, Neşe. Nöropatik Ağrıda Prognoz. Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics 2012;5(1): 86-90.

124. Kirshblum S. Spinal kord hasarı rehabilitasyonu. Erhan B. Bardak AN. çev.eds. FizikselTıp ve Rehabilitasyon. 4. baskı. Ankara: Güneş tıp kitabevi. 2007. s. 1715-1751.

125. Duarte, RV. et al. Osteoarthritis pain has a significant neuropathic component: an exploratory in vivo patient model. Rheumatology international 2014;34(3): 315-320.

126. Sarıyıldız, Mustafa Akif, et al. Association of the sleep quality with pain, radiological damage, functional status and depressive symptoms in patients with knee osteoarthritis. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2013;4(2): 189-194.

127. Hawker, G. A., et al. Osteoarthritis year 2010 in review: non-pharmacologic therapy. Osteoarthritis and Cartilage 2011; 19(4) : 366-374.

128. Wilcox, Sara, et al. Factors related to sleep disturbance in older adults experiencing knee pain or knee pain with radiographic evidence of knee osteoarthritis. Journal of the American Geriatrics Society 2000;48(10): 1241-1251.

129. Gupta, Sanjay, et al. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. Rheumatology 2005;44(12):1531-1537.