



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ BİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE RADYOLOJİK EVRELEMENİN NÖROPATİK
AĞRI VE SANTRAL SENSİTİZASYON İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Gizem GÜMÜRDÜ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay KOCA**

KAHRAMANMARAŞ 2019



T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ BİLİM DALI**

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE RADYOLOJİK EVRELEMENİN NÖROPATİK
AĞRI VE SANTRAL SENSİTİZASYON İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gizem GÜMÜRDÜ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay KOCA




KAHRAMANMARAŞ 2019

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Ary. Gör. Dr. Gizem GÖMÜRDÜ tarafından hazırlanan "Diz Osteoartritinde Radyolojik Evrelemenin Nöropatik Ağrı ve Santral Sensitizasyon İle İlişkisi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay KOCA
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 03.03/2019 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:	Uzmanlık Alanı	İmza:
Başkan Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay KOCA	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
Üye Dr. Öğr. Üyesi Burhan Fatih KOÇYİĞİT	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
Üye Prof. Dr. Savaş GÜRİSOY	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih : 03 / 03 / 2019

Prof. Dr. Kamile GÜL
Dekan V.
Dekan

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da referanslar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Gizem GÜMÜRDÜ



TEŞEKKÜR

Tezin çalışılması ve yazımı sırasında her tŒrlŒ desteği veren tez danıŐmanım Sayın Dr Öğr. Üyesi Tuba TŒlay Koca'ya, uzmanlık eğitimim sŒresince bilgi ve deneyimlerini paylaŐan başta Ana Bilim Dalı BaŐkanımız Sayın Prof. Dr. Vedat Nacitarhan olmak Œzere tŒm hocalarıma, eğitim sŒrecini beraber geçirdiğimiz Dr. Mehmet Emre Kurtgil ve tŒm asistan arkadaŐlarıma, desteği ile hep yanımda olan aileme teŐekkŒrlerimi sunarım.

Dr. Gizem GŒMŒRDŒ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VIII
TABLolar DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİZİN ANATOMİSİ.....	3
2.1.1. Kemik Yapılar.....	3
2.1.2. Eklem Kapsülü.....	4
2.1.3. Sinoviyal Membran.....	4
2.1.4. Ligamentler.....	5
2.1.5. Menisküsler.....	6
2.1.6. Bursalar.....	6
2.1.7. Kaslar ve tendonlar.....	6
2.1.8. Arterleri	8
2.1.9. Sinirleri	8
2.1.10. Hareketleri	8
2.2. OSTEOARTRİT	8
2.2.1. OSTEOARTRİT RİSK FAKTÖRLERİ.....	9
2.2.2. FİZYOPATOLOJİ	12
2.2.3. TANI.....	14
2.2.4. KLİNİK	15
2.2.5. Laboratuvar.....	17
2.2.6. Radyolojik Bulgular	18
2.2.7. TEDAVİ	19
2.2.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi	19
2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi	20
2.2.7.3. CERRAHİ.....	22

2.2.8 OSTEOARTRİTTE AĞRI	25
2.3. AĞRI ÇEŞİTLERİ	25
2.4. AĞRI YOLAKLARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ.....	26
2.5. PERİFERİK AĞRI MEKANİZMALARI	29
2.5.1. Duyusal Nöronların Heterojenitesi.....	29
2.5.1.1. Boyuta Göre Değerlendirme.....	30
2.5.1.2. Duyusal Nöronların Nörokimyasal Sınıflaması.....	31
2.5.1.3. Büyüme Faktörlerine Göre Sınıflandırma	31
2.5.2. Periferik Reseptörlerin Özellikleri	32
2.5.2.1. Mekanoreseptörler.....	32
2.5.2.5. Kutanoz Nosiseptörler.....	32
2.5.2.3. C-Lifli Mekano-Isı-Duyarlı Nosiseptörler (CMH)	33
2.5.2.4. A-Lifli Mekano-Isı-Duyarlı Nosiseptörler (AMH).....	33
2.5.2.5. Derin Doku Nosiseptörleri.....	33
2.5.3. Travma-Yaralanmayla İndüklenen ya da İnflamatuar Ağrının Periferik Mekanizmaları	34
2.5.3.1. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu: İnflamasyon.....	35
2.5.3.2. Nosiseptörlerin Kimyasal Duyarlılığı	36
2.5.3.3. Nosiseptörlerin Direkt Aktivasyonu	37
2.5.3.4. Nosiseptörlerin İndirekt Aktivasyonu	39
2.5.3.5. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu: Sinir Hasarı	39
2.5.3.6. Hedeflerin Düzenlenmesi	41
2.6. SANTRAL MEKANİZMALAR	42
2.6.1. Ağrı Süreçlerinin Spinal Kord Düzeyinde Modülasyonu	42
2.6.2. Santral Sensitizasyon.....	43
2.6.3. Omurilikteki DH İçindeki İnhibitör Mekanizmalar	43
2.6.4. Spinal Kordda Segmental Düzeyde İnhibisyon ve Diffüz Ağrılı İnhibisyon Kontrolü	44
2.6.5. Ağrının Supraspinal Modülasyonu.....	44
2.6.6. Yüksek Bilişsel İşleme ve “Ağrı Matriksi”	45
2.6.7. Cinsiyet ve Ağrı Algılaması	46
2.6.8. Dikkat ve Duygulanmanın Ağrı Üzerine Etkisi.....	47
2.6.9. Temel Mesajlar	47
2.7. AKUT AĞRI.....	48

2.7.1 Fیزیopatoloji	48
2.7.2. Transdüksiyon.....	49
2.7.3. Transmisyon.....	51
2.7.4. Periferik Mekanizmalar	51
2.7.5. Supraspinal Mekanizmalar	52
2.7.6. Transmisyonun Nörokimyası.....	52
2.7.7. Modülasyon	56
2.7.8. Nosisepsiyonun Spinal Modülasyonu	56
2.7.9. Nosisepsiyonun supraspinal modülasyonu	57
2.7.10. Ağrı Matrisi.....	57
2.7.11. Somatik ve Visseral Ağrı.....	58
2.8. KRONİK AĞRI	60
2.8.1. Kronik Ağrının Tanımı.....	60
2.8.2. Nöropatik Ağrı	61
2.8.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	64
2.8.4. Nöropatik Ağrı ve Diabetes Mellitus	65
2.8.5. Spinal Dorsal Boynuzun Organizasyonu.....	66
2.8.6. İyon Kanalı Değişiklikleri	67
2.8.7. İnhibitör Modülasyon Değişiklikleri.....	68
2.8.8. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları	68
2.8.9. Osteoartrit ve Nöropatik Ağrı.....	71
2.8.10. Teşhis, Tarama Ve Önleme	74
2.8.11. Sinir hasarı için doğrulayıcı testler.....	74
2.8.11.1. Duyusal belirtilerin yatakbaşında değerlendirilmesi.....	74
2.8.11.2. Kantitatif duyuşal test.....	75
2.8.11.3. Nörofizyolojik Teknikler.....	75
2.8.11.4. Cilt biyopsisi	76
2.8.11.5. Kornea Konfokal Mikroskopu	76
2.8.12. Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	76
2.8.12.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.....	77
2.8.12.2. Bilişsel-Davranışsal Tedavi	77
2.8.12.3. Girişimsel Tedavi Modaliteleri	77
2.8.12.4. Periferik Sinir Blokları	78
2.8.12.5. Kimyasal ve Fiziksel Nörolizis	78

2.8.12.6. Santral Nöroaksiyal Farmakolojik Tedavi.....	78
2.8.12.7. Spinal Cerrahi Teknikleri	79
2.8.12.8. Medikal Tedavi	79
2.8.12.9. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Fizik Tedavi.....	81
2.9. KRONİK AĞRIDA NÖRAL MODİFİKASYONLAR	81
2.9.1. Periferal Sensitizasyon	81
2.9.2. Santral Sensitizasyon.....	82
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	87
3.1. Çalışmanın Şekli	87
3.2. Katılımcılar	87
3.3. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme	87
3.4. Kellgren- Lawrence Skalası.....	87
3.5. Vizuel Analog Skala (VAS)	88
3.6. The Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	88
3.7. Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)	88
3.8. Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE).....	89
3.9. Kinesiophobia için Tampa Skalası (TKS)	89
4. İSTATİSTİK	90
5. BULGULAR.....	91
6. TARTIŞMA	99
7. Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	106
8. Sonuç	107
9. KAYNAKÇA.....	108
.....	110
EKLER	117

**DİZ OSTEOARTRİTİNDE RADYOLOJİK EVRELEMENİN NÖROPATİK
AĞRI VE SANTRAL SENSİTİZASYON İLE İLİŞKİSİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Gizem GÜMÜRDÜ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Osteoartrit (OA), en sık görülen eklem hastalığıdır ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal performansını önemli ölçüde bozan bir morbidite nedenidir. Kronik romatizmal pek çok hastalıkta uzun dönemde ağrının kronisite göstermesi hastalık kontrol altına alındığı dönemlerde bile ağrının devam etmesi bize altta yatan başka mekanizmaları düşündürmektedir. Nöropatik ağrı, santral sensitizasyon (SS) ve sendromları kronik romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir. Bu çalışmadaki amacımız diz OA olan hastalarda nöropatik ağrı ve SS varlığını araştırmak ve bunun hastalık şiddeti ve radyolojik evre ile ilişkisini göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma prospektif tanımlayıcı olan planlandı. Çalışmaya Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 79 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) kaydedildi. Osteoartrit radyolojik evrelemesi için Kellgren Lawrance (KL) evreleme sistemi, ağrı varlığı Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Artrit İndex (WOMAC), nöropatik ağrı varlığı Nöropatik Semptom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi (S-LANSS) ve santral sensitizasyon Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE) ile değerlendirildi.

Bulgular: Katılımcıların (N=79) 44'ünde (%55.7) nöropatik ağrı, 67'sinde (%84.8) santral sensitizasyon gözlemlendi. Katılan 79 hastanın 70'i kadın (%88.6), 9'u (%11.4) erkek cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 56.45±7.07 yıl ve VKİ 32.83±5.54 kg/m² idi. Kellgren Lawrence evrelemesine göre evre-1 hasta sayısı 1 (%1.3), evre-2 hasta sayısı 25 (%31.6), evre-3 hasta sayısı 40 (%50.6), evre-4 hasta sayısı 13 (%16.5) bulunmuştur.

Grubu KL evresine göre; KL ileri (evre 3-4) ve düşük (evre 1-2) evre olarak sınıfladığımızda ileri evre olan grup daha ileri yaşta idi (P=0.00). VKİ'leri benzerdi (P=0.56). S-LANSS skorları her iki grupta da benzer idi (P=0.17). WOMAC skorları KL evreleri yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti (P=0.01).

Nöropatik ağrı tanısı konan hastalarda WOMAC (P=0.00) ve SSE skoru (P=0.00) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tüm grupta S_LANNSS skoru; WOMAC (rho=0.348; P=0.002) ve SSE skoru (rho=0.483; P=0.000) ile pozitif korele idi. SSE skor WOMAC (rho=0.417; P=0.000) ve TKS (rho=0.277; P=0.014) ile pozitif korele idi.

Sonuç: Diz OA olan hastalarda nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon radyolojik evre ve hastalık şiddeti ile korele olarak sıklıkla hastalara eşlik etmektedir. Bu hastalarda nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon varlığı yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle hastalığın takibinde nöropatik ağrı ve santral sensitizasyonun göz önüne alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: osteoartrit, santral sensitizasyon, nöropatik ağrı, kronik ağrı

Sayfa Sayısı: 124

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay KOCA

**RELATIONSHIP OF RADIOLOGICAL STAGING IN NEUROPATHIC PAIN
AND CENTRAL SENSITIZATION IN KNEE OSTEOARTHRITIS**

(Specialization Thesis)

Dr. Gizem GÜMÜRDÜ

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

2019

ABSTRACT

Background and Aim: Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and is a cause of morbidity which significantly impairs the person's daily activities and social performance. In chronic rheumatic diseases, the long-term pain chronicity and the continuation of the pain even in the period when the disease is controlled is suggestive of other underlying mechanisms. Neuropathic pain, central sensitization (CS) and syndromes are frequently associated with chronic rheumatic diseases. The aim of this study was to investigate the presence of neuropathic pain and CS in patients with knee OA and to demonstrate its relationship with disease severity and radiological stage.

Materials and Methods: The study was planned as a prospective descriptive. The study included 79 patients who were admitted to the Faculty of Medicine, Hospital of Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic. Age, gender, body mass index (BMI) of the patients were recorded. Kellgren Lawrance (KL) staging system was used for osteoarthritis staging, presence of pain was evaluated by Western Ontario and McMaster University Arthritis Index (WOMAC), presence of neuropathic pain with Self-Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) and central sensitization with Central Sensitization Inventory (CSE).

Results: Neuropathic pain was observed in 44 (55.7%) of the participants and central sensitization was observed in 67 (84.8%) of the participants. Of the 79 patients, 70 were female (88.6%) and 9 (11.4%) were male. The mean age of the patients was 56.45 ± 7.07 years and the BMI was 32.83 ± 5.54 kg / m². According to the Kellgren Lawrence staging, 1 (1.3%) of the stage-1 patients, 25 (31.6%) of the stage-2 patients, 40 (50.6%) of the stage-3 patients, and 13 (16.5%) of the stage-4 patients were found. According to

KL stage; when we classified KL as advanced (stage 3-4) and low (stage 1-2) stage, the advanced stage group was at an older age ($P = 0.00$). BMI was similar ($P = 0.56$). S-LANSS scores were similar in both groups ($P = 0.17$). WOMAC scores were significantly higher in patients with higher KL stages ($P = 0.01$). WOMAC ($P = 0.00$) and CSE score ($P = 0.00$) were significantly higher in patients with neuropathic pain. In the whole group, S_LANSS score; WOMAC ($\rho = 0.348$; $P = 0.002$) and CSE score ($\rho = 0.483$; $P = 0.000$) were positively correlated. The CSE score was positively correlated with WOMAC ($\rho = 0.417$; $P = 0.000$) and TKS ($\rho = 0.277$; $P = 0.014$).

WOMAC ($P = 0.00$) and SSE score ($P = 0.00$) were significantly higher in patients with neuropathic pain. According to CL stage; The patients with advanced stage of KL (stage 3-4) and low (stage 1-2) were in advanced age group ($P = 0.00$). BMI was similar ($P = 0.56$). S-LANSS scores were similar in both groups ($P = 0.17$). WOMAC scores were significantly higher in patients with higher KL stages ($P = 0.01$). In this group, S-LANSS; WOMAC ($\rho = 0.348$; $P = 0.002$) (Figure 2) was positively correlated with SSE score ($\rho = 0.483$; $P = 0.000$). The SSE score was positively correlated with WOMAC ($\rho = 0.417$; $P = 0.000$), TKS ($\rho = 0.277$; $P = 0.014$). TSS and WOMAC ($\rho = 0.378$; $P = 0.001$) were positively correlated (Table 9). The S LANSS and WOMAC scores were found to be higher in women compared to the KL stage when we divided the group into two groups. SSE score ($P = 0.00$) and BMI ($P = 0.02$) were significantly higher in women.

Conclusion: Neuropathic pain and CS are frequently associated with radiological stage and disease severity in patients with knee OA. The presence of neuropathic pain and CS in these patients adversely affects quality of life. For this reason, neuropathic pain and central sensitization should be considered in the follow-up of the disease.

Keywords: osteoarthritis, central sensitization, neuropathic pain, chronic pain

Page Number: 124

Advisor: Assist. Prof. Dr. Tuba Tülay KOCA

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1: Reseptör tipleri.....	30
Tablo-2 Nöropatik Ağrı Tedavisinde Girişimsel Tedavi Yöntemleri.	77
Tablo-3:Kellgren Lawrance Evrelemesine Göre Hasta Sayı ve Yüzdeleri	91
Tablo-4: Santral Sensitizasyon Sendromları Veri Dağılımı	92
Tablo-5: Çalışma Parametrelerinin Cinsiyetlere Göre Karşılaştırılması.....	93
Tablo-6: Nöropatik Ağrı Varlığının Diz OA ve Santral Sensitizasyon ile İlişkisi	94
Tablo-7: Diz Osteoartriti Radyolojik Evresine Göre Parametrelerin Karşılaştırılması ..	95
Tablo-8: Parametrelerin Santral Sensitizasyon Varlığına Göre Karşılaştırılması	96
Tablo 9: Korelasyon analizi.....	96



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 : DizEkleminin Sagital Kesiti. ACL, Ön Çapraz Bağ; PCL, Arka Çapraz Bağ ...8	
Şekil-2: Zayıf kemikten kaynaklanan osteoartritte19	
Şekil-3: 2012 Amerikan Romatoloji Derneği önerilerine dayanarak semptomatik alt ekstremitte osteoartritinin.....24	
Şekil-4: WOMAC ve Nöropatik Ağrı İlişkisi.....97	
Şekil-4: WOMAC ve Nöropatik Ağrı İlişkisi.....98	
Şekil-5: WOMAC skoru ve SS ilişkisi.....98	



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatizma Derneği
AMPA	: Alfa amino 3 hidroksi metil 4 izoksazolepropionik asit
ATF 3	: Activating Transcription Factor 3
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
DIF	: Distal interfalangingial
DM	: Diabetes Mellitus
DN4	: Douleur Neuropathique 4 questions
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
EMG	: Elektromiyografi
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
GABA	: Gama amino bütirik asit
IASP	: Uluslararası ağrı çalışma grubu
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL-1	: İnterlökin 1
IL-1b	: İnterlökin 1 beta
IL-6	: İnterlökin 6
KL	: Kellgren Lawrance Sınıflaması
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 interfalngial
SS	: Santral sensitizasyon
SNSRI	: Selektif noradrenelin-serotonin geri alım inhibitörleri
SOAİİ	: Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar
SP	: Substance P
TAD	: Trisiklik antidepresanlar
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TNF	: Tümör nekroz faktör
TRPV	: Transient receptor potential vanilloid
VAS	: Vizüel analog ağrı skalası
VKI	: Vücut kitle indeksi
WOMAC	: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoartrit (OA), en sık görülen eklem hastalığıdır ve kişinin günlük yaşam aktivitelerini ve sosyal performansını önemli ölçüde bozan bir morbidite nedenidir (1). Kronik romatizmal pekçok hastalıkta uzun dönemde ağrının kronisite göstermesi hastalık kontrol altına alındığı dönemlerde bile ağrının devam etmesi bize altta yatan başka mekanizmaları düşündürmektedir. Nöropatik ağrı, santral sensitizasyon ve sendromları kronik romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir. Ağrı en sık görülen semptomdur (2). OA'de ağrının modülasyonunu etkileyen pek çok faktör vardır. Henüz tedavisi olmayan multifaktöriyel ve progresif bir hastalıktır. Hastalığın klinik takibinde kullanılacak ölçekler, OA'nın uzun, asemptomatik, yavaş ilerleyen özellikleri ve klinik görüntüleme uyumsuzluğu nedeniyle sınırlı değerdedir (3), (4).

Osteoartrit (OA) en sık görülen ağrılı durumlardan birini temsil eder. Ağrı hem periferik hem de merkezi nörolojik mekanizmaları içeren ana OA semptomudur. OA ağrısı, sinovyum, periosteum kemiği ve tendonlarda bulunan, ancak kıkırdakta bulunmayan serbest aksonal uçlardan başlar. Nosiseptif mesaj, sadece nöromedyatörleri ve nöronal büyüme faktörü (NGF) gibi düzenleyici faktörleri değil aynı zamanda ağrı yollarının merkezi modifikasyonlarını içerir. OA ağrısı, nosiseptif ve nöropatik mekanizmaların hem yerel hem de merkezi seviyelerde yer aldığı karma bir olgudur (5).

Hem klinik hem de deneysel çalışmalar, eklem nosiseptörlerinde belirgin değişiklikler ve omurilik, beyin sapı ve talamokortikal sistemde nosiseptif işlem değişikliklerini içeren, OA sırasında ağrı yollarının sensitizasyonu ve nöropatik ağrı bileşenleri kanıtlarla gösterilmiştir (6). OA'nın kronikleşmesi ve yaşlanma nedeniyle ağrı algılaması da değişebilir. Bunun sonucunda santral sensitizasyon ve nöropatik ağrı bileşeni tabloya eklenebilir (7).

Hayvan çalışmalarında, intraartiküler yapıları innerve eden periferik sinirlerdeki nöropati ve spinal korddaki nöroimmün hücrelerde morfolojik ve proliferatif değişiklikler bulunmuştur (8). Diz replasman cerrahisi sırasında alınan örneklerde, kıkırdakta vasküler kanallar ile birlikte sempatik ve duysal lifer, subkondral bölgede ve osteofitteki kemik iliğinde perivasküler ve serbest sinir uçları saptanmıştır (9). Diğer bir çalışmada, sinoviti olan diz örneklerinde sinovyal yüzey innervasyonunun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Bu bulgular; OA'da intraartiküler somatosensoryel

yapılarda plastisite geliştiğini göstermektedir (10). Nöropatik ağrı bileşeninin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli şikayet olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır (11).

OA'de nöropatik ağrının rolüne dair az sayıda literatür bilgisi olmakla birlikte santral sensitizasyon ile ilgili veri azdır. Nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon bileşenlerinin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli şikayet olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır. Bu çalışmadaki amacımız kronik diz OA tanılı hastalarda nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon varlığını ve radyolojik evreleme ile ilişkisini ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİZİN ANATOMİSİ

2.1.1. Kemik Yapılar

Diz eklemi vücuttaki en büyük eklemdir. Konveks artiküler yüzey iki kondilli olması sebebiyle art. bicondylaris grubuna benzemektedir. Gerçek art. bicondylariste iki eklem kapsülü vardır. Diz ekleminde tek eklem kapsülü olmasına rağmen ginglymus grubuna benzer hareketleri yapabilmektedir. Ginglymus tipi eklemlerde transvers yönde tek eksen vardır ve bu eksen etrafında fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yapılır fakat diz ekleminde en az 30 derecelik fleksiyondan sonra bir miktar da rotasyon hareketi görülür. Bu özelliğiyle diğer ginglymus grubu eklemlerden ayrılır. Bu özellik konveks artiküler yüzeyin iki kondilli olmasından kaynaklanır (12). Dizin stabilitesi kemik anatomisi, dört ana ligament (ön ve arka çapraz ile medial ve lateral kollateral ligamentler) medial ve lateral menisküs ile eklem içi statik ve dinamik stabilite sağlayan birleşik kas sistemi ile sağlanır (13).

Distal femur: Femurun distal ucu, daha büyük medial femoral kondil ve daha küçük, daha yuvarlak lateral femoral kondil ile asimetrik bir bicondiler şekle sahiptir. Patella, femurun distal ucunda bulunan troklea oluk ile eklemlenir ve bu bölgenin uzantısı, ön çapraz bağın (ACL, posterolateral) ve arka çapraz bağın (PCL, anteromedial) bağının femoral orjinlerini içeren interkondiler çentiği oluşturur (13).

Proksimal tibial plato: Medial ve lateral tibiofemoral kompartmanlar, femurun distal ucunun, lateral tibial platonun konveks artiküler yüzeyi ve medial tibial platonun konkav yüzeyi ile eklemlenmesi ile oluşur. Medial kondil medial femur kondilinin yerleştirilmesi için anteroposterior düzlemde konkav ve uzundur(13).

Patella: Patellofemoral eklem, troklea ve patellanın eklemlenmesi ile oluşur. Patella vücuttaki en büyük sesamoid kemiktir ve dizin 30 dereceden fazla fleksiyonunda trokleaya geçer. Diz ekstansiyonunda quadriceps kası için uygun olan kaldıraç kolunu artırır, böylece bu kompartman boyunca büyük kuvvetin oluşmasını sağlar. Bu yüksek yükleri barındırmak için patellar eklem kıkırdağı, vücuttaki diğer eklem kıkırdaklarından daha kalın, 7 mm derinliğe kadar ulaşacak şekilde adapte olmuştur(13). Bu eklemden kıkırdak lezyonları sık olmakla birlikte ve anterior diz ağrısının en önemli nedenlerinden biridir. Patella ve femur'un anatomik özellikleri ve birbirleriyle uyumu, diz fleksiyon ve ekstansiyonunda oldukça önemlidir. Patella ve

femur'daki anatomik bozukluklar ve bu iki kemik arasındaki uyumun bozulması patellofemoral eklem üzerindeki yükün düzensiz dağılmasına ve eklem kıkırdağının hasarına yol açabilir. Patella yerleşim yeri sebebiyle kuadriceps femoris (quadriceps femoris) kasına mekanik destek sağlayarak kasın insersiyon açısını artırır ve ekstansiyon hareketinin çok daha etkin olmasını sağlar. Bu kas aynı zamanda içerisinde gelişen patella'nın dinamik stabilizasyonunda da çok önemli göreve sahiptir (14).

Patella quadriceps tendonu ve patellar tendon ile beraber ekstansör mekanizmayı oluşturur. Q açısı, spina iliaca anterior superiorundan patellanın merkezine çizilen bir çizgi ve patellanın merkezinden tibial tüberkül üzerine çizilen başka bir çizgi ile belirlenir. Normal bir dizde Q açısı erkeklerde yaklaşık 13 derece, kadınlarda ise 18 derecedir ve 20 dereceyi aşan bir açı anormaldir. Yüksek bir Q açısı patellayı laterale çekme eğilimindeki dengesiz bir kuvvet vektörünü yansıtır (13).

2.1.2. Eklem Kapsülü

Fibröz tabakası kompleks yapıda olup, ince ama kuvvetli liflerden oluşur ve bazı tendon ve bağların yapısına katılarak daha da kuvvetlenir. Çevreden gelen bu lifler eşit dağılmadığından kapsülün kalınlığı ve sağlamlığı her yerde eşit değildir. Arka lifleri, yukarıda femur kondilleri ve interkondiler fossaya yapışır. Aşağıda ise tibia kondillerinin arkasına ve interkondiler aralığının arka sınırına yapışır. Orta kısımda oblik popliteal ligament yukarıdan aşağıya, dıştan içe uzanarak kapsülü güçlendirir. Arka iç tarafta medial kollateral ligamentle, arka dışta ise popliteal kasa tutunarak ön tarafa geçer. Lateral kollateral ligamentle yapışması yoktur. Eklemün ön kısmında, patellanın bulunduğu yer ile yukarı kısmında fibröz kapsül yoktur (12).

2.1.3. Sinoviyal Membran

Vücutun en geniş ve kompleks yapıları sinovyal kesesidir. Sinovyal membran, ön tarafta, patellanın üstünden başlayıp, quadriceps kas tendonu ve femur arasında suprapatellar bursayı oluşturur. Bu bursa, quadricepsin hareket esnasında kemiğe uygulayacağı basıncı azaltarak üzerinde kaymasını sağlar. Diz ekstansiyonunda eklem kapsülü eklem aralığında sıkışabilir. Vastus intermedius kasından ayrılan bir kısım kas lifleri eklem kapsülünün üst kısmına tutunarak bu sıkışmayı önler (12).

2.1.4. Ligamentler

Diz ekleminin kemikleri beş ana ligamentöz yapısı ile birbirine bağlanır: medial kollateral ligament (MCL), lateral kollateral ligament (LCL), ACL, PCL ve posterior kapsül (12).

Medial kollateral ligament, yüzeysel ve derin katmanlara sahip geniş bir yassı ligamenttir. Yüzeysel katman medial epikondilden kaynaklanır ve tibia'nın proksimal ucunun medialinin geniş bir alanına girer.;eklem çizgisinin altında, yaklaşık 8 cm distale uzanır. Derin tabaka yüzeysel tabaka ile başlayıp ve eklem çizgisinin hemen üstündeki medial menisküse yapışır. Bağı ön lifleri kapsüle yapışmaz ve aralarında bir veya daha fazla bursa bulunabilir(12). Lateral kollateral ligament daha küçüktür ve enine kesitte daha yuvarlaktır, lateral femur kondilden başlayıp ve fibüler başa yapışır(13). Ligamentin iç tarafında kapsül ve lateral menisküsle her hangibir ilişki yoktur. İki arasında popliteal kas tendonu, a. genus inferior lateralis ve bir kısım sensitif sinir lifleri geçer (12). Bu kollateral bağlar diz eklemine varus ve valgus stabilitesi sağlar (13).

Anterior cruciat ligament ve posterior cruciat ligament, diz merkezinde bulunur ve dört parçalı bir bağlantı sistemi oluşturur. Diz içindeki anteroposterior ve rotasyonel hareketleri kontrol etmek için birlikte hareket ederler. Her iki ligament intraartikülerdir ancak ekstrasinoviyaldir ve iki demetten oluşur. Demetler birbirlerinin etrafına sarılır ve tibia'nın anteromedial yüzüne yapışır; aşırı anterior translasyona ve tibianın femura göre iç rotasyonuna direnç göstermek için sinerjik olarak çalışırlar (13).

Posterior kapsül, dizin lateral tarafında, aşağıdaki yapılarla güçlendirilir: popliteus tendonu, arcuat ligament, popliteofibüler ligament, biceps femoris tendonu ve LCL. Bu yumuşak doku yapıları “posterolateral” köşeyi oluşturur ve esas olarak diz rotasyonunun kontrolüne yardımcı olur (13).

Patellar ligament, patellanın apeksi, yan tarafları, ve arkasında kalan alan ile tibianın üst kısmı arasında uzanan yaklaşık 8 cm uzunluğunda, 2,5 cm genişliğinde ve 0,5 cm kalınlığında bir ligamenttir. Quadricepsin orta bölümünün tendon lifleri bu ligamentin yapısına katılır (12).

Oblik popliteal ligament, tibianın medial kondilin arkasından yukarı ve dışa doğru uzanarak interkondiller linea ile femur lateral kondiline tutunur. Yüzeyel kısmını semimembranosus kasının sonlanma yerinden ligamente uzanan lifler oluşturur. Derin lifler fibröz kapsülle kaynaşmıştır. Bu ligamentin arka yüzünden popliteal arter geçer.

Arcuat popliteal ligament Y şeklinde olup, eklem kapsülüyle kaynaşır. Bir ucu fibula başına, bir ucu tibiada interkondiler aralığa, diğer ucu da femurun lateral epikondiline yapışır. Üçüncü ucu olmayabilir(12).

2.1.5. Menisküsler

Medial ve lateral menisküs, femur ve tibia arasında fibrokartilaj yapıda, yük taşıyan disklerdir. Öncelikle eklemi stabilize etmenin yanında tibiofemoral kompartmandaki yükü dağıtır ve böylece temas stresini azaltır. Yatay kesitte menisküs, üçgen şeklinde, periferde en kalın ve merkeze doğru incelen konkav şekindedir. Kollajen lifleri stresi absorbe etmek ve basınç yüklerini dağıtmak için menisküs içinde dizilir. Menisküs, tibianın interkondiler çıkıntısına yapışır. Ek olarak, semisirküler medial menisküs, kapsül ve kollateral ligamentlerle yakından ilişkilidir. Daha küçük olan lateral menisküs, neredeyse tam bir daire oluşturup, popliteus tendonun diz içerisine girdiği posterolateral kapsüldeki bir hiatusu içeren daha gevşek bir çevresel ilişkiye sahiptir(13).

Her iki menisküsün periferik üçte biri vaskülerizedir ve bu durum yaralanmalardaki iyileşmeyi belirler. Buna karşılık, “beyaz zone” olarak bilinen menisküsün üçte birlik merkez kısmı avaskülerdir ve minimal iyileşme potansiyeline sahiptir. Çevresel ve beyaz zone arasında daha sınırlı iyileşme potansiyeline sahip olan bir intermediate zone bulunur(13).

2.1.6. Bursalar

Ön tarafta bulunan 4 bursa: Bursa subcutenea prepatellaris, bursa subcutenea infrapatellaris, bursa infrapatellaris profunda, bursa suprapatellaris (12).

Dış tarafta bulunan 4 bursa: Bursa subtendineamusculi gastrocnemii lateralis, bursa subtendinea musculi bicipitis femoris inferior, recessus subpopliteus bursaları ve lateral collateral ligament ile popliteus kasının arasında bir bursa bulunur bazen de bursa subpopliteusun devamı şeklinde bulunabilir(12).

İç tarafta bulunan 5 bursa: Bursa subtendinea musculi gastrocnemii medialis, bursa anserina, bursa musculi semimembranosi, medial kollateral ligament ve femur arasında bir bursa, çoğu kez de semi tendinosus ve semimembranosus kasları arasında bir bursa bulunur (12).

2.1.7. Kaslar ve tendonlar

Dizin primer ekstansörü, rektus femoris, vastus medialis, vastus lateralis ve vastus intermedius olmak üzere dört kastan oluşan kuadriseptir. Bu kaslar, patellanın üst ucuna giren kuadriseps tendonunu oluşturmak için distalde birleşirler. Vastus medialis ve lateralisten lifleri patellanın yanlarına eğik şekilde girer ve medial ve lateral patellar retinakulumu oluşturur. Vastus medialis ve vastus medialis obliquus (VMO)'un distal lifleri, patellanın medial kenarına yapışır ve aşırı lateral patellar subluksasyonu dinamik olarak kısıtlar. Hamstringler dizin ana fleksörleridir. Semimembranosus ve semitendinosus posteromedialde, biceps femoris ise dizin posterolateral tarafında bulunur. Bir derece dönme stabilitesi sağlamanın yanı sıra, hamstringler, koronal ve sagittal düzlemlerde aksesuar stabilizatörler olarak işlev görür(13).

İliotibial bant (ITB), uyluğun lateral tarafında fascia lata'nın kalınlaşmasıyla oluşur. Proksimal olarak, ITB, tensör fascia lata kası ile devamlılık içindedir; distal olarak, lateral femoral epikondil içine ve Gerdy'nin tüberkülüne yapışır. İliotibial bant, dizin lateral tarafını stabilize etmeye yardımcı olur ve diz rotasyonunun merkezine göre pozisyona bağlı olarak dize aksesuar olarak fleksiyon ve ekstensiyon yaptırır(13).



ŞEKİL-1 : DİZ EKLEMİNİN SAGİTAL KESİTİ. ACL, ÖN ÇAPRAZ BAĞ; PCL, ARKA ÇAPRAZ BAĞ (13).

2.1.8. Arterleri

A. genus descendes, a. poplitea'nın r. genicularis'leri, a. tibialis anterior'un a. recurrens tibialis anterior dalı, a. circumflexa femoris lateralis'in r. descendes'i eklemi besler (12).

2.1.9. Sinirleri

N. femoralis, n. obturatorius, n. tibialis ve n. tibialis ve n. fibularis communis sinirleri tarafından innerve edilir (12).

2.1.10. Hareketleri

Fleksiyon, ekstansiyon ve bazı pozisyonlarda rotasyon hareketleri yapılır. Fleksiyon ve ekstansiyon hareketi diğer ginglymus tipi eklemlerindekinden 2 açıdan farklıdır. Birincisi femur kondillerinin özel şekillerinden dolayı transvers eksen sabit değildir. İkincisi ise ekstansiyonun son 30 derecesinde ayak yerde sabitse uyluk bir miktar iç rotasyon yapar fleksiyonun başında ise dış rotasyon yapar. Uyluk sabitse ekstansiyonun sonunda diz dış rotasyon, fleksiyonun başında iç rotasyon yapar (12).

Sadece kas kuvvetiyle 130 derece diz fleksiyonu yapılabilir, el yardımıyla 150 dereceye çıkılabilir. Rotasyon hareketleri ligamentlerin engel olması nedeniyle çok sınırlıdır. Rotasyonda menisküsler femurla birlikte hareket ettiğinden, hareket genellikle tibia ve menisküsler arasında oluşur. Rotasyon iki durumda yapılabilir. Birincisi ekstansiyon sonunda veya fleksiyonun başındaki zorunlu rotasyon hareketi, ikincisi 30 derece fleksiyon pozisyonundaki rotasyon hareketidir. Bu 90 derece fleksiyonda en geniş olarak yapılabilir (12).

Fleksiyon ve ekstansiyonun yapıldığı transvers eksenler kemiklerin uzun eksenine dik değildir. Tam fleksiyonda femur ve tibia aynı düzlemedir, tam ekstansiyonda ise ikisi arasında dışa bakan geniş bir açı oluşur (12).

2.2. OSTEOARTRİT

Osteoartrit (OA) en sık görülen artrit çeşididir. Osteoartrit yaşlılarda sık görülür ve bu yaş grubunda özürüllüğe yol açan nedenler arasında ön sıralarda yer almaktadır. Batı ülkelerinde yaşlı nüfusun ve obezitenin artışı nedeniyle OA daha sık

görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında OA prevalansında %66 ile %100 arasında artış beklenmektedir (1).

En sık tutulan eklemler servikal ve lumbosakral vertebra, kalça, diz ve birinci metatarsfalangeal (MTF) eklemdir. Bunların yanı sıra elde, proksimal ve distal interfalangeal eklemler ve başparmakta da sık tutulum olur. El bileği, dirsek ve omuzda genellikle görülmez (1).

Kadavra çalışmalarında OA'in yapısal özellikleri genel olarak yaşlıların neredeyse tümünde görülmektedir. Yapısal değişiklikler kıkırdak kaybı (direkt grafide eklem boşluğunda daralma) ve osteofit oluşumudur. Çoğu kişide direkt grafide OA bulgusu olmasına rağmen semptom yoktur (1).

Semptomatik gonartroz (direkt grafi bulgusu varlığında son bir ay içinde günlerce süren diz ağrısı) ABD'de 30 yaş üzeri yetişkinlerin %6'sında, 60 yaşın üzeri %12 oranında görülmektedir. Diz osteoartritinin üçte biri oranında da semptomatik koksartroz görülür. El osteoarritindeki radyografik bulgular yaşlılarda sık görülmesine rağmen çoğu vaka semptomatik değildir. Yapılan son çalışmalarda, semptomatik el osteoarriti yaşlı nüfusun yaklaşık %10'unda görüldüğünü ve fiziksel fonksiyonel kısıtlılığa sebep olduğu bildirilmiştir (1).

Osteoartrit 40 yaşın altında sık görülmezken 60 yaş üzerinde prevalansı artar. Orta ve ileri yaşta daha fazla görülür. Kadınlarda daha sıktır ve cinsiyetler arasındaki fark yaşla beraber belirginleşir. Osteoartrite ait radyografik bulgular sıklıkla lomber ve servikal vertebra eklemlerinde saptanır, ancak bel ve boyun ağrısının bulgularla ilişkisi yoktur (1).

2.2.1. OSTEOARTRİT RİSK FAKTÖRLERİ

Eklemin yatkınlığı ve ekleme yük binmesi OA'e neden olan en önemli faktörlerdendir. Koruyucu faktörlerin yetmezliği durumlarında hasarlanma olasılığı yüksek olan ekleme günlük aktiviteler sırasında çok hafif düzeyde yüklenme olsa bile o ekleme OA gelişebilir. Koruyucu faktörlerin yeterli olması durumunda ise genç ekleme akut majör travma ya da uzun süre aşırı yüke maruziyet hastalık oluşumunda risk faktörüdür (1).

Osteoartrite neden olan risklerin en önemlisi yaştır. Hastalık prevalansı ve insidansı yaşın ilerlemesiyle dramatik bir artış gösterir. 40 yaşın altında radyografik bulgular pek görülmez ve 70 yaşın üzerinde %50'den fazla oranda el gibi eklemlerde osteoartrit görülür. Yaşla beraber çeşitli mekanizmalarla eklemin hasarlanma riski artar. Ekleme dinamik yük binmesiyle genç kıkırdakta kondrositler uyarılarak kıkırdak

matriks yapımı artarken yaşlılarda bu cevap yetersizdir. Yüklenmeye yanıt olarak matriks sentezinin yetersizliği yaşlı kıkırdak dokusunda incelmeye sebep olur. Eklemi kateden kaslar yaşlanmayla zayıflar ve eklemi koruma özelliği azalır. Duyusal sinir uyarılarında azalma görülür. Gerim ve pozisyonla ilişkili mekanoreseptörlerdeki döngü yavaşlar. Bu faktörler yaşlılarda osteoartrit gelişmesini hızlandırır (1).

Yaşlı kadınlarda tüm eklemlerde OA gelişme riski özellikle 6. dekattan sonra artış göstermektedir. Menopozla hormonlardaki azalmanın da bu risk artışında rolü bulunurken yaşlı kadınlardaki yatkınlığın nedeni hakkında bilinenler yetersizdir (1).

Osteoartrit fizyopatogenezinde kalıtımın rolü mevcuttur ve eklem göre farklılık gösterir. Toplumda görülen el ve kalça osteoartritinin %50'si kalıtsaldır. Gonartrozun kalıtım yüzdesi en fazla %30 olarak bildirilmiştir fakat kalıtımın rolünün olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur. Çoğu kişide OA birden çok eklemi tutmasına rağmen "jeneralize osteoartrit" kalıtım oranı düşüktür ve daha çok yaşlanmayla ilişkilidir (1).

Kıkırdak moleküllerinin transkripsiyonunu düzenleyen proteinlerdeki genetik mutasyon OA gelişme riskini artırır. Frizzled related protein (FRZB) geniyle frizle proteini üretilir ve bu protein ekstraselüler Wnt ligandını antagonize eder. Wnt ligandı ve Wnt sinyal yolağı matriks sentezi ve eklem gelişiminde kritik öneme sahiptir. Frizzled related protein (FRZB) gen mutasyonu kadınlarda koksartroz riskini artırır (1).

Çinlilerde ve ABD'deki Çinli göçmenlerde koksartroz seyrek görülürken gonartroz daha sıktır ve gonartroz Çin'de disabilitenin temel nedenidir. Kalça anatomisindeki farklılıktan dolayı beyazlarda koksartroz gelişme riski daha yüksektir (1).

Eklem çevresindeki bazı faktörler eklem hasarlanma riskini artırır. Eklem anatomisindeki değişiklikler yükün eklem yüzeyine yayılması bozulursa eklem yüzeyini etkileyen bölgesel stres artar. Konjenital kalça displazisi, Legg-Calve-Perthes hastalığı ve femur başı epifizindeki kayma kalça eklem anatomisini bozarak ileri yaşlarda koksartroz gelişmesine neden olur. Anatomik bozuklukların şiddeti koksartrozun gelişme yaşını belirler (1).

Eklemdeki majör travma sonucu gelişen anatomik bozukluk OA gelişimine neden olabilir. Osteoartritin seyrek geliştiği el ve ayak bileklerinde eklem yüzeyindeki kırıklardan sonra OA görülebilir. Eklem yüzeyinde anatomik düzensizliğe sebep olan avasküler nekroz da OA oluşumunda bir nedendir (1).

Dizin ön çapraz bağı, kalça eklemdeki labrum gibi eklemi koruyan yapılardaki yırtıklar da eklemde OA yatkınlığını artırır ve prematür OA gelişimine yol

açar. Menisküs yırtıkları OA gelişme riskini artırır ve yırtıktan bağımsız olarak menisküs cerrahisi de geç dönem OA gelişme riskini artırır. Erken dönemde eklem hasarının gösterilemediği travmalar da OA için risk oluşturur. Framingham çalışmasıyla, majör diz travmasından sonra opere edilmemiş erkeklerde gonartroz riskinin 3,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1).

Eklemdeki deformiteler de bir diğer risk faktörüdür ve etkisi en iyi dizde görülür. gonartrozu olan varus deformiteli dizde kıkırdak kaybı, dizin medial ve iç kısmında görülürken, valgus deformiteli dizde kayıp dizin lateralindedir. Bu durum yükün dağıldığı yüzey alanının azalmasıyla ilişkilidir. Kıkırdağın yük binen alanında stres artar ve hasar gelişir. Deformiteler kıkırdak kaybına yol açmanın yanında MR ile de saptanabilen kemik iliği lezyonu yaparak subkondral kemik dokuda da hasar oluştururlar. Eklem çevresindeki kaslardaki zayıflığın OA riskini artırdığına dair kesin veri yoktur (1).

Gonartrozda, diz çevresindeki proprioepsiyon bozukluğu hastalığın ilerlemesine yol açar. Kemiğin yüklenmeye karşı şok absorban etkisi tam olarak anlaşılammıştır fakat bununla beraber kemik mineral yoğunluğunun yüksek olması OA açısından risk faktörüdür (1).

Tek ayak üzerindeyken dize, ağırlığın 3 ila 6 katı kadar yük biner. Özellikle yürüme sırasında vücut ağırlığının artmasıyla dizi etkileyen yük miktarı daha da artar. Başta gonartroz olmakla birlikte koksartroz gelişmesinde obezite potansiyel bir risk faktörü olarak iyi tanımlanmıştır. Obezite, erkeklerden çok kadınları etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Kadınlarda kilo kaybıyla semptomatik hastalık gelişimi azaltılır. Özellikle yük binen eklemlerde risk faktörüdür ve hastalık semptomlarını artırır. Obezite ile el OA arasındaki ilişki, obezitede sistemik bir metabolik faktörün de olabileceğini düşündürmektedir (1).

Meslekleri gereği çalışanların belli hareketi tekrarlaması o hareketle ilişkili eklemlerde OA gelişme sıklığını artırır. Örneğin çiftçilerde koksartroz, madencilerde gonartroz ve spondiloz, tersane işçilerinde gonartroz, ofis çalışanlarında el OA'ı siktir (1).

Osteoartrit tedavisinde de yer alan egzersizin bazı tipleri paradoks olarak hastalık riskini artırabilir. Koşucularda az da olsa koksartroz gelişme riskinde artış vardır. Profesyonel koşucularda ise gonartroz ve koksartroz gelişme riski yüksektir. Majör diz travması varsa bu kişilerde gonartroz gelişme süreci hızlanır. Ergenlik döneminde ya da 50li yaşlarda yüksek fiziksel aktiviteye sahip kadınlarda sedanter

kadınlara göre ileri yaşlarda semptomatik koksartroz gelişme riski daha fazladır. Futbol gibi sporlar da OA için bir risk faktörüdür (1).

2.2.2. FİZYOPATOLOJİ

Patolojik süreç hyalin eklem kıkırdağının fokal ve başlangıçta nonuniform kaybıyla başlar. Buna subkondral skleroz artışı, osteofit oluşumu, hafif sinovitin neden olduğu eklem kapsülünde gerilme, eklemle ilişkili kaslarda zayıflık eşlik eder. Dizlerde menisküs dejenerasyonu görülebilir. Eklem hasarını açıklayan sayısız yolak olmakla birlikte koruyucu mekanizmaların bozulması hastalığın başlangıç aşamasından sorumludur (1).

Eklem kapsülü, ligamentler, kas, duyuşal afferent sinirler ve subkondral kemik yapı eklem koruyucu yapılarıdır. Eklem kapsülü ve ligamentler eklem hareket açıklığını düzenler ve hareketi kısıtlayarak korur. Sinovyal sıvı eklem yüzeyleri arasındaki sürtünmeyi azaltır ve bu yüzden sinovyal sıvı sürtünmeye karşı en önemli koruyucu faktördür. Kayganlık özelliği lubrisin isimli molekülle sağlanır. Lubrisin sinovyal fibroblastlardan sentezlenir ve konsantrasyonu sinovyal inflamasyon ve eklem hasarı varlığında azalır. Ligamentlerde duyuşal afferentleri içeren mekanoreseptörler bulunur. Bu mekanoreseptörler eklem hareket açıklığı boyunca farklı sıklıkta uyarılır ve medulla spinalisten kas ve tendonlara geri bildirim sağlanır. Kas ve tendonlar eklem hareket açıklığı arttığında koruyucu mekanizma olarak uygun gerimi sağlama görevini üstlenir. Koruyucu yapılardan diğerleri eklemi kateden kas ve tendonlardır. Eklem hareketi sırasında doğru zamanda etkileşerek ekstremitenin uygun güç ve ivmede hareketi gerçekleştirir. Kasların eklem üzerindeki fokal stresini azaltarak stresin eklem yüzeyine yayılmasını sağlar. Subkondral kemik dokunun da şok absorban etkisi mevcuttur. Koruyucu mekanizmalardaki yetersizlik eklem hasarı ve OA oluşumunu artırır. Örneğin hayvanlarda eklem duyuşal siniri kesildiğinde ve eklem hasarı oluştuğunda OA çok daha hızlı oluşur. Benzer şekilde insanlarda şiddetli ve hızlı ilerleyen bir OA tipi olan Charcot artropatisi, arka kök periferik nöropatisi zemininde hafif bir eklem hasarı olduğunda gelişmektedir. Eklem koruyucu mekanizmalardaki yetersizliğe diğer bir örnek ligamentlerin rüptürüdür ve erken OA oluşumuna neden olan bir faktördür. Hastalığın birincil tuttuğu doku kıkırdak dokusudur. Kıkırdak doku aynı zamanda eklemde koruyucu bir faktördür. Sinovyal sıvının da kayganlaştırmasıyla beraber hareket esnasında hemen hemen sürtünmesiz bir yüzey oluşmasını sağlar.

Kemik dokuya kıyasla kıkırdağın sıkıştırılabilir olması sebebiyle kıkırdak eklemden yük emici olarak rol üstlenir (1).

Sinovyum ve kondrositlerde çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin sentezlenir. Bu sitokinlerin başında, proteinazların üretimini uyarıp kıkırdak matriks sentezini yavaşlatan interlökin (IL)-1 bulunur. Hayvan modellerinde yapılan OA çalışmalarında IL-1'in kıkırdak kaybını önlediği gösterilmiştir. Tümör nekrozis faktör (TNF) α 'nın IL-1 ile benzer işlevi mevcuttur. Bu sitokinler matriks sentez ve yıkımında işlevleri olan ve kondrositlerden salınan prostoglandin E₂, nitrik oksit ve "bone morphogenic protein" 2 (BMP-2) sentezini uyarırlar. Nitrik oksit agregan sentezini inhibe eder ve proteinazların aktivitesini artırmasına rağmen, BMP-2 bileşeni anabolik aktiviteyi uyarır. IL-1 düzeyinin artması matriks yıkımına neden olur. Matriks enzimleri, doku metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP) de içeren aktivasyon inhibitörleri ile düzenlenir. İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) tip 1 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) β gibi çeşitli büyüme faktörleri kondrositlerin anabolizmasında görev alır (1).

OA' te ilk patolojik değişikliklerin eklem kıkırdağında veya subkondral kemikte başladığını öne süren iki farklı görüş mevcuttur (2). En çok kıkırdak dokudan başladığı kabul edilir. Bu görüşe göre sağlıklı yada sağlıklı olmayan eklem kıkırdağı, zaman içinde tekrarlayan mikro veya tek majör travma sonucunda kondrositlerin yapım ve yıkım arasındaki dengesi bozulur. Sağlıklı eklemden sentezle yıkım arasında bir denge mevcuttur. Hasar sonrasında veya OA'in erken döneminde kıkırdak metabolizması hızlanır. İlerleyen dönemde ise etkilenmiş kondrositler, enzim ve yeni matriks molekülleri sentezler, bunun sonucunda ortaya çıkan parçalanmış agregan tip 2 kollajeni kıkırdak ve sinovyal sıvıya serbestleştirilir Agregan kademeli olarak tükenir, sıkıca örülmüş kollajen matriks gevşer ve tip 2 kollajen azalır. Bu değişiklikler kıkırdağın hasarlanma potansiyelini artırarak kıkırdağın yapısının bozulmasına yol açar (1).

İkinci görüşte ise, stres subkondral kemiği kıkırdaktan daha çok etkiler ve subkondral kemikte mikro fraktürler oluşur. Kallus formasyonu ve remodelling ile iyileşir. Böylece subkondral kemik sertleşir ve şok absorban etkisi azalır. Stres kıkırdağa transfer olarak hasara sebep olur (1).

Kıkırdak hasarının ardından kondrositlerde matriks molekülleri ve MMP(metalloproteinazlar) sentezi artar fakat yapılan kollajen, proteoglikan ve hyaluronik asitler fonksiyonel değildir. Tip I ve III kollajen ve agregan azalır, tip X ve VI kollajen ve MMP-13 artar. İn vitro çalışmalarda NO IL-1'i stimüle ederek MMP mRNA sentezini artırır ve kondrosit ölümüne neden olur fakat anabolik ve katabolik

etkisi olduğundan kartilaj yıkımına etkisi net değildir (2). İlerleyen dönemde matriks hasarıyla proteoglikanlardaki negatif yük artar. Su molekülleriyle etkileşerek kıkırdakta şişme görülür. Hasarlı kıkırdakta yüklenmeye karşı cevap bozulur travmaya duyarlı hale gelir. İleri evrede kemik travması, mikrovaskülerizasyonu engelleyerek osteonekroz oluşmasına neden olur (2).

Nonkalsifiye kıkırdak hacminin azalmasına rağmen, kalsifiye ve nonkalsifiye kıkırdağı ayıran sınırdaki duplikasyon / çoğalma, vaskülerizasyon ve innervasyonla ilişkili olarak, kalsifiye kıkırdak kalınlığı artar.. Bu çoğalma, aynı zamanda kıkırdak incelmeye de katkıda bulunur. Subkondral kemik kalınlaşarak radyolojik olarak subkondral skleroz ve başarısız subkondral kemik onarımının neden olduğu miksoid ve fibrokartilaj dokudan oluşan radyolüsent kist görüntüsüne sebep olur. Osteofitler, eklem çevresinde, TGF- β gibi büyüme faktörlerinin etkisiyle perikondral / periosteal kök hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasıyla oluşur. Eklem kıkırdağının olmadığı yerde benzer fakat daha az organize olmuş yapı eburne kemiğin yerini alır. Burada hem nodül hem küme halindeki metaplazik kartilaj doku çıplak kemik yüzeyinde ve kemik iliğinde bulunur (15). Osteoartritteki en önemli radyografik bulgu osteofitlerdir. Tutulan eklemlerde osteofitler eklemde yüklenmenin daha fazla olduğu bölgelerde oluşur (örneğin genu varus deformitesinde dizin medial tarafında görülür (2)).

Osteoartrit patolojisi tüm eklemlerde farklıdır. Şiddetli el osteoartritte kartilaj hasarı, eklemi oluşturan diğer kemiğin oluşturduğu stres nedeniyle, genellikle merkezde oluşur. Kemik “remodellingi” en sık görülen özelliğidir. Patolojiler ligamanların yapışma bölgelerinde sık görülür (1).

Kalsiyum pirofosfat dihidrat ve kalsiyum fosfat kristalleri birçok eklemde mikroskopik olarak sık saptanır fakat bu durum hem neden hem sonuç olabilir. Bu kristallerin oluşumu OA’ın şiddeti ve süresiyle ilişkilidir (2). Kartilajdan eklem aralığına ve sıvısına salınmaları sinovyal inflamasyona sebep olarak nosiseptif uyarıya yol açar.

2.2.3. TANI

Tanı kriterleri: Kalça, diz ve el OA için ACR (American College of Rheumatology) tarafından geliştirilen tanı kriterleri vardır. 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, laboratuvar 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).

2.2.4. KLİNİK

Ağrı en sık görülen semptomdur. Tutulum bilateral olmasına karşın semptom tek taraflı veya asimetriktir. Yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Fiziksel aktivite ile başlar ve aktiviteden sonra da devam edebilir. Ağrının şiddetinin radyolojik bulgularla korele olmadığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (2). 50 yaş ve üzeri, diz ağrısı olan hastaların %57 sinin en az iki ekleminde de ağrı yakınması görülmektedir (1).

Kartilajın anöral olması nedeniyle kartilaj kaybıyla ağrı oluşmaz. Kartilaj, menisküs, sinovyal anormallikler direkt olarak ağrıya neden olmaz (2). Eklemde innervasyonu olan yapılar sinovyum, ligamanlar, eklem kapsülü, kaslar ve subkondral kemiktir. Bu yapıların çoğu direkt radyografide bulgu vermez bu yüzden radyografik evre ağrı şiddeti ile zayıf ilişkilidir. Ağrı genellikle kemik anjinası olarak da adlandırılan subkondral kemik iskemisinden kaynaklanır (16). Eklem faresi ya da osteokondromatozis gibi eklemde kopan parçalar, bir diğer ağrı kaynağıdır. Osteofit, ağrının varlığı ile ilişkili en tutarlı patolojik ve radyografik bulgudur ve periostu etkileyerek doğrudan ağrıya neden olabilir (1).

Sinovyal sıvı, eklem kapsülünü gererek ve / veya eklem fonksiyonunu sınırlayarak dolaylı yoldan ağrıya neden olabilir. Ek olarak, sinovyal sıvı distansiyonu, sinovyal kan damarlarında kompresyon yaparak kapsül içindeki basınç reseptörlerini uyarır. Bozulmuş bir eklemde, kıkırdak ve sinovyum arasındaki madde alışverişi

bozulurak atık ürünler sinoviyal alandan uzaklaştırılmaz ve böylece inflamasyona neden olur. Sinovyum A β (kalın miyelinli) mekanoreseptörler, A δ (kalın miyelinli) mekanoreseptör/nosiseptör ve C (ince, miyelinsiz) nosiseptör liflerini içerir. Substance P ve CGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid) salınır. Substance P hem inflamasyonu hem ağrı yolağını uyarır (16).

Dizdeki hasarlı menisküs yürüyüş mekaniğini, eklem uyumunu, eklem kapsülündeki gerginliği etkileyen, osteoartrit progresyonunda perdiktif bir faktördür. Eklem kapsülü ve periartiküler ligamentler sinoviyal efüzyonlar, anormal menisküs veya instabilite ile gerilir ve mekanoreseptörler ve nosiseptörler vasıtasıyla ağrıya neden olabilir ligamentlerin periost yerleşimindeki stres, nosiseptörleri uyarır. Periartiküler dokuların deforme olması, fonksiyonel kısıtlılık ve ligamentlerin insersiyolarında ve kas spazmındaki stresten kaynaklanan ağrının artmasına yol açan kontraktürlere sebep olur. Periartiküler bursalar (dizin medial ve inferiorundaki pes anserin bursit gibi) inflame olarak ağrıya sebep olabilir. Bursal inflamasyon bazen kalsiyum birikimiyle ilişkili olabilir (16).

Kas spazmı OA'teki ağrının sık sebeplerinden biridir. Kas spazmı, farklı uyku paternleri ve fibromiyalji benzeri semptomlara sebep olan gece artan miyoklonus şeklinde ortaya çıkabilir. Kas spazmı radiküler ağrı, huzursuz bacak sendromu ve vasküler sebeplerden ayırt edilmelidir (16).

Bireyin ağrı algısı ve kendine özgü etnik, kültürel ve kişisel durumlar eklem ağrısının ciddiyetini etkiler. Akşamları, hafta sonları ve çalışma haftası başlarında daha şiddetli olma eğilimindedir. Depresyon, psikolojik stresin varlığı, anksiyete ve sekonder kazancın varlığından da etkilenir. OA'te, daha önceden deneyimlenmiş ağrıya cevap olarak artmış generalize sensitivite ile karakterize santral ağrı da mevcuttur (16).

Tutukluk sabahları ya da uzun süre oturduktan sonra ortaya çıkan gerilmeye karşı hassasiyet olarak tanımlanabilir. Romatoid artritteki diffüz tutukluğa karşın, OA'teki tutukluk birkaç dakika ya da 30 dakikadan kısadır. Tutukluk genellikle semptomatik OA'te görülür (16).

Hasta eklemden şişlik, dolgunluk ve ısı artışı hissedebilir. Yük binen eklemlerin inflamasyon ve kontraksiyonu, yürüyüş bozukluğu, artmış kas spazmı ve hayat kalitesinin düşmesine sebep olur. Diz ve ya kalça kontraktürü belirgin aksaklığa sebep olabilir. Ağrıya sekonder gelişen inaktiviteye bağlı güçsüzlük ve eklem çevresi kaslarda atrofi görülebilir. Eklem hareketiyle eklemden klik sesi ya da gıcırdama duyulabilir ve bu ağrı ile ilişkili olabilir (16).

Yük binen eklemlerdeki OA'te eklemi korumak için bilinçli ya da bilinçli olmadan yürüyüş paterni değişir. Her eklemdaki OA'te farklı yürüyüş paternleri ortaya çıkar. Vücut kitle indeksinin artmasıyla bu etki belirgin hale gelir. Vücut kitle indeksinin artışıyla, yürüyüş esnasındaki diz fleksiyon momenti ve fleksiyon açısında ek değişikliklerle birlikte diz fleksiyonu, adduksiyonu ve diz rotasyonu momentleri değişir (16). Kalça veya diz OA'inde sıklıkla periartiküler kaslarda, sıklıkla atrofi ve güçsüzlük görülür. Kas kuvvetinin azalmasıyla, propriosepsiyon ve postural salınım da azalır (16). Bu durum karşı taraf diz propriosepsiyonunda da azalmaya yol açar. Quadricepteki zayıflığa karşın belkide varus deformitesine kompensasyon olarak kalça aduktörleri daha güçlü bulunur(16).

Eklem çevresinde yumuşak dokulardan (sinovyum, kapsül, bursa ve periartiküler kaslar) ve kapsül ve ligamentlerin insersiyolarındaki periosttan kaynaklanan hassasiyet görülebilir. Sinovit, efüzyon veya eklem çıkıntıları eklem şişliğine sebep olabilir. Efüzyon genellikle ılık veya soğuktur ve sıklıkla ekstansiyonda kısıtlılığa yol açar (16).

OA'li eklemden gıcırdama, öğütme ya da çatırdama şeklinde sesler duyulabilir. Krepitasyon düzensiz eklem yüzeylerinin birbirine sürtünmesi sonucu oluşur ve en iyi aktif eklem hareketiyle gösterilir. Ağrı, sinovit/efüzyon ve periartiküler yumuşak doku kontraktürleri eklem hareket açıklığında kısıtlılığa yol açar ve bir taraf yük binen eklem hareketi kısıtlandığında aynı ya da karşı tarafta başka bir yük binen eklem stresi artar. Karpometakarpal eklemden subluksasyon, dizde valgus/varus, kalçada kısa ekstremite, eklemün füzyon ve instabilitesinden kaynaklanan deformiteler oluşabilir (16).

Hareket açıklığı muayenesi sırasında çeşitli hareket düzlemlerindeki instabilite ortaya çıkartılabilir. Örneğin, ön-arka düzlemlerdeki instabilite çapraz bağ gevşekliği veya eksikliğini veya mediolateral düzlemlerdeki instabilite menisküs kaybı, kollateral bağ gevşekliği, medial kompartmandaki kemik kaybını gösterebilir (16).

2.2.5.Laboratuvar

Hastanın semptomları inflamatuvar artriti düşündürmüyorsa OA'te rutin kan testine gerek yoktur. Aktif, inflamasyonla seyreden eroziv OA'te CRP değerinde ılımlı bir artış görülebilir.*beyazova 2074* Sinovyal sıvı analizinde beyaz küre sayısı 1000'in üzerindeyse inflamatuvar artrit, gut ve psödogut tanıları düşünülür. Gut ve psödogutta kristaller de görülür (1).

2.2.6. Radyolojik Bulgular

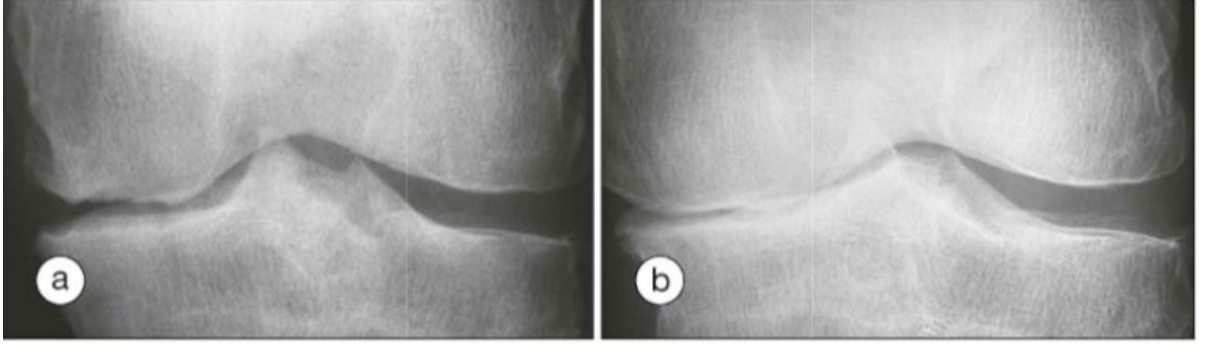
OA'te tanı klinik bulgu, semptomlar ve radyolojik bulgularla konulur. Görüntüleme yöntemlerinin içinde en önemlisi radyografidir. İlk olarak 1952'de Kellgren ve Lawrence OA'ı radyolojik olarak sınıflandırmıştır. Tutarlılığı kanıtlanmış ve daha çok osteofit varlığı ve şiddetine göre derecelendiren bu sınıflama günümüzde halen kullanılmaktadır (2).

Osteoartritin radyolojik bulguları, osteofitler, subkondral kemik sklerozu, eklem aralığında daralma ve subkondral radyolüsenleri(erozyon, subkondral kistler gibi) içerir. En erken değişiklik subkondral skleroz ve osteofitlerdir. Subkondral skleroz subkondral kemik aktivitesini gösterir. Osteofitler mekanik stresin en az olduğu yerde eklem dış kenarında, kapsül girintisinde oluşur. Eklem aralığındaki daralma kartilajdaki kompresyonu gösterir. İleri evrelerde subkortikal bölgede kistler ve daha ileri evrede deformateler ve eklem aralığının kaybı görülür (2).

Ultrasonografi (US), sinovyal efüzyonu, sinovyal kalınlaşmayı, periartiküler yumulak dokudaki değişiklikleri gösterebilir. Eklem içi enjeksiyon uygulamalarında da kullanılabilir (2).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile aksiyal planda eklemler değerlendirilir. Eklem aralığı ölçülebilir ve kemikteki trabeküler kalite değerlendirilebilir. Manyetik Rezonans (MR) ile eklem tüm yapıları incelenebilir. Efüzyon, bağlar, kartilaj kalınlığı kartilaj kaybı ve kemik iliği ödemi gösterilir. Artmış kemik iliği lezyonlarının kartilaj kaybı ve eklemdaki daralmayla ilişkisi mevcuttur. Manyetik Rezonans ayrıca osteonekroz gibi OA ile ilişkili durumları da gösterebilir. Radyografik bulgular yokken kartilajdaki erken değişiklikleri göstermesi açısından OA'ı ultra-erken dönemde tespit eder (2).

Radyonüklid sintigrafiyle erken dönemde kemikte değişiklikler saptanabilir. Artmış tutulum osteofit ve subkondral sklerozla ilişkili olup yaygın tutulum inflamatuvar dönemi gösterebilir. Artroskopi, klinik bulgularla radyografik bulgular örtüşmediğinde, eklem içi yapıların bütünlüğü ve mekanik stabilitesini değerlendirmek amacıyla yapılabilir (2).



ŞEKİL-2: ZAYIF KEMİKTEN KAYNAKLANAN OSTEOARTRİTTE (OA) ARTİKÜLER KEMİK DİSTORSİYONU VE DÜZLEŞME. (A) MEDİAL KOMPARTMANIN FEMORAL VE TİBİAL EKLEM YÜZEYLERİ ÜZERİNDE BELİRGİN SUBKONDRAL SKLEROZ GÖSTEREN DİZ OA'İ. (B) 21 AY SONRA AYNI DİZ. (A) 'DA GÖRÜLEBİLEN OLUKLAR AZALTILMIŞ VEYA YOKTUR, BU DA DÜZLEŞMİŞ BİR EKLEM YÜZEYİ İLE SONUÇLANIR (17).

2.2.7. TEDAVİ

2.2.7.1. Nonfarmakolojik Tedavi

OA'te tedavinin amaçları hasta eğitimi, ağrıyı azaltmak, fiziksel fonksiyonu korumak ve optimize etmek, yapısal (kartilaj, kemik, ligament, kas) hasarı önlemek ya da yavaşlatmaktır. Tedaviler nonfarmakolojik, farmakolojik ve cerrahi modaliteler olarak üçe ayrılır. Tüm hastalar bilgilendirilir ve eğitim verilir. Son yayınlanan tedavi kılavuzlarında kalça ve diz OA'da temel tedavi yöntemi olarak, hastanın eğitimi, eklemi koruma ve hastalıkla başa çıkma yöntemleri gösterilmiştir. Hastanın eğitimi hem ağrıyı azaltır hem de eklemlerdeki ilerleyici hasarı önler. Örneğin koksartroz ve gonartrozlu hastalar uzun süre ayakta durma ve diz üstü çökme hareketlerinden kaçınmalıdır. Vücut kitle indeksi yüksek olan hastalar kilo vermeleri için motive edilmelidir. Ağrı kontrolü ve fonksiyonel düzeyi iyileştirmek için egzersizler, koltuk değneği, yürüteç kullanılması önerilir. Karşı elde baston ya da koltuk değneği kullanılması ağrıyı azalttığı için önerilir. Hafif/orta varus ya da valguslu gonartrozda diz breysi stabiliteyi artırır ve düşme riskini azaltır. Diz breysi kullanan gonartrozlu hastalarda WOMAC skorlarında düzelme görülmüştür (18). Gonartrozlu her hasta tabanlık ve uygun ayakkabı açısından değerlendirilmelidir (19). Medial tibiofemoral kompartman OA'inde dış kama kullanımı ağrıyı azaltırken dizdeki lateral basıncı da azaltır. Yüz elli altı hastanın dahil edildiği bir çalışmada 6. ay ve 2. yılda The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (*WOMAC*) skorları değişmezken, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (SOAİİ) ihtiyacı azalmıştır (18).

Düzenli aerobik, kas güçlendirme ve eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri yapılmalıdır (19). Gonartrozlu hastalarda düzenli aerobik yürüme egzersizleri ve evde kuadriseps güçlendirme egzersizleri etkili bulunup temel öneri olarak belirlenmiştir. Sistematik bir derlemede 2832 hasta değerlendirilmiş ve kuadriseps progresif rezistif güçlendirme egzersizleri, ağrı ve fiziksel fonksiyonda %50-75 iyileşme, performans testlerinde %50-100 iyileşme sağlamıştır. Ancak yaşam kalitesi ve depresyonla ilgili veri bulunmamıştır (18). İki egzersiz tipi uzun vadede büyük eklem OA'ı olan hastalarda faydalı olabilir; 1- Aerobik egzersiz ve aktivitenin artırılması: Kişinin kendini daha iyi hissetmesini, restoratif (delta) uyku gelişmesini sağlar ve obezite, hipertansiyon gibi ko-morbiditelere de olumlu etkisi olur. 2- Lokal nöro-musküler eğitim, güçlendirme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri: Büyük eklem OA'yle ortaya çıkan azalmış kas gücü, azalmış diz propriyosepsiyonu, bozulmuş ayakta durma dengesi ve artmış düşmeye eğilim bu egzersizlerden fayda görebilir. Egzersizin faydaları orta derecedir ancak egzersizlere uyum ile uzun süreli yararlar sağlanabilir (20).

Lokal sıcak ve soğuk tedaviyi destekleyen araştırma kanıtları yetersizdir fakat bu tedavi yöntemleri OA'lı hastalarca yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğu kılavuzda ağrının giderilmesinde basit ve güvenilir yöntemler olarak yer almaktadır (20). Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) kısa süreli ağrıda etkilidir (19). Gonartrozlu yapılan hastalarda yapılan bir meta-analizde ultrasonun (US) ağrıyı azaltmada, fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkili olduğu ve etkisinin 10 aya kadar sürdüğü gösterilmiştir. Kısa dalga diaterminin gonartrozda etkinliğini araştırılan sistematik bir derlemede ağrıya etkili olduğu fakat fonksiyonelliğe etkisiz olduğu bulunmuştur (2).

2.2.7.2. Farmakolojik Tedavi

Asetaminofen (parasetamol), American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR)'ın OA tedavisinde önerilen ilk basamak analjeziktir. Günlük doz 4 gr'ı geçmemelidir (2). Oral SOAİİ'lar gastrointestinal yan etki riski yüksek olan hastalarda proton pompa inhibitörleri/misoprostol ile birlikte ve en düşük dozda kullanılmalıdır. Farmakoepidemiyolojik bir çalışmanın sonucuna göre yüksek dozda (≥ 3000 mg) kullanılan asetaminofenin üst gastrointestinal komplikasyon riski nonselektif SOAİİ'lerle aynıdır (21). Oral SOAİİ'larla ilgili, yirmi yedi plasebo içeren sistematik bir çalışmada ağrıda azalmanın hafif-orta derecede olduğu bulunmuş ve bu

asetaminofenle sağlananın iki katıdır (19). Sistematik bir çalışma ve meta-analizde, SOAİİ'lerin, OA ilişkili ağrıda asetaminofenden daha etkili olduğu fakat gastrointestinal yan etkileri sebebiyle SOAİİ kullanan hastaların tedaviye devam etmeme oranının yaklaşık %50 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (21).

Öncelikle semptomatik gastrointestinal ülser riski ve perforasyon ve kanama dahil komplike üst gastrointestinal sistem patolojileri açısından yüksek risk altındaki hastalarda günümüzde sadece iki COX-2 selektif inhibitör ilaçları olan selekoksib ve etoricoxib endikedirler. Belki de komplike üst gastrointestinal olaylar için risk altında olan OA hastalarında en güvenli ve en uygun maliyetli yaklaşım, bir proton pompası inhibitörü ile bir siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörün kombinasyonudur (21). Tüm selektif COX-2 inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı veya inme öyküsü olanlarda kontrendikedir . Kardiyovasküler risk faktörü(hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, sigara tüketimi) olanlarda dikkatli kullanılmalıdır (20).

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetinim, gonartrozun kronik ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir. Persistan ağrıda monoterapi yada SOAİİ'lerle kombine olarak kullanılabilir. Zayıf μ opioid antagonisti serotonin geri alım inhibitörü olan tramadol da tek başına yada asetaminofen yada SOAİİ'lerle kombine olarak kullanılabilir. Oluşabilecek yan etkilerden korunmak için özellikle yaşlılarda düşük dozla (günde bir kez 50 mg) başlanılıp yavaş yavaş yükseltilmelidir. *rheumatology 1511* Opioidlerin uzun süreli kullanımı şiddetli ağrısı devam eden hastalar ve total eklem artroplastisine aday olmayan veya istemeyen hastalar ile sınırlı tutulmalıdır (21).

Topikal olarak kullanılan SOAİİ'ler ve kapsaisin adjuvan olarak tedavide yer almaktadır. Ağrı ve tutukluğun azaltılması ve fonksiyonun artırılmasında topikal SOAİİ'lerin plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Bir meta-analizin sonuçlarına göre kronik ağrıda topikal kapsaisin kullanımının diz OA'de etkili bulunmuştur (18).

OA'te glukozamin sülfat, kondroidin sülfat, ASU (avokado/doymamış soya fasulyesi), diaserein, hyalüronik asit gibi yavaş etkili ilaçların semptomatik etkileri olup, yapıyı modifiye edebilirler (20). Osteoartrit Research Society International (OARSI) 2014'ün diz OA'i tedavi rehberinde bu ajanlar "tedavi için net bir endikasyon içermeyen "grupta yer almıştır. Diaserinin, interlökin-1 (IL-1) oluşumunu inhibe ederek, kıkırdak kaybını ve kıkırdak lezyonlarının gelişimini azalttığı preklinik OA modellerinde gösterilmiştir. Randomize plasebo kontrollü 2 sistematik çalışmada diaserinin küçük ama anlamlı etkilerinin olduğu saptanmıştır fakat doza bağımlı olarak

diare yan etkisi gelişmiştir. Diaserinin yapısal etkisini araştıran 507 ağırlı kalça OA'li hastanın 3 yıl boyunca incelendiği plasebo kontrollü çalışmada diaserin tedavisi alan hastalarda radyografik iyileşme ve total kalça replasmanında % 25 azalma saptanmıştır. Bu oran vaka sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (21). National Institutes of Health (NIH) destekli, çok merkezli 24 haftalık GAIT çalışmasına göre glukozamin hidroklorid, kondroitin sülfat veya ikisinin kombinasyonunun, selekoksib ve plasebo üzerinde bir üstünlüğünün olmadığı bulunmuştur (20). Diğer bir spesifik anti-osteoartrit ajan olan undenatüre tip II kollajeni (UC II) glukozaminle karşılaştıran bir çalışmada UC II'nin VAS, WOMAC ve Lequesne fonksiyonellik skorlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir (2).

İntra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonu OA'te hızlı etki gösteren semptomatik bir ilaçtır. Üç aydan önce tekrarlanmamalı, yılda 3-4 enjeksiyondan fazla yapılmamalıdır (20). Maksimum etkisini 1 haftadan kısa süre içinde gösterir ve bu etkinin sadece 4 hafta sürdüğü randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir fakat bu sürenin klinik pratikte 3 ay veya daha fazla olması sıktır (2). Bu nedenle OA'in uzun süreli tedavisinde yeri yoktur. Osteoartrit alevlenmelerinde kısa süreli tedavisi olarak kullanılabilir (20). Yan etkileri sık değildir. 2 yıl boyunca her 3 ayda tekrarlayan intraartiküler steroid enjeksiyonunun yapıldığı plasebo kontrollü çalışmada, salin yapılanlarla karşılaştırıldığında, steroid enjeksiyonu yapılanlarda anlamlı bir yan etki gelişmemiş ve eklem aralığında değişiklik görülmemiştir. İntraartiküler hyaluronat enjeksiyonu, diz veya kalça OA'lı hastalarda yararlı olabilir. Gecikmeli başlangıç, fakat intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonuna göre daha uzun süreli semptomatik yarar süresi mevcuttur (2).

2.2.7.3. CERRAHİ

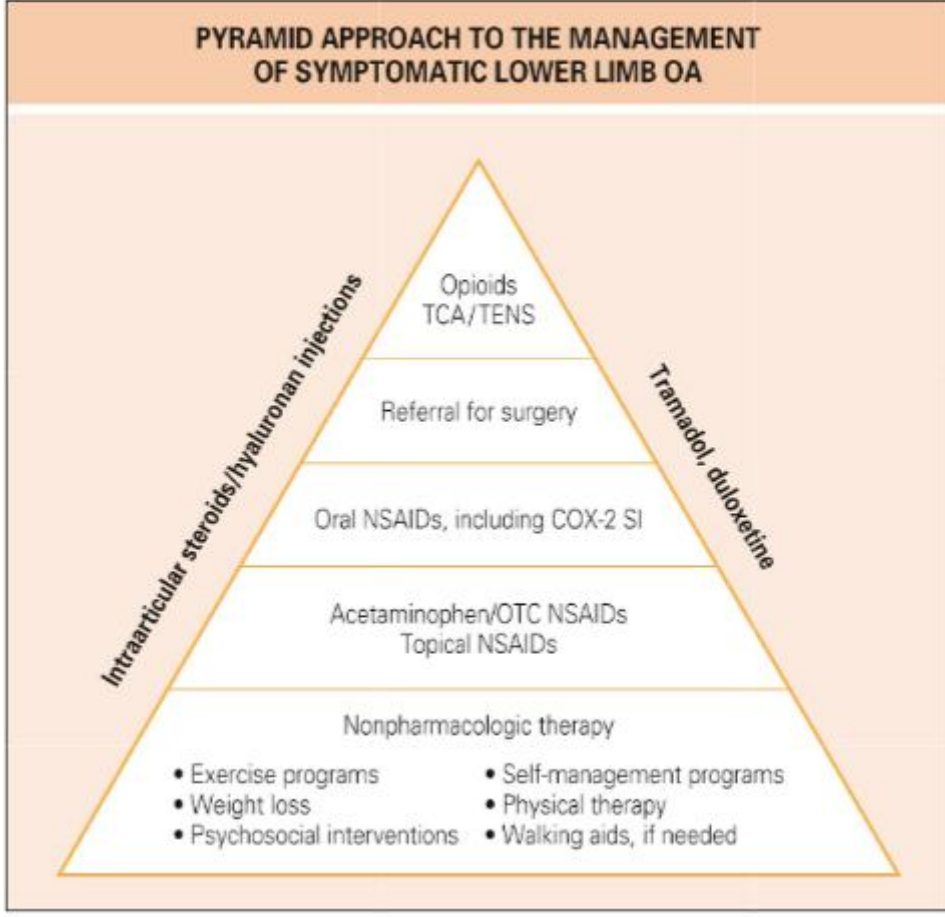
Non-farmakolojik ve farmakolojik tedaviye rağmen ağrı ve fonksiyon kaybı devam eden hastalar eklem replasman cerrahisi açısından değerlendirilmelidir(19). OA'te cerrahi müdahaleler, gerekçeye veya tedavinin temel amacına göre üç gruba ayrılabilir: 1. mevcut semptomların iyileştirilmesi (örneğin, lavaj ve artroskopik debridman) 2. yapısal ilerleme riskinin önlenmesi (örneğin, osteotomi); ve 3. ilerlemiş hastalıklarla ilgili semptomların iyileştirilmesi (örneğin eklem artroplastisi veya replasmanı) (21).

Teoride, eklem lavajıyla (büyük bir iğne yoluyla veya artroskopi ile), potansiyel ağrı kaynağı olan sinoviti indükleyebilecek mikroskopik veya makroskopik kırık

parçaları veya kalsiyum pirofosfat kristalleri giderilir. Artroskopik debridmanla, sert, fibrilasyonlu eklem ve meniskal yüzeyler düzleştirilir, eklem hareketine müdahale eden tibial omurga osteofitleri tıraş edilir ve inflame sinovyum ortadan kaldırılır. Bir kaç randomize kontrollü çalışmada diz OA’de Lavaj ve artroskopik debridman yapılan hastalarda plasebo cerrahi ya da genel bakım yapılan hastalar karşılaştırıldığında farklı bir etki gösterilmemiştir. Diz OA tedavisinde artroskopik debridman ve lavajın kesin yeri henüz belirlenememiştir eğer varsa menisküs yaralanmaları da olmak üzere yalnızca iç düzensizlik belirtileri ve bulguları olan hastalarda gösterilebilir (21).

Gözlemsel çalışmalar, hafif veya orta dereceli medial tibiofemoral OA hastalarında varus deformitesi olan ya da kalça displazisi ile birlikte orta derecede kalça OA’i olan hastalarda osteotominin düşünülebileceğini göstermektedir (21).

Eklem replasmanı kalça ve diz OA’i olan birçok hastada ağrıyı giderme ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamada çok etkilili olduğu için tedavide “altın standart” olarak kabul edilir. Genel olarak cerrahi endikasyon hastanın ağrısının ciddiyeti ve fonksiyonel kısıtlılığı, OA’in sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkisine ve OA’in orta ila şiddetli radyografik özelliklerinin varlığına dayanmaktadır. Günlük uygulamada bu karar, hastanın eşlik eden tıbbi durumuna ve cerrahi isteğine göre verilir (21).



ŞEKİL-3: 2012 AMERİKAN ROMATOLOJİ DERNEĞİ ÖNERİLERİNE DAYANARAK SEMPTOMATİK ALT EKSTREMİTE OSTEOARTRİTİNİN (OA) YÖNETİMİ. COX-2 , SİKLOOKSİJENAZ-2-SEÇİCİ İNHİBİTÖR; SOAİİ'LER, STERİD OLMAYAN ANTİENFLAMATUAR İLAÇLAR; OTC, TEZGAHIN ÜZERİNDE; TCA, TRİSİKLİK ANTİDEPRESAN; TENS, TRANSKÜTANÖZ ELEKTRİKSEL SİNİR STİMÜLASYONU (21).

2.2.8 OSTEOARTRİTTE AĞRI

Akut ve kronik ağrı, hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de dünya çapında önemli sağlık sorunları olmaya devam etmektedir. Dünyada birçok kronik dejeneratif hastalığın prevalansının artmasıyla birlikte, akut ve kronik ağrı yaşayan kişilerin dağılımı ve mutlak sayıları artmaya devam etmiştir. Sonuç olarak, ağrı yönetimi halk sağlığı için ön sıralara geldi (22). Ağrı hastalıkların önemli bir komponentidir ve bu nedenle ağrı mutlaka tedavi edilmelidir. Ağrı aynı zamanda hastalık belirtilerinin önemli bir unsurudur. Hastalık semptomları sadece hastalığın lokal etkisinden değil, aynı zamanda santral sinir sisteminin inflamasyon, enfeksiyon ve yaralanma gibi durumlara koordineli bir şekilde cevap vermesinden kaynaklanmaktadır. Aslında, çok sayıda kanıt otonomik / endokrin / immün sistem etkileşimlerinin akut ve kronik ağrı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bakımdan ağrı tedavisi sadece klinik bir semptomu değil, aynı zamanda hastalığın ilerleyişini de değiştirebilir (23).

Nörofizyolojideki son 20-30 yıl içindeki büyük gelişmeler olmasına rağmen, ağrı oluşumu halen gizemini kısmen korumaktadır. Olmayan organda ağrı hissedilmesi, var olan vücut bölgesinin hiç hissedilmemesi, hiç ağrı hissetmeyen çocuklar veya herhangi bir hasar olmaksızın ağrı oluşması (idyopatik ağrı), halen tam anlamıyla cevaplanamamıştır (24).

2.3. AĞRI ÇEŞİTLERİ

Hoş olmayan uyarılarla normal dokunun uyarılması, akut fizyolojik nosiseptif ağrıyı ortaya çıkarır. Bu ağrı, geri çekme reflekslerini ortaya çıkardığı için dokuyu daha fazla hasar görmekten korur. Enflamasyon veya yaralanma patofizyolojik nosiseptif ağrıya neden olur. Spontan (istirahat) ağrısı, hiperaljezi, allodini veya bu tür ağrıların herhangi bir kombinasyonu şeklinde görülebilir. Hiperaljezi, hoş olmayan ısı stimülasyonu (termal hiperaljezi) veya mekanik stimülasyonla (mekanik hiperaljezi) normalden daha yoğun ağrı hissedilmesidir. Allodini, normal olarak ağrı eşliğinin altında olan uyarılarla ortaya çıkan ağrıdır (23).

Nosiseptif ağrı, nosiseptörlerin dokularda duyusal uyarılmasıyla ortaya çıkarılırken, nöropatik ağrı, nosiseptif nöronların periferik veya merkezi sinir sistemindeki yaralanma hastalık sonucu oluşur. Bu ağrı primer olarak doku hasarına işaret etmez. Genellikle anormal yanma hissi şeklinde veya elektriksel karakterdedir ve kalıcı veya epizodik olabilir (örneğin, trigeminal nevralji). Hiperaljezi ve allodini

birlikte bulunabilir. Cilde yumuşak bir fırçayla dokunmak bile şiddetli ağrıya neden olabilir. Nöropatik ağrının nedenleri arasında sinir veya pleksus hasarı, diabetes mellitus gibi metabolik hastalıklar ve herpes zoster bulunur. Santral sinir sisteminde ağrıyı işleyen nöronların (örneğin talamusta) hasar görmesi santral ağrıya neden olabilir (23).

Genellikle, 6 aydan uzun süren ağrı “kronik” olarak adlandırılır. Kronik ağrı kalıcı nosisepsiyondan (kronik bir hastalık ile) kaynaklanabilir, ancak genellikle psikolojik ve sosyal faktörlerden önemli ölçüde etkilenir. Nöroendokrin düzensizlik, yorgunluk, disfori ve bozulmuş fiziksel ve hatta zihinsel performans eşlik edebilir (23).

2.4. AĞRI YOLAKLARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

Uygun ve doğru bir şekilde ağrının yönetilememesinin önemli bir nedeni de, genellikle ağrı ve nosisepsiyonun eş anlamlı terimler olduğunun düşünülmesidir. Bu da her bireyin aynı ağrılı uyarana aynı duyguyu hissedeceğine inanılmasına yol açmaktadır. Bu durum, aynı besin maddeleri verildiğinde tüm bireylerin aynı boya kadar büyüyeceğini düşünmeye benzer ki böyle bir şeyin olmayacağını herkes bilir (25).

Hoş olmayan uyarıyı kodlayan periferik ve merkezi nosiseptif sistemdeki nöronlar nosiseptif sistemi oluşturur. Periferik nosiseptif nöronlar (nosiseptörler) cildi, derin dokuyu ve çoğu iç organları innerve eder. Merkezi nosiseptif sistem, omurilikteki nosiseptif nöronlardan, spinal refleks yollarından ve beyini aktive eden çıkan traktuslardan ve talamus ve kortekste ki supraspinal yapılardan oluşur. Kortikotalamik yollar bilinçli ağrı yanıtı oluşturur (23). Nosisepsiyon, bir kişinin potansiyel olarak doku hasarına yol açabilecek bir uyarı varlığının tespit edilmesini sağlayan nöral bir mekanizmadır. Bu terimde uyarının farkındalığı konusunda herhangi bir ima ya da ihtiyaç yoktur (25).

Ağrı subjektif bir deneyimdir, objektif olarak ölçülemez. Ağrı nispeten kesin ve tahmin edilebilirdir. Zararlı olmayan bir uyarı genellikle subjektif bir ağrı tepkisi uyandıracaktır. Bununla birlikte, klinik koşullarda, nosisepsiyon ve ağrı arasındaki ilişki, özellikle ağrı kronik olduğunda, açık olmayabilir (19).

Ağrı, “gerçek ya da olası doku hasarı ile ilişkili, ya da böyle bir hasar durumunda tarif edilen hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyim” olarak tanımlanır. Bu nedenle, duyusal olayların algılanması bir ihtiyaçtır, fakat gerçek doku hasarı olması şart değildir (25).

Kortikal düzeyde gerçekleşen algısal olaydan önceki nosiseptif mekanizma; nosiseptörler ve çevresi, dorsal kord arka boynuz nöronlar, başta spinotalamik traktus

olmak üzere çıkan ağrı yolları ve antinosiseptif yollarda gerçekleşir. Nosiseptif mekanizma aşağıdaki olaylardan oluşur(25);

Transdüksiyon (Çevirim): Transdüksiyon, bir enerji türünün bir diğerine dönüşmesidir. Nosiseptif yolakta birçok farklı safhada oluşur, bunlar: Ağrılı uyarandan kimyasal doku olaylarına, kimyasal doku ve sinaptik aralık olaylarından sinirlerdeki elektriksel olaylara, sinirlerdeki elektriksel olaylardan sinapslardaki kimyasal olaylara dönüşerek oluşur (25).

Transmisyon (iletim): Elektriksel olaylar sinirsel yollardan iletilir, sinaptik aralıktaki moleküller bir hücre yüzeyinden diğerine bilgi akışı sağlar (25).

Modülasyon: Aşağıya ve yukarıya (up-regülasyon, down-regülasyon) düzenlemeyle olayların uyarlanmasıdır. Modülasyon, dokulardan 1° (birincil) afferent nöronlar ve DH (arka kök) daha yüksek beyin merkezlerine kadar nosiseptif yolların tüm seviyelerinde oluşabilir. Bu nedenle, Descartes tarafından tanımlandığı gibi, ağrı yolları zamanla adaptasyona uğramak zorunda kalmıştır (25).

Bundan sonraki bölümlerde “ağrı yolağında” oluşan patofizyolojik olaylar analiz edilmiştir. Burada açıklanan tüm anatomik yapıların ve kimyasal bileşiklerin genetik olarak kodlanmış olduğunun bilinmesi önemlidir. Böylece, tüm bireylerin ağrıyı aynı şekilde algıladığı düşünülemez ya da karşıt durumda hatalı olduğu tezi savunulamaz. Örneğin, göz renginin, insanların tam kontrol edebildiği bir şey olduğunu düşünmeyiz, bunun genetik olarak tanımlandığını biliriz. Dahası, erkek tipi kelliğin olması için yalnızca bir genin varlığının değil, aynı zamanda belirli bir hormonal ortamın (yüksek testosteron düzeyi) da olması gerektiğini biliriz ama ciddi ağrıdan (muhtemelen nosiseptif kimyasallara yanıt veren belirli bir reseptör popülasyonunun ekspresyonuyla) yakıncak kadar şansız olan bir bireyin bir uyarana karşı “aşırı reaksiyon” gösterdiğini düşünürüz. Oysa değişken hormonal yapıya sahip olan bireylerde belirli bir uyarının farklı algılandığını görünce de şaşırılmamak gerekir (25).

Bu tanım, tüm ağrının tamamen genetik olarak belirlendiğini iddia etmemektedir fakat daha çok ağrılı bireyleri tanımlarken sıklıkla kullanılan olumsuz bir tabirdeki gibi ağrının “tamamen kafada” olan bir tanımlama da olmadığını açıklamaktadır. Daha önce deneyimlenen ağrı hissi kuşkusuz algıları değiştirecektir fakat bu herhangi bir şekilde “gerçek dışı” lığı düşündürmemelidir. Ağrının önceden deneyimlenmesi, özellikle de nöronal yollardaki aktiviteyi hızlandırabilir, bu da daha sonraki bir zamanda ağrı eşliğinde değişmeye neden olabilir (25).

Doku hasarıyla sonuçlanan bir dizi farklı uyaran bir “kimyasal ya da inflamatuvar karışımın oluşumuna yol açar. Bu karışım farklı bir dizi bileşenden oluşmaktadır ve bu konudaki bilgiler sürekli artmaktadır. Karışımın bileşimi nelerden oluşursa oluşsun ağrı olayları, reseptörlerin 1° afferent nöronlarla kimyasal olarak bağlanmasıyla ortaya çıkar. Bu reseptörler üç büyük gruba ayrılır: eksitatör, sensitize edici ve inhibitör. Bu olayların sonuçlarındaki dengeye göre bir nöronda bir aksiyon potansiyelinin oluşup oluşmayacağı belirlenir (25).

1° afferent nöronda bir elektriksel aktivite oluştuğunda, bilgi omuriliğin arka boynuzuna (DH) iletilir. İkinci sıra (second-order) nöron da benzer şekilde bir aktiviteyle uyarılır. Nörotransmitterlerin kuantal salınımı (var-yok şeklinde) şu şekilde kontrol edilir (25);

(a) Nöronal aktivite,

(b) Nöronal aktivitedeki değişimleri etkileyen dış olaylara, örneğin presinaptik terminaldeki inhibitör ve eksitatör inputlar gibi (25).

İkincil sıra nöronun aktivitesi de aynı şekilde üzerindeki inputların dengesine bağlıdır. Bu inputlar 1° afferent nöronlardan, internöronlardan ya da beyin sapı ve korteksten aşağı doğru inen nöronlardan kaynaklanabilir (25).

Omurilik içindeki 1° afferent nöronların büyük bölümü medulla spinaliste karşı (kontralateral) tarafa geçer ve orada kordun anterolateral yüzündeki 2° afferent nöronlarla sinaps yaparlar. Yine, spinotalamik yollardan kortikal duyu merkezlerine transmisyon, iletim öncesinde transdüksiyon basamaklarının modülasyonunu gerçekleştirir. Kortikal seviyenin ilgili bölgelerinde ağrı algısının oluşması nihai olarak tüm düzeylerdeki etkileşimlerin sonucu olarak 2° afferent nöronlardan ağrı bilgisinin 3° afferent nöronlara aktarılmasıyla sonlanır (25).

Nörolojik yolları uzun süredir klasik basit nöronal bağlantılar olduğunu düşünsek de durumun böyle olmadığı giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Gerçekte, beyin ve omuriliğin sıklıkla kullanılan yollardaki aktiviteyi öğrenme ve hızlandırabilme özelliği vardır. Bu yalnızca basit detaylar konusunda değil (nasıl araba kullanılması gerektiği gibi), aynı zamanda zararsız (mavi rengin nasıl gözüktüğü gibi) ve hoş olmayan (ampüte olan bir uzuvda oluşan ağrı gibi) bilgilerle ilişkili olarak da gerçekleşir. Normal olarak nöronal aktivite esnek olduğundan önceden yaşanan deneyimlerin gerçekten daha sonraki ağrı algısını değiştirebilmesi şaşırtıcı değildir (25).

Ağrının periferik ve santral mekanizmaları incelenirken tanımlanan kimyasalların ve yapıların ve aynı şekilde reseptörlerin de genetik olarak kodlandığı

unutulmamalıdır. Ağrı algılanırken nosiseptif yollarda önceki aktivitenin devam eden aktiviteyi etkilemesi önemlidir (25).

2.5. PERİFERİK AĞRI MEKANİZMALARI

Duyusal (sensoryal) sistemler merkezi sinir sistemiyle dış dünya arasındaki bağlantıdır. Somatosensoryal sistemin afferent nöronları sürekli olarak “çevrelerini algılar” ve entegre bir efferent yanıt oluşturmak üzere koordineli bir şekilde cevap verirler. Bu da organizmanın homeostatik bütünlüğünü korur ve dokuya zararlı herhangi bir uyarının yanıt oluşturmaya engel olur (25).

Bir duyu sistemi olan nosiseptif sistemin diğer duyu sistemlerinden farklı kılan özellikleri vardır. Nosiseptif sistemin nöronlarının aktivasyon eşikleri diğer duyu sistemlerinin nöronlarınınkinden daha yüksektir. Uyarılma eşikleri dokunma ve basınçla uyarılmaya karşı olan yanıt eşliğinden yüksek, ama doku hasarı için gereken düzeyden düşüktür. Bu da alarm fonksiyonu olmasının nedenidir. Nosiseptif sistemi diğer duyu sistemlerinden farklı kılan bir başka özelliği de sensitize olmasıdır. Yeterli güçteki tekrarlayan uyarılar nosiseptif nöronların sensitivitesini artırır (24).

Nosisepsiyon, somatosensoryal sinir sisteminin ayrılmaz bir parçasını oluşturur ve esas amacı eksteroseptif, propsioseptif ve interoseptif ifonksiyonlar olarak tanımlanabilir (25). Eksteroseptif işlevler mekanoresepsiyon, termoresepsiyon ve nosisepsiyondan oluşur. Proprioseptif işlevler, eklemlerden, kaslardan ve tendonlardan gelen inputlara göre vücut ve uzuvların göreceli pozisyonları hakkında bilgi sağlar. İnteroseptif bilgiler iç organların durumlarının ve iyilik hallerinin detayları hakkında bilgi verir. Bu geniş duyu yöntemler daha ayrıntılı uyarıları tanımlamak üzere daha alt gruplara ayrılabilir (örneğin flutter ve vibrasyon arasındaki fark gibi). Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan uyarıların uçsuz bucaksızlığı ve büyüklüğüyle başa çıkabilmek için duyu nöronları çok heterojendirler ve hassas şekilde özelleşmişlerdir (25).

2.5.1. Duyusal Nöronların Heterojenitesi

Primer sensoryal nöronlar nosiseptif ve nosiseptif olmayan bilgiyi periferden omuriliğe iletirler. Primer sensoryal afferent liflerin perifer uçları (nosiseptör) deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas (çizgili ve düz), adventisya, plevra ve peritonda yer alır. Morfolojik olarak duyu nöronunun periferik uçları, myelinsiz serbest uçlardır. Santral uçları omurilik dorsal boynuzunda spinal nöronlar ile sinaps yapar. Sensoryal nöronların

hücre gövdeleri spinal sinirin arka kök ganglionunda (DRG) yer alır (24). Birincil duyuşal nöronlar hücre gövdesi boyutu, akson çapı, velosite (iletim hızı), nörokimyası, myelinizasyon derecesi ve NTF (nörotropik faktörlere) yanıt verme yetisi özelliklerine göre sınıflandırılabilirler (Tablo. 1). Duyu nöronları arasındaki işlevsel farklılıklar ilk kez Erländer ve Gasser tarafından kanıtlanmıştır ve bu kişiler afferent nöronları iletim hızlarına göre sınıflandırmışlardır (25).

TABLO-1: RESEPTÖR TIPLERİ

	A β -lifleri	A δ - lifleri	C- lifleri
Eşik	Düşük	Orta	Yüksek
Akson çapı	6–14 μ m	1–6 μ m	0.2–1 μ m
Myelinizasyon	Var	İnce	Yok
Velosite	36–90m/sn	5–36m/sn	0.2–1m/sn
Reseptör tipi	Mekano- reseptör	Mekano- reseptör	Nosiseptör
Reseptif alan	Küçük	Küçük	Geniş
Kalite	Dokunma	Keskin/ilk ağrı	Derin/ikincil ağrı

2.5.1.1. Boyuta Göre Değerlendirme

A-lifleri:A-lifler myelinlidir, hücre gövde çapı büyüktür ve A α -, A β - ve A δ -lifleri olarak üç gruptan oluşur. A α -lifleri kas iğlerini ve Golgi tendon organlarını uyarırlar ve propriosepsiyonda görev alırlar. A β -lifleri düşük-eşikli, kütanöz, yavaş ya da hızlı adaptasyon gösteren mekanoreseptörlerdir ve ağrıya katkıları yoktur. A δ -lifleri mekanik ve termal nosiseptörlerdir. A-lifleri genellikle omuriliğin arka boynuzunda lamina I ve III-V'te sonlanırlar ve biraz da lamina II iç tarafına doğru uzanırlar Histolojik olarak ağır nöroflaman ekspresyonu özellikleri bulunur (25).

C-lifleri:C-lifleri, omuriliğe giren afferentlerin % 65-70'ini oluştururlar ve myelinsiz oluşlarıyla karakterizedirler; gövdeleri küçük çaplıdır (10- (25). μ m) ve esasen fonksiyonları nosiseptiftir. Bu lifler lamina I ve II'de sonlanırlar; dış lamina II de yalnızca C-lifi terminalleri sonlanır. Afferent terminaller, hem dorso-ventral hem de medio-lateral yönde özgülüğü yüksektir ancak, DH nöronları, dorso-ventral düzlemde yüzlerce mikronu kapsayan çok karmaşık dendritleri dolayısıyla değişik laminalardan input alabilirler (25).

2.5.1.2. Duyusal Nöronların Nörokimyasal Sınıflaması

Sensoryal nöronlar nörokimyasal özelliklerine göre de sınıflandırılırlar; özellikle C-lifleri peptiderjik ya da non-peptiderjik olmalarına göre ayrılır. CGRP (kalsitonin genle ilişkili peptid), SP P (substance), SOM (somatostatin), VIP (vazoaktif intestinal peptid) ve galanin gibi nöropeptidler C–lif grubunun yarısı tarafından eksprese edilir. Geri kalan myelinsiz afferentler lektin IB4 bağlayan hücre yüzeyi glikokonjugatlarını eksprese etme özellikleriyle ayırdedilirler. Bu grup ek olarak purinoreseptör P_2X_3 (algojen ATP'ye cevap veren pürin kanalı) ve TMP (tiamin monofosfat) enzim aktivitesini de eksprese eder (25).

2.5.1.3. Büyüme Faktörlerine Göre Sınıflandırma

Doku hasarı oluşturabilen uyarılarla ilişkili iletilen aksiyon potansiyelinden önce, sensoryal nöronlar periferdeki özgül hedefleri olan omuriliğin arka boynuzu ile ve beyin sapının dorsal kolon nukleusuyla uygun bağlantılar yapmak zorundadır. Primer duyusal nöronlar (nöral krest kökenli olanlar) nöral tüpün kıvrılmasından kısa süre sonra indüklenirler. Periferik sinir sistem stem hücrelerinin muhtemelen dorsal kök giriş alanına DREZ (dorsal root entry zone) göçü nöroepitelyum boyunca büyüyen duyusal aksonların penetrasyonunu tetikler. Küçük hücreler büyük çaplı aksonlardan daha sonra penetre olur (25).

Periferik hedeflerin inervasyonu kısıtlı miktarda NTF'lerin hazır bulunmasıyla ilişkilidir. Gelişen duyusal nöronların sağ kalımı, büyük oranda hedeflerinden salınan faktörlere bağlı olduğunu savunan nörotropik hipotez ilk olarak Levi-Montalcini tarafından öne sürülmüştür. Gelişmekte olan birçok akson, başarılı gelişim göstermek ve sağ kalmak için hedeflerden köken alan NTF'lerin sınırlı miktarları için yarışır. Gelişen liflerin ancak sınırlı bir kısmı retrograd olarak sağlanan bu desteği alacak ve internalize edecektir. Bu seçim işlemi uygun hedef innervasyonunu sağlar ve hatalı uzanımlara engel olur. Bu yüzden, hücre ölümünün sinir sisteminin gelişimi boyunca normal olduğu kabul edilir (25).

Sensoryal nöronların alt-grupları, yüksek afiniteli NTF reseptörlerine ayırıcı ekspresyonları nedeniyle trofik faktörlere ciddi oranda duyarlıdır. Küçük çaplı peptiderjik C-lif grubu yüksek afinite gösteren NGF reseptörü olan TrkA'yı (tirozinkinaz A) eksprese eder. Non-peptiderjik lifler NTF'nin başka bir ailesinin reseptör komponentlerini, yani glial hücre dizisinden köken alan NTF (GDNF), GFR α 1-4 reseptörü ve bunlarla aynı kökten olan signalling kinaz domain c-ret'i açığa çıkarır.

Büyük çaplı A-lifleri, NT3 ve TrkC (tirozinkinaz C) için yüksek afinite gösteren reseptörü eksprese ederler. Duyusal nöronlar yetişkinlikte de NTF'lere yanıt verme özelliğini korurlar ve bu sırada şunlara aracılık ederler: Fizyolojik durumlarda homeostatik fonksiyonlar, yaralanma ve inflamasyondan sonra sensitizasyon (25).

2.5.2. Periferik Reseptörlerin Özellikleri

2.5.2.1. Mekanoreseptörler

Ağrılı olmayan taktil uyarı verilen mekanoreseptörler, psikofiziksel olarak, bireye iki künt uyarının iki nokta arasında farklı aralıklarla uygulanmasının bir ya da iki nokta olarak mı algılandığının anlaşılması yetisiyle değerlendirilir. Bu reseptörler, uyarılar sırasındaki yanıtlarına göre yavaş ya da hızlı adapte olan olarak iki fonksiyonel gruba ayrılır. Hızlı adaptasyon gösteren mekanoreseptörler uyarının başlangıcında ve sonunda cevap verir; yavaş adaptasyon gösterenler uyarın süresi boyunca yanıt verir (25).

Uzuvların pozisyon ve hareketini yansıtan propiosepsiyon (uzuv pozisyonu duyusu), ciltteki, eklem kapsüllerinde ve kas iğlerindeki mekanoreseptörlerle algılanır. SSS, efferent kopya ya da korollar deşarj olarak bilinen bir süreç olan daha önceden uzuv hareketini başlatan motor cevapları hafızada tutarak bu reseptörlerden gelen bilgileri birleştirir (25).

2.5.2.5. Kutanöz Nosiseptörler

Kutanöz reseptörler, göreceli olarak yüksek şiddette ya da potansiyel olarak dokuda hasar oluşturan uyarıların algısından sorumlu nosiseptörler olarak tanımlanır. Bunlar, organizma için risk oluşturan tüm enerji formlarına cevap verebilirler (sıcak, soğuk, kimyasal ve mekanik uyarılar gibi). Nosiseptörler açık sinir uçları olması sebebiyle cilt üzerine sekrete edilen ya da uygulanan kimyasallar açısından korumasız olmasıyla diğer somatosensoryel reseptörlerden ayrılır. Bu şekilde kompleks input yoğunluğuyla baş edebilmek için geliştirilen stratejiye göre bazı nosiseptörler bir uyarana (termoresepsiyon ya da mekanoresepsiyon) ve diğerleri bir dizi uyarın tipine (poli-modal olarak adlandırılan) cevap vermek üzere atanmışlardır. Daha fazla karmaşık olmasının bir sebebi de, nosiseptör eksitasyonunun her zaman ağrı duyusuyla sonuçlanmamasıdır; yani ruh haline göre değişebilen affektif bir komponenti vardır (25).

Nosiseptörlerin özelliklerinin anlaşılması için birçok farklı çalışma tekniği ve metodu kullanılmıştır. En gerçekçi olanları bilinci açık insan deneklerinde tek afferent liflerin reseptif alanlarının mikronörografik olarak kaydedilmesidir ve bu afferent deşarj ile ağrının persepsiyonunun korelasyonuna olanak sağlar. Daha önceki çalışmalarda nosiseptörlerin özelliklerinin araştırılması için sadece mekanik ve termal uyarılar kullanılmıştır ve bu nedenle CMH (C lifleri mekano-ısı-duyarlı nosiseptörler) için ve AMH (A lifleri mekano-ısı-duyarlı nosiseptörler) için kullanılan terimler buradan kaynaklanır. Bu yetersiz ya da yanlış bir ayırımdır, çünkü yeni çalışmalarda yeni, ısı ve mekanik uyarılara yanıt veren çoğu nosiseptörün aynı zamanda kimyasal uyarılara da yanıt vereceğini kanıtlamaktadır (25).

2.5.2.3. C-Lifli Mekano-Isı-Duyarlı Nosiseptörler (CMH)

Bu lifler mekanik, sıcak, soğuk ve kimyasal uyarılarla uyarılırken, polimodal olarak düşünülür. Aktivitelerindeki monoton artış insanda termal eşikte (41-49°C) yanıcı bir ağrı hissini oluşturur. CMH yanıtları uyarıların öyküsüyle etkilenir ve sensitizasyon modülasyonu ve yorgunlukla değişir(21).

2.5.2.4. A-Lifli Mekano-Isı-Duyarlı Nosiseptörler (AMH)

Bu reseptörlerin aktivasyonu keskin, çimdikleme ya da acıma ağrısı olarak tanımlanır. Göreceli olarak iletim hızlarının yüksek olması nedeniyle (5-36 m/sn), ilk ağrı'dan sorumludurlar. AMH'ların iki alt grubu vardır: tip I ve II.

Tip I nosiseptörler yüksek boyutlu ısı, mekanik ve kimyasal uyarılara yanıt verir ve polimodal AMH'ler olarak adlandırılır. Hem saçlı ve hem de saçsız deride mevcuttur.

Tip II nosiseptörler sadece saçlı deride yer alır. Mekanik olarak hassas değildirler ve CMH'lerinkine (erken pik ve yavaş adaptasyon gösteren yanıt) oldukça benzer bir şekilde termal uyarıya yanıt verirler ve ilk ağrı yanıtı için idealdir (21).

2.5.2.5. Derin Doku Nosiseptörleri

Kütanöz nosiseptörlerin bu şekilde geniş olarak anlaşılması derin dokulardaki nosiseptörlerin karmaşık aktivitelerinin de anlaşılması için bir ilgi yarattı. Nosiseptörlerin aktivasyonu yalnızca uyarının kökeni ya da doğasına değil, aynı zamanda reseptörün hangi dokuda olduğuyla da ilişkilidir. Kas, eklem, kemik ve iç organlar gibi derin dokulardaki nosiseptörlerden kaynaklanan aktivitenin nasıl ağrıya neden olduğu tam olarak anlaşılmamıştır. Kutanöz ağrının aksine, derin ağrı yaygındır ve lokalize edilmesi zordur ve ayırt edilebilen hızlı (ilk ağrı) ve yavaş (ikinci ağrı)

komponentleri yoktur. Çoğu durumda derin doku ağrısının otonomik reflekslerle (terleme, hipertansiyon ve takipne) ilişkisi bulunur (21).

Eklem kapsüllerindeki nosiseptörlerin myelin kılıfları bulunmaz. Değişik lif gruplarından oluşmuşlardır ve bazıları düşük eşiklidir ve zararsız uyarılarla eksite olur; bazılarının da eşiği yüksektir ve normal eklem aralığını aşan zararlı basınç ile uyarılır. Mekanik uyarılara yanıt vermeyen üniteler sessiz nosiseptörler olarak adlandırılırlar (21).

Sessiz nosiseptörler iç organlarda da yer alır. Sessiz iç organ afferentleri zararlı ya da zararsız uyarılara yanıt oluşturmazlar, fakat inflamatuvar durumlarda yanıt verir duruma gelirler. Çoğunlukla polimodal C ve A δ lifleri iç organ afferentlerini oluşturur. Eklemlerin aksine, bu afferent liflerin terminal morfolojik özgülleşmeleri yoktur ve bu nedenle inflamasyon ve yaralanmanın kimyasal araçlarına duyarlıdırlar (21).

2.5.3. Travma-Yaralanmayla İndüklenen ya da İnflamatuvar Ağrının Periferik Mekanizmaları

Nosiseptör aktivasyonu, uyarıların büyüklüğüyle dinamik olarak düzenlenir. Bu nedenle, eşik üstü ya da dokuda hasar oluşturan uyarıların sonraki nosiseptör yanıtlarını değiştirmesi şaşırtıcı değildir. Belirgin doku hasarı ya da inflamasyon ağrı duyusuna neden olur. Süregelen ya da kronik ağrı durumlarında en sık görülen bulgu etkilenen alanın hassas olmasıdır. Bu hassasiyet, ya da uyarı ile indüklenen ağrı için azalmış eşik hiperaleji olarak adlandırılır. Somatik ya da visseral doku hasarıyla ilişkili hiperaleji deneysel olarak, belirli bir lifin yanıt özelliklerinin bir manipülasyon sonrası nasıl hiperalejiye neden olduğunun gözlenmesiyle değerlendirilebilir (21).

Travmanın olduğu tarafta hiperaleji ya da termal ve mekanik uyarılara karşı eşikte düşme görülür (primer hiperaleji). Bu sahanın etrafındaki hasar görmemiş doku da yalnızca mekanik uyarılara karşı sensitizasyon oluşur (sekonder hiperaleji ya da allodini). Değişik mekanizmalar bu fenomene eşlik ederler. Basit kütanöz değerlendirmeler, hem primer hem sekonder hiperalejiye aracılık eden nöral mekanizmaların yerleşimini göstermiştir. Bu deneyler primer hiperalejinin büyük bir periferik komponenti olduğunu göstermiştir, diğer yandan sekonder hiperalejiye aracılık eden mekanizma merkezi sinir sistemi içinde bulunmaktadır (21).

Periferik sensitizasyon termal uyarılarla oluşan primer hiperalejiye aracılık eder. Campbell ve Meyer CMH'lerin saçlı derideki yanık hasarlarına sensitizasyonunu resimlendirmişlerdir, ancak saçsız deride sensitizasyon olmamaktadır, burada AMH'ler

ısı hiperaljezisine karşı sensitizasyon oluşturmuşlardır. Ancak, mekanik uyarılara karşı primer hiperaljezi oluşumu CMH'ler ya da AMH'lerin mekanik uyarılara (derecelendirilmiş von Frey filamanları kullanılarak) karşı eşiklerinin ısı ya da mekanik hasarda değişmez olması nedeniyle sensitize olmazlar. Mekanik primer hiperaljezi reseptif alan genişlemesinden dolayı oluşur. Hem CMH'ler ve hem de AMH'ler komşu reseptif alanlara az yoğunluklu olarak yerleşmişlerdir ve mekanik uyarılarla aktive olan daha fazla sayıda afferent üniteye yol açar (artmış ağrıya neden olan mekansal birikim ile) (21).

2.5.3.1. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu: İnflamasyon

Doku yaralanması, kısmen inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle kompleks bir sekel ile sonuçlanır. Bu inflamatuvar mekanizma yaralanmadan sonra hasarlanmış dokunun uzaklaştırılması ve onarımı için hızlıca ilerler (21).

Ağrı organizmayı daha fazla hasardan korumak için oluşur. Etkilenen bölgede tipik olarak şunlar oluşur:

- Kızarıklık(rubor).
- Isı (calor): artmış kan akımı nedeniyle.
- Şişlik (tumor)',vasküler permeabilite nedeniyle.
- fonksiyon kaybı (function lasea).
- Ağrı (dolor):primer afferent sinir liflerinin aktivasyonu ve sensitizasyonu nedeniyle (21).

Hiperaleji, uyarın yoğunluğuna karşı gelişen ağrının yoğunluğuyla ilişkili olan, uyarın-yanıt işlevinde sola kayma olarak tanımlanır. İnsanlarda yanıklardan sonra ağrı eşiğinin düşük olduğu gösterilmiştir. İlk olarak genellikle reseptif sahanın haritalandırılmasına olanak sağlayacak şekilde mekanik uyarana yanıt olarak tek bir lifin yanıt karakteristikleri ortaya konulmaktadır. Daha sonra ciltte hiperalejiye neden olan bir manipülasyon (yaralama) yapılır ve test sahası yanıt özelliklerindeki değişiklikler açısından tekrar değerlendirilir. Yaralanma alanındaki (hasarlı dokuda) sensitizasyon, primer hiperaleji olarak adlandırılırken yaralanma bölgesi dışındaki sensitizasyon sekonder hiperaleji olarak adlandırılır. Yukarıdaki protokollere uyulursa ve test sahası ile yaralanma sahası aynıysa o zaman nosiseptörlerin test uyarına karşı cevabı artmıştır; bu yüzden primer hiperalejinin belirgin bir periferik komponenti olması gerekir. Ancak test uyarını ve yaralanma sahası aynı değilse, o zaman

nosiseptörlerde direk sensitizasyon oluşmaz ve bu nedenle sekonder hiperaljezinin mekanizmasının merkezi sinir sistemi içinde gerçekleşmesi gerekir (21).

Sensitizasyon, hasarlı hücrelerden kimyasal inflamatuvar mediatörler salınması sonucu gerçekleşir. Bir çok mediatörler nosiseptörleri aktive eder, öte yandan non-nosiseptif afferentler etkilenmemiş olarak kalırlar. Diğerleri lokal mikrovasküler yapılar üzerine etkilidir ve bu da mast hücreleri ve bazofillerden daha fazla kimyasal mediatörler salınımına yol açarak daha fazla lökositin inflamasyon alanına çeker. Bu mediatörlerin her biri ayrı olarak ele alınacaktır (21).

2.5.3.2. Nosiseptörlerin Kimyasal Duyarlılığı

Yaralanmayla indüklenen ya da inflamatuvar olarak ortaya çıkan kimyasal araçların etkileri primer afferent terminallerdeki aynı işlevle görevli reseptörlerin varlığına bağlıdır (21).

Nosiseptörlerin duyarlılığında görevli faktörler, esas olarak non-nöronal hasarlanmış hücrelerden köken alırken, aynı zamanda afferent terminalin kendisinden de köken alabilirler. Bu fenomen efferent nosiseptör işlevi ya da nörojenik inflamasyon olarak tanımlanır. Nörojenik inflamasyon iki kütanöz refleksiyle gruplandırılır; vazodilatasyon ve plazma ekstrasvasyonu. Her iki süreç de, primer afferent terminallerden nöropeptidlerin (örneğin SP ve CGRP) salınmasıyla oluşur(21).

Doku hasarı ya da inflamatuvar yanıtlar, nosiseptörlerin hem termal hem de mekanik uyarılara karşı duyarlılığını artırarak ağrı deneyimimizi yoğunlaştırır. Bu şekilde, nosiseptif yolağın (primer afferent) periferik bölümünün ağrı duyusunu alevlendirdiği mekanizmalar özetlenmiştir. ATP, BK, 5-HT, epinefrin, PGE₂, NGF ve SP'yi içeren kimyasal mediatörler, akson terminalleri, hasarlanmış cilt, inflamatuvar hücreler ve yaralanma alanını çevreleyen mikrovasküler yapılardan salınır. Hasarlı doku, hemen komşu alanda proton konsantrasyonunun artmasından dolayı tipik olarak çok asidiktir. Bu kimyasal mediatörlerin her biri, nosiseptif afferent terminallerde yer alan, yüksek afinite gösterdiği özdeş reseptörüne bağlanır. Örneğin iritan bir madde olan kapsaisin TRPV1'in nosiseptör-özgül reseptörü de terminallerde yer alır ve zararlı termal uyarıları iletir. Reseptörlerin aktivasyonu, transduksiyon sonrası bir mekanizma ile her bir kimyasal mediyatör için anında ya da gen ekspresyonu (NGF) gerektiriyorsa daha uzun bir süre sonunda terminal sensitizasyon ya da plastisiteye neden olur . Bu ligandlarla aktive edilen yollar; [ASIC (asid-duyulu iyon kanalları), P₂X₃, TRPV1 (Transient receptor potential vanilloid)], aktive G-proteine bağlı reseptörler;

Prostaglandin E₂ (PGE₂), bradikinin (BK), B₂) ve ardından artmış cAMP ve sonra PKA ya da PLC ya da Ras-MEK-ERK/MAP-kinaz NGF yoluyla hücre içi Ca²⁺ 'u artırır. Bu yollar nosiseptörün eksitabilitesini değiştirmek üzere birleşerek nosiseptörün aktivasyon eşiğini azaltır ve artmış ağrı hissine neden olur (21).

Vazodilatasyon poli-modal C ya da Aδ-lifleriyle gerçekleştirilen bir reflekstir. Isı daha kompleks ve tam olarak anlaşılmamış bir refleks olsa da, nosiseptif aktivasyondan sonra komşu kemosenitif liflerin antidromik aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu kemosenitif lifler daha sonra çevredeki nosiseptörler üzerinde etkili olacak kimyasal mediatörleri salgırlar (21).

Daha yakın zamanda, bir miktar nosiseptif-özü reseptör tanımlanmıştır ve bunlar travma sonrası nosiseptörlerin modülasyonu hakkında geniş bir içörü sağlamıştır. Bu reseptörler şöyledir: TRPV1 önceden VR1 (vaniloid reseptör) olarak adlandırılırdı; nosiseptöre özü iritan madde olan kapsaisin fonksiyonuna ve zararlı ısı uyarılarının transdüksiyonuna aracılık eder. CMR1 (Cold menthol receptor 1), soğuk termal uyarılarla uyarılır. Aynı zamanda, iyon kanallarının TRP ailesinin bir üyesidir; TRP kanallarının memeli periferik sinir sisteminde termal uyarıların ana sensörü olduğu gösterilmiştir (21).

Nosiseptörler üzerinde ASICs ya da proton kanallarının olduğu bulunmuştur. Bu reseptörler inflamme dokunun bir özelliği olarak düşük pH tarafından uyarılır ve daha yakın zamanda mekanosensasyonun modülasyonunda etkili olduğu iddia edilmiştir. Dahası, önceden SNS/PN3 olarak adlandırılan NaV1.8 ve önceden NaN/ SNS2 olarak adlandırılan NaV1.9 olmak üzere iki nosiseptöre-özü Na⁺ kanalının belirlenmesi ve klonlanması, nosiseptör modifikasyonunun muazzam potansiyelini göstermektedir. Nosiseptöre özü iyon kanallarının nörobiyolojisinin anlaşılmasına başlanması, nosiseptör hipereksitabilitesini hedefleyen farmakolojik tedavilerin araştırılmasına daha modern ve elverişli yaklaşımının yolunu açmaktadır (21).

2.5.3.3. Nosiseptörlerin Direkt Aktivasyonu

Nosiseptör terminallerinin kimyasal mediatörlere reseptör sentezlettiği gözlemine dayanarak, bilinci açık insan deneklerinden elde edilen gerçekçi in vivo elektrofizyolojik ve psikofiziksel veriler inflammatuar ya da yaralanmayla indüklenen etkenlerin nosiseptif afferentleri direkt olarak etkileyebileceğini göstermektedir. Bir algojen olarak iyi bilinen BK doku hasarı ya da inflamasyonun olduğu alanlarda konsantrasyonunun yüksek olarak bulunduğu gösterilmiştir. Nosiseptif

afferentlerin B₁ ve B₂, BK reseptörlerini eksprese ettikleri bilinmektedir ve PKC (protein kinaz C) bağımlı bir mekanizmayla Na⁺ iyon geçişini artırarak reseptör aktivasyonu ile sensitizasyona neden olurlar. İnflamasyonla indüklenen mast hücresi degranülasyonu, platelet aktive edici faktörün salgılanmasına neden olur, böylece dolaşımdaki trombositlerden 5-HT (5-hidroksitriptamin, serotonin) salgılanmasını uyarır. Serotoninin ratlarda ve insanlarda ağrıya, plazma proteinlerinin aktivasyonuna ve hiperaljeziye yol açtığı bulunmuştur. Duyusal nöronlarda birkaç 5-HT reseptör alt tipi gösterilmiştir. fakat, 5-HT_{2A} reseptörünün özgül olarak nosiseptörlere lokalize olduğu gösterilmiştir ve bu yüzden inflamasyon sırasında serotoninin periferik etkisine aracılık ettiği düşünülür (21).

Eksitatör bir amino asit olan glutamat periferik inflamasyon sahasında yer alır. Sensoryal nöronlar modülasyonla değişebilen tam bir glutamat reseptörü grubunu eksprese ederler. Ayrıca afferent liflerin glutamat salgıladığı da gösterilmiştir bu etki de inflamasyonda daha da belirgin hale gelir. Bu da otoregülasyon olasılığını açıklar; otoregülasyon nosiseptör eksitabilitesinin kendi öz aktivitesiyle hızlanması olarak açıklanan bir geri bildirim mekanizmasıdır. Prostaglandinler AA (araşidonik asitin) COX (siklo-oksijenaz) aktivitesiyle oluşturulan metabolitleridir ve travma ve inflamasyon sırasında membran fosfolipidlerinden salınır. Sensitize edici ajanların prototipi olduğu ifade edilir. Bunların gerçekleşmesi açıkça ağrı oluşturmaz ama nosiseptif eşikni azaltır ve hassasiyete yol açar. Ancak nosiseptörler üzerinde direkt etkileri olduğuna dair inandırıcı kanıtlar, disosiyasyon duyusal nöronların in vitro elektrofizyolojik kayıtlarıyla gösterilmiştir. Nosiseptör özellikli hücrelerde prostaglandin E₂ (PGE₂) ve PGI₂(prostosiklin) aktivasyonu hipereksitasyon görülebilir ve in vivo veriler direkt afferent sensitizasyonu göstermektedir (21).

Mekanik ve termal yaralanma sonrasında arşidonik asitlerin lipooksijenaz tarafından metabolize olmasıyla ayrıca lökotrienler açığa çıkar. Lökotrien B₄ (LTB₄)'ün polimorfonükleer lökositlerin varlığında indirekt olarak hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir, ancak bu özellik COX'un AA üzerindeki etkisinden bağımsızdır. Ancak arşidonik asidin 15-lipooksijenaz ürünü dihidroksi-eikozatetraenoik asidin (diHETE) hiperaljezi oluşturmak üzere afferent terminaller üzerinde direkt etkili olduğu gösterilmiştir (21).

NGF ekspresyonu inflamatuvar lezyonlardan sonra hızla artarak kronik inflamatuvar durumlarda reseptör özelliklerinde uzun dönem değişikliklerde rol aldığı öne sürülmüştür. NGF'nin lokal ve sistemik enjeksiyonu hızla başlayan termal ve

mekanik hiperaljeziye yol açar. Bir NGF reseptörü olan yüksek afiniteli TrkA primer afferentlerin hemen hemen %50'sinde eksprese olmaktadır ve bu da NGF aracılı sensitizasyonun bir komponentinin direkt aktivasyon sonucunda ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten, deneysel inflamasyon sonrasında endojen olarak salınan NGF'nin akut sekestrasyonu, hem termal hem de mekanik sensitizasyonun ortaya çıkışına engel olur öte yandan kronik sekestrasyon termal uyarılara cevap veren nosiseptör sayısını büyük oranda azaltmıştır. Ayrıca, epidermislerinde NGF'yi aşırı eksprese eden transgenik fareler inflamasyon yokken hiperaljezik tutum gösterirler ve bu da NGF'nin periferik sensitizasyondaki olası aracı rolünü kanıtlamaktadır (25).

2.5.3.4. Nosiseptörlerin İndirekt Aktivasyonu

Kimyasal medyatörler nosiseptör aktiviteye diğer uyarılara verilen yanıtların sensitizasyonu ile indirekt olarak da aracılık edebilir. Örneğin, birçok non-nöronal hücre (mast hücreleri, keratinositler ve dolaşımdaki eosinofiller) TrkA eksprese ederler ve böylece yaralanmayla indüklenen NGF'ye cevap oluşturma yetilerini korurlar. NGF'nin mast hücresi proliferasyonunu, degranülasyonunu ve histamin ve 5-HT salınımını uyardığı gösterilmiştir. Mast hücresi degranülasyonunun inhibe olması deneysel hiperaljeziyi azaltır ve NGF ile indüklenen termal ve mekanik hiperaljeziyi kısmen etkisiz kılar. Benzer şekilde, bir lökotrien olan LTB₄ nötrofilleri yaralanma alanına çekerek hem rodentlerde hem de insanlarda indirekt olarak hiperaljeziye neden olur. İnfiltrat olan nötrofiller daha sonra terminallerin direkt olarak sensitizasyonuna neden olan diHETE'yi salarlar (21).

İnflamatuvar durumlarda sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile nosiseptör cevap modüle olabilir. Normal koşullarda, nosiseptörler sempatik uyarılara yanıt vermez. Ancak, inflamasyon nosiseptörleri katekolaminlere karşı doğrudan sensitize eder. Post-gangliyonik sempatik lifler BK ile indüklenen PG üretir. PG'ler sempatik terminallerden salınır ve mekanik hiperaljeziyi uyarır. Adrenerjik agonistlerin direkt cilt içine enjeksiyonu hiperaljeziye neden olur. Bu süreç PG'leri üreten ve serbestleştiren post-gangliyonik liflerin bir alfa-adenoreseptör ile aktivasyonuna bağlıdır (21).

2.5.3.5. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu: Sinir Hasarı

Periferik bir sinirin gerilmesi, komprese olması ya da kesilmesi (aksotomi), hasarlanan aksonların nörokimyasını bozacak olan karışık bir reaksiyonu başlatır. Bu tip bir travmayla ilişkili ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanır. Aksotomi hasar görmüş liflerin içinde gen ekspresyonunu değiştirir. Homostazisin bu şekilde kesintiye

uğraması, hasarlı yolakların fenotipini duyuşal bilginin transdüksiyon ve transmisyonundan sağ kalması ve rejenere olması gereken bir duruma çevirir. Sinir hasarının çok kötü sonuçlarından biri de hasar görmüş aksonlarda spontan aktivasyon ve hipereksitabilitedir. Bu lifler nosiseptörlere, o zaman sonuç olarak spontan ve çoğu vakada dirençli ağrı gelişir. Sinir hasarıyla ilişkili reaktif değişikliklerden bir çoğu santral sensitizasyondan kaynaklanır. Yine de, bazı periferik mekanizmalar araştırılmalı ve değerlendirilmelidir(21).

Reseptörler ve iyot kanalları nosiseptörler tarafından dinamik olarak eksprese edilir. Nosiseptörlerde oluşan mekanik hasarın etkileri ekspresyonu ve Na⁺ kanallarının dağılımında değişiklikler üzerindedir. Voltajlanmış Na⁺ kanalları nöronal eksitabilitenin modülasyonunda ve aksiyon potansiyellerinin başlatılması ve yayılmasında önemlidir. TTX (Tetrodotoksin)'e duyarlılık ve kinetik özelliklerine göre, DRG nöronlarındaki Na⁺ akımları şöyle gruplandırılabilir: .

- Hızlı TTX-duyarlı (TTX-S, Tip I-III, Nav1.3,)
- Yavaş TTX-dirençli (TTX-R, Nav1.8 ve Nav1.9), yüksek aktivasyon eşikli
- Kalıcı TTX-R, çok daha düşük aktivasyon eşikli (21).

Aksotomi, hem down -regülasyon (azaltarak düzenleme) ile ve tip III TTX-S kanalı olan Nav1.3'ün up-regülasyonuna (artarak regülasyonuyla) neden olur. Nav1.3, aktivasyon sonrasında Nav1.8 ya da Nav1.9'un her ikisinden de çok daha fazla yeniden kullanıma hazır hale geldiği için hasarlanma sonrasındaki çokluğu nedeniyle yaralanan aksonun eksitabilitesi, aktivasyon eşiğinin azaltılmasıyla artar (21).

Periferik sinir hasarından sonra anatomik reorganizasyon da sık oluşur; örneğin büyük çaplı A-lifleri omuriliğin fizyolojik olarak yalnızca C-lifi nosiseptör inputu alan lamina II'sine de dağılırlar. Böylece anormal lokalizasyon gösteren A-lifleri, sinir yaralanmasıyla ilişkili dokunmakla ortaya çıkan allodini oluşumunu açıklayabilir. Daha fazla anormal yerleşimli reorganizasyon durumu DRG'de görülmüştür. Post-gangliyonik sempatik lifler, nosiseptörler de dahil olmak üzere sensöryal nöronlar etrafında gruplar halinde yerleşmiştir. DRG nöronlarının aksotomi sonrasında katekolaminlere karşı sensitivitesi, duyuşal işlevleri düzenleyen bu yapay filizlenmeler sonucu oluşabilir (21).

2.5.3.6. Hedeflerin Düzenlenmesi

Sinir yaralanması ya da inflamasyon sonrasında değişen nosiseptör fonksiyonlarının düzenlenmesiyle ilişkili verilerden faydalanmak için, bu olayları ileten moleküler aktiviteleri anlamamız gerekir. Diğer sensoryal reseptörlerin aksine, nosiseptörler mekanik basıdan kimyasal maruziyete kadar bir dizi farklı çevresel uyarana yanıt vermek için gereklidir. Bu yolların anlaşılması, analjezi için yeni hedeflere ve muhtemelen halen var olan tedavilerin gözden geçirilmesini sağlayacaktır (21).

İnflamatuar ağrı için en ön sıradaki tedaviler arasında, COX enzimini inhibe eden SOAİİ'ler (steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar) yer almaktadır. COX, AA'nın prostanoidlere metabolize olmasını katalize eder ve bu da nosiseptörlerde cAMP miktarını artırarak periferik sensitizasyona katkı sağlar. Bu, nosiseptöre özgü bir TTX-R Na⁺iyon kanalının (muhtemelen NaV1.8 ya da Nav1.9) bir cAMP ve PKA bağımlı mekanizmayla fosforilasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu değişiklik, bir aksiyon potansiyelini ateşlemek için gerekli olan daha düşük bir membran depolarizasyonuna neden olur ve böylece kişi ağrıya sensitize olmuş olur. SOAİİ'ler, bu mekanizmayı inhibe ederek, analjezi oluşturabilirler. Benzer şekilde, diğer inflammatuar komponentler (BK ve NGF gibi) başka bir nosiseptöre özgü katyon kanalı olan TRPV1'i, PKC ya da fosfolipaz C (PLC)γ aracılığıyla düzenler (21).

Geçici ya da süregelen ağrı durumlarında aktive olan sayısız kompleks sinyal yollarının anlaşılması yeni tedaviler için daha fazla hedefler sağlayacaktır. TTX-R Na⁺ kanalları (NaV1.8 ya da Nav1.9), P₂X₃, P₂X₄ ve TRPV1 gibi nosiseptöre özgü kanalların belirlenmesi, sonunda çok değerli yeni tedavilerin bulunmasını sağlayacak merak uyandıracak hedefler sağlamıştır (21).

Özetleyecek olursak:

- Nosiseptörler geniş bir dizi çevresel uyararla (bası, sıcak, soğuk, kimyasallar) uyarılır.
- Nosiseptörler şu şekilde sınıflandırılabilir:
 - Boyut: Aδ - (orta, myelinli) ve C-lifleri (küçük, myelinsiz).
 - Nörokimyasal özellik: peptiderjik ve non-peptiderjik.
 - Büyüme faktörlerine cevap: NGF ve GDNF bağımlı.
- Nosiseptörlerde inflammatuar komponentler ve aksotomi sonrasında sensitizasyon oluşur.

Nosiseptör aktivasyonu şu şekilde olabilir:

- Direkt (BK, 5-HT, H+ ve NGF gibi).
- İndirekt (sempatik aktivasyon, BK ve NGF gibi).

Tedavide şunlar amaçlanır:

- İnflamasyonun azaltılması (örneğin SOAİİ'ler).
- İyon kanalları (örneğin P₂X₃, P₂X₄, Nav1.8, Nav1.9, CMR1, TRPV1).
- Sinyal yolları (örneğin PKC, PLC, PKA) (21).

2.6. SANTRAL MEKANİZMALAR

Bu bölümde verilmek istenen asıl mesaj ağrının bilinçli zihnimizin hile ve aşırılıklarından etkilenen bir algı olmasıdır. Belirli bir zararlı uyarı ile ağrının hissedilmesi arasında basit bir ilişki yoktur. Bu durum ilk defa Melzack ve Wall tarafından ortaya atılmıştır ve örnek olarak spor müsabakalarında ya da savaşta alınan travmatik yaralanmaların çoğu zaman göreceli olarak ağrısız olarak tanımlandığını bildirmişlerdir. Uyarılma, dikkat ve beklenti gibi psikolojik faktörler, ağrının modülasyonunda etkili olan merkezî sinir sistemi alanlarını etkileyebilirler (21).

Ağrının iletimi somatosensoryel sistemdeki nöron devreleri üzerine etkili olan inhibitör ve hızlandırıcı etkilerin dengesine bağlıdır. Bu etkilerin kombinasyonu omurilik, beyin sapı ve birçok kortikal alan da dahil olmak üzere SSS'in birçok seviyesinde oluşur. Bu bölümde merkezi sinir iletimi üzerinde bu karmaşık etkileri açıklanacaktır. Kronik ağrının oluşumunda ve kronik hale gelmesinde sıklıkla bu sistemlerdeki bozukluk kritik olarak etkilidir. Bu kontrol mekanizmalarını etkilemek için bazen eski (örn. opioidler) ve bazen de yeni (örn. gamma amino bütirik asit (GABA)-pentin) analjezikler kullanılabilir (21).

2.6.1. Ağrı Sürelerinin Spinal Kord Düzeyinde Modülasyonu

Ağrı, nosiseptif ve diğer afferent inputlar arasındaki aktivitenin dengesine bağlı olarak düzenlenebilir. Omuriliğin arka boynuzu (DH); primer sensoryel nöronları, lokal internöronal ağları ve aynı zamanda supraspinal merkezlerden inen kontrolü de içeren birçok inputun bütünleştiği önemli bir bölgedir (21).

1960'larda, nörofizyolojik çalışmalar somatosensoryel uyarılmadan sonra omuriliğin arka boynuzundan assendan uyarının özellikleri, değişik klasifikasyonlardaki 1° duyuşal nöronların aktivasyon paterniyle ilişkili olduğu hakkında kanıtlar ortaya çıkarmıştır. Melzack ve Wall öne sürdükleri ağrının "kapı

kontrol” teorisine göre, düşük eşikli myelinize 1° afferentler, DH'den çıkan nöronların myelinsiz afferentlerden nosiseptif inputlara yanıtını azaltmaktadır. Bu işlemde kullanılan nöral mediatörlerin tam olarak ne olduğu tartışılrsa da, “kapı kontrol” teorisi, ağrı mekanizmaları hakkındaki düşünme sisteminde devrim yaratmıştır. Ağrı, C-lifinde başlayan ve serebral kortekste sonlanan özgül bir yolağın aktive olmasının önlenemez bir sonucu değildir. Ağrı algısı, somatosensoryel sistem içinde aktivasyon paternlerinin kompleks olarak modülasyonunun bir sonucudur. Örneğin, bu teoriyle bilim insanları düşük eşikli myelinli afferentlerin aktivasyonuna yönelik transkütanöz elektriksel sinir stimülasyon ve dorsal kolonun uyarımı gibi bazı yeni tedavilere yönelmiştir (21).

2.6.2. Santral Sensitizasyon

Nosiseptörlerin tekrarlayan uyarılmaları DH içinde giden nöronlarda eksitabilitenin artmasına neden olur ve bu da nosiseptif bilginin işlenmesinde artışa yol açar. Bu süreç santral sensitizasyon olarak tanımlanır. Hem hayvan hem de insan deneylerinde, santral sensitizasyonun inflamasyon ve sinir yaralanması gibi durumlarda yaralanma sonrası hipersensitiviteye önemli olarak katkı sağladığı gösterilmiştir. Nosiseptif afferentler tarafından salınan bir dizi farklı nörotransmitterlerin bu süreçte etkili olduğu öne sürülmüştür. NK-1 (Nörokinin-1) reseptörü etkileyen nöropeptid substans P ve glutamat (N-metil-D-aspartat reseptörü etkileyen) kritik olarak önemli görülmektedir. Santral sensitizasyon için bir önlem olarak preoperatif C-liflerinin lokal anesteziyle bloke edilmesi, preemptif analjezinin ardındaki temel ilkedir (21).

2.6.3. Omurilikteki DH İçindeki İnhibitör Mekanizmalar

Segmental ve desenden inhibitör kontroller sayesinde somatosensoryel sistemdeki iletim DH içinde inhibe edilebilir. Bu inhibisyon 1° afferent terminalde pre-sinaptik seviyede ve DH nöronu üzerinde post-sinaptik olarak gerçekleşebilir. DH içindeki inhibitör nörotransmitter sistemler GABA, glisin, serotonin (5-hidroksitriptamin), adenosin, endojen kanaboidler ve endojen opioid peptidlerden oluşur (21).

Opioiderjik sistem, özellikle ağrı iletiminin regülasyonunda temel rol oynar. MOP (mü opioid reseptör), DOP (delta opioid reseptör) ve KOP (kappa opioid reseptör) olarak üç reseptör tipi ve bunların aynı kökten ligandları olan endojen opioid genlerle kodlanmış olan pro-opiomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfin opioid sistemi etkiler. Yüzeyel DH'de bu endojen opioid peptidler, enkefalin ve dinorfin içeren internöronlar formunda yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Opioid reseptörler hem 1° afferent

nöronların terminallerinde hem de post-sinaptik nöronların dendritlerinde ekspres olurlar. Endojen opioidler, nosiseptif afferentlerin terminallerinden nörotransmitter salınımını azaltarak ve DH nöronlarında depolarizasyonuna neden olarak ve böylece onların eksitabilitesini düşürerek nosiseptif bilginin iletimini inhibe ederler. Bu sistemin önemi, dinorfin ekspresyonunu inhibe eden ve DREAM adı verilen bir genin çalışılmasıyla çok açık bir şekilde gösterilmiştir. Bu geni olmayan farelerde omuriliğin DH'sinde dinorfin ekspresyonunun arttığı, akut zararlı uyarılara cevabın azaldığı, Kronik nöropatik ve inflamatuvar ağrı modellerinde ağrı davranışının azaldığı gösterilmiştir (21).

2.6.4. Spinal Kordda Segmental Düzeyde İnhibisyon ve Diffüz Ağrılı İnhibisyon Kontrolü

Vücudun bir bölgesindeki ağrı algısı, başka bir bölgeye ağrılı bir uyarın uygulanmasıyla azaltılabilir. “Ağrı ağrıyı baskılar” fikri irritasyon oluşturan terapötik stratejilerin nedenidir. Bunun nörofizyolojik temeli, DNIC (diffüz ağrılı inhibitör kontrolü) olarak tanımlanmıştır. Ağrılı bir uyarana DH nöronlarının cevabı, bunların alıcı sahasının dışında bir alana başka bir ağrılı uyarın uygulanırsa azalır. Bu sistem, yaygın ve somatotropik olmayan bir sistem gibi çalışır. Karşı bölgedeki ağrılı uyarının gücü arttıkça bu inhibitör etki de artar. DNIC'te yer alan yollar omurilikle sınırlı değildir, ayrıca supraspinal bir komponenti de bulunur (21).

2.6.5. Ağrının Supraspinal Modülasyonu

İyi tanımlanmış bir desendan (inici) yolak da primer olarak omuriliğin DH'si üzerine etki eder ve zararlı bilginin santral iletimini inhibe eder. Bu şekilde ağrıyı düzenleyen bir yolak hakkındaki ilk kanıtlar, uyarınla oluşturulan analjezi fenomeniyle elde edilmiştir. Üçüncü ventrikülde PAG (peri akuaduktal gri cevher)'in ve dördüncü ventrikülün elektriksel olarak uyarılmasıyla derin analjezik etki yaratabilir. Bu etki, hastalarda gösterilmiştir; bu alanda tedavi amaçlı yerleştirilen elektrotlar ağrının şiddetini azaltabilir, diğer yandan taktil ve termal sensitivite aynı kalır. PAG; amigdala, hipotalamus ve frontal lob da dahil olmak üzere birçok daha yüksek merkezden gelen bilgileri birleştirir. Aynı zamanda DH'den asendan nosiseptif inputlar da alır. PAG, DH'de nosiseptif bilgilerin modülasyonunu kontrol eder; bunu da RVM (rostroventromedial medulla) ve DLPT (dorsolateral pontin tegmentum) 'a projeksiyonla gerçekleştirir(21).

Endojen opioid peptidler ve bunların reseptörleri bu yolda çok fazla eksprese olurlar. Opioidlerin etkisi omurilikte DH ile sınırlı değildir. Opioid agonistler ek olarak PAG ve RVM'yi uyarır ve bu da inen ağrı düzenleyici yolların aktive olmasıyla sonuçlanır. Diğer nörotransmitter sistemleri de ayrıca uyarılır. 5-HT ve norepinefrin, beyin sapından (RVM'den sonra) DH'ye giden projeksiyon nöronlarında yer alan transmitterlerdir. Omuriliğe doğrudan 5-HT veya norepinefrin uygulanması analjezi sağlar; öte yandan bu nöronların yıkımı sistemik olarak uygulanan morfinin etkisini inhibe eder. endojen kanaboidlerin, örneğin anandamidin etkisine odaklanılan çalışmalar yapılmıştır. Bu açıl gliseridler, DH nöronlarında eksprese edilen, CB₁(kannabinoid reseptör tip 1) üzerine olan etkileri aracılığıyla DH düzeyinde zararlı bilgilerin iletimini bloke edebilirler. Bunların ayrıca PAG ve RVM düzeyinde anti-nosiseptif etkileri de bulunur. Bu etkilerin bir kısmına opioid sistem tarafından aracılık edilir, geri kalanı ise opioidlerden bağımsızdır(21).

Çevresel bir stres yaratıcının uygulanmasıyla, ağrıya normal davranışsal cevap, uygun olmayan bir hale gelebilir. Stres, ağrıya duyarlılığın azalmasına neden olur ve bunun süresi kullanılan uyarının süresi ve doğasına göre farklılık gösterir. Yukarıda bir kısmı anlatılan ağrıyı inhibe edici sistem, stresle indüklenen analjeziye aracılık eder. Bunun için ilkel kanıtlar, stresle indüklenen analjeziyi bloke edebilen nalokson gibi opioid antagonistlerinden elde edilmektedir. Stres gibi kompleks bir fenomenin yalnızca omurilik düzeyinde mekanik olarak etkili olduğunun düşünülmesi basit olur. Çok daha üst düzeylerin ağrının modülasyonunda önemli etkiler yer alıyor gibi gözükmektedir (21).

Nosiseptif bir uyarının eksikliğinde, daha üst merkezin aktive olması(öğrenme ile indüklenen ve PAG boyunca giden) ağrıyı artırabilir; bu da DH nosiseptif nöronlarda aktivasyon, pozitron emisyon tomografiyle (PET) gösterilen daha üst merkezlerdeki aktivasyon, deneysel olarak oluşturulmuş ağrı durumlarında subjektif bildirimlerle kanıtlanmıştır (21).

2.6.6. Yüksek Bilişsel İşleme ve “Ağrı Matriksi”

İnsan beynine uygulanan işlevsel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi yüksek bilişsel fonksiyonlar hakkında, ağrı algılanması da dahil olmak üzere fantastik bir bakış açısı sağlamıştır. Bu tür çalışmalardan elde edilen en çarpıcı bulgulardan biri ağrılı bir uyarının uygulanmasından sonra aktive olan beyin bölgelerinin fazlalığıdır. Bu bölgeler, yani “ağrı matriksi” talamus, somatosensoryel korteks I ve somatosensoryel

korteks II, insular korteksi anterior singulat korteks ve premotor korteks ve serebellum gibi motor bölgelerinden oluşur. Ağrı bölünmez bir fenomen değildir. Algılanan hoşnutsuzluk gibi affektif bileşenler, zararlı bir uyarının yerini ve yoğunluğundan oluşan ağrının basit duyuşal boyutundan çok daha farklıdır. Farklı nöral maddelerin, ağrı deneyiminin değişik taraflarını kodladığını gösteren psikofiziksel deneyler yapılmıştır. 1° ve 2° somatosensoryel korteksteeki aktivasyon ağrının duyuşal komponentini kodlar; diğer yandan insular ve anterior singulat korteksteeki aktivasyon ağrının affektif komponentini kodlar. Teknik beceri gerektiren planlanmış hareketin başlatılmasında işin içine girdiği düşünölen pre-motor korteks ve serebellum gibi bölgelerin ağırlı bir uyararla aktive olması ilk başta biraz şüphe uyandırmıştı fakat duyuşal işlemenin tek başına olmadığı, gerçekte uygun bir motor cevapla birlikte olduğu düşünölrse bu daha mantıklı olduğu düşünür (21).

Thunberg'in termal illüzyonu, santral ağrı işleminin kompleksliğine kısmen açıklamaktadır. 20°C ve 40°C ısılar, sırasıyla zararsız soğuk ve ılık olarak hissedilir. Ancak, bir ızgara halinde eş zamanlı olarak uygulanırsa, ağırlı bir yanma olarak algılanır. Bunun maskelenmenin ortadan kalkması fenomeniyle ilişkili olduğu düşünölr; bu durum termo-sensoryel bütünleşmeyle ağrının santral inhibisyonunu açıklar. İlginç olarak termal ızgara illüzyonu anterior singulat korteksi uyarır, diğer yandan bunun parçaları olan ılık ve soğuk uyarılar aktive etmez. Termo-sensoryel ve ağrı bütünleşmesinin ortadan kaldırılması, bir talamik şoktan sonra görölebildiği gibi, santral ağrı sendromuna neden olduğu öne sürölmüştür (21).

2.6.7. Cinsiyet ve Ağrı Algılaması

Epidemiyolojik çalışmalarda, ağrı yükünün kadınlarda daha fazla ve çeşitli olduğu bulunmuştur. Böyle bir farkın temelinde genetik, hormonal ve psikolojik değişiklikler yer alıyor olabilir. Bazı net olmayan raporlara göre zararlı bir uyarın tarafından oluşturulan aktivasyon paterni açısından her iki cinsiyet arasında ağrının santral işlenmesi arasında fark vardır. Ancak, bu bulgu kanıtlanmalıdır. Analjezik ilaçlara cevabın da cinsiyetlere göre farklılık gösterebileceği noktası da önemlidir, bu farklılık hem farmakodinamik hem de farmakokinetik faktörleri içerir (21).

2.6.8. Dikkat ve Duygulanmanın Ağrı Üzerine Etkisi

Şimdiye kadar tartışılan ağrıyı işleyen mekanizmaların çoğuna yalnızca farmakolojik yönden değil, aynı zamanda bağlamsal ve/veya bilişsel manipülasyon yönünden de ulaşılabilir. Ağrının algılanması aşağıdaki değişkenlerle değiştirilebilir (21);

- Dikkatle ilişkili durum
- Duygusal durum
- Tutum-davranış
- Deneyim

Ağrı deneyimini değiştiren değişkenlerden en fazla çalışılmış olan dikkat durumudur. İnsanlar zararlı bir uyarana karşısında dikkatleri azaldığında ağrı daha az yoğun olarak algılanır. Bilişsel olarak zorlayıcı bir görev (örn. akıldan aritmetik) bu şekilde bir dikkat dağıtıcı olarak verilebilir. İlginçtir ki, bilişsel olarak daha fazla zorlayıcı olan görevler verildiğinde algılanan ağrı yoğunluğunda daha büyük azalmalar sağlıyor. SSS'nin çoğu seviyesinin ağrının dikkatsel modülasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir. Deneklerin dikkatinin ağrıdan başka bir yöne çevrilmesiyle PAG aktivasyonu anlamlı olarak artmaktadır. Dikkat dağılmasıyla oluşan ağrı yoğunluğundaki azalma PAG aktivitesinin düzeyine bağlıdır. Dikkatin ayrıca hem duygusal hem de limbik kortikal alanlarda nosiseptör cevapları modüle ettiği gösterilmiştir (21).

Duygusal durumların kronik hastalıklarla ilişkili olan ağrıyı etkilediği klinik çalışmalarla göstermiştir. Duygu durumu, ağrı cevabını seçici olarak etkilediği düşünülmektedir. Anterior singular korteksin duygu durumuyla ağrının modüle edilmesinde önemli bir alan olduğu düşünülmektedir. Ağrının bilişsel manipülasyonu, kronik ağrı durumlarında terapötik bir yöntem olarak akılda tutulmalıdır (21).

2.6.9. Temel Mesajlar

- Beynin daha aşağı merkezlerden gelen kendi inputlarını kontrol ettiği, “yukarıdan aşağıya” kontrol olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.
- Endojen opioid peptidler nosiseptif bilginin iletimini inhibe eden intrinsek bir inen yolağın bir bölümünü oluştururlar.
- Ağrının santral işlenmesinde etkili olan birçok kortikal bölge yer alır. Anterior singular ve insular korteksler bunun affektif komponentini kodlar. 1° ve 2° somatosensoryel korteksler sensoryal algılamadan sorumludurlar.

- Hem dikkat durumunun ve duygusal bağlamın ağrı algısı üzerine önemli etkileri bulunabilir.
- Duyusal bilginin santralde işlenmesinin kompleksliği, belirli bir zararlı uyaran ve ağrı algısı arasında hiç de basit olmayan bir ilişki olduğu anlamına gelmektedir (21).

2.7. AKUT AĞRI

Ağrı fiziksel, kimyasal ve psikolojik faktörlerin birleşimidir. Her zaman nosisepsiyon ile birlikte ve vücuda zarar veren bir olayın varlığını işaret eder. Ağrının nedeni ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman açısından yakın ilişki vardır. Travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon akut ağrı oluşturan nedenlerdir. Postoperatif ağrı, akut ağrıya en iyi örnek gösterilebilir. Ağrının derecesini ölçen çeşitli skalalar mevcuttur. Hasta ağrı şiddeti indeksi ile ilk değerlendirme sürecinde kayıt altına alınıp, ağrının erken ve etkin yönetimi sağlanmalıdır (26).

2.7.1 Fizyopatoloji

Somatosensasyon; dokunma, basınç, ağrı gibi uyaranlarla nöral substratların salındığı fizyolojik bir süreçtir. Nosisepsiyon ise genellikle olası ya da var olan doku hasarının oluşturduğu uyaranla nöral yolların aktive edilmesiyle oluşur. Nosisepsiyon doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık, elektriksel ve kimyasal olaylar dizisinin bütünüdür. Nosiseptif ağrı genellikle geçici bir ağrıdır. Klinik olarak nosisepsiyon derecesi doku hasarının olması ile anlaşılmaktadır. Travma, artrit veya kanser gibi durumlarda periferik nosiseptörleri uyaran doku hasarı ve enflamasyon sebebiyle ortaya çıkar. Nosiseptif uyaranlar primer afferent lifler aracılığı ile omuriliğe iletilen elektrik sinyallerine dönüştürülerek iletilmektedir. Primer afferent nöronlar omuriliğin dorsal boynuzunda seconder afferent nöronlar ile sinaps yapar ve kontralateral spinotalamik ve spinoretikular yollar olmak üzere iki ana çıkan yolla daha yüksek merkezlerle bağlantı kurar. Serebral korteks ve diğer yüksek merkezlere birden çok projeksiyon bulunur. İmpulsların santral sinir sisteminde işlenmesi ile ağrı deneyimi oluşur. Algılanan zararlı uyaranlar ağrının duyusal komponentini oluşturur. Omuriliğin dorsal boynuzuna iletilen bu sinyaller burada işlenir ve periaquaduktal gri cevherden inen yollar tarafından modüle edilir. Bu impulslar ağrı matrisini oluşturan primer ve sekonder duysal korteks, insular korteks, motor korteks ve serebelluma iletilir. Limbik sistem bağlantı oluşturarak ağrının emosyonel komponentini

oluşturur. Nosisepsiyondan farklı olarak, ağrı bilinçli bir deneyimdir. Ağrıda, özellikle de kronik ağrıda sık olarak acı çekme vardır. Acı çekme fiziksel fonksiyon kaybı, sosyal izolasyon, ailevi sıkıntı ve fiziksel veya manevi yetersizlik duygusuna sebep olur (22).

Bir uyarının algılanması, sırasıyla **transdüksiyon**, **transmisyon**, **modülasyon** ve **persepsiyon** olmak üzere toplam dört adımda gerçekleşir.

2.7.2. Transdüksiyon

Periferik sinirlerde mekanik, kimyasal, sıcak ve soğuk uyarılar gibi farklı enerji formlarının elektrik enerjisine dönüştürülmesidir. Hasar veya enflamasyon gelişen dokulardan ağrı sürecinde sitokinler, bradikinin, prostaglandinler ve substans P dâhil olmak üzere inflamatuvar mediatörler salınır. Bu uyarılar direkt olarak nosiseptörleri aktive edebildikleri gibi nosiseptörlerin eksitabilitesini de artırır (22).

Bradikinin; potent bir vazodilatördür. Birbirine bağlı 2 G protein reseptörleri ile inflamatuvar ağrı ve hiperaljezide kritik öneme sahiptir. Doku hasarının oluşmasıyla eksprese edilen bağlanmış G protein reseptörleri olarak bilinen B1 ve B2 reseptörlerini uyarır. Hasardan sonra, bradikinin salınır ve myelinize ve myelinize olmayan nosiseptörlerin aktive edilmesiyle akut ağrı oluşmasını sağlar. Bradikinin ayrıca fosfolipaz C, protein kinaz C'yi aktive eder, eikosanoid ve nitrik oksit oluşturur ve TRPV1 kanallarını modüle eder. Böylece geçici sıcak hiperaljesi tablosunu ortaya çıkarır (22).

Serotonin; mast hücrelerinin degranülasyonundan elde edilen platelet aktive edici faktöre cevapla plateletlerden salınır ve nosiseptörleri aktive ederek direkt ağrıya neden olur. Serotonin aynı zamanda bradikinin kaynaklı ağrı ve nosiseptör aktivasyonunu artırır (22).

Histamin; substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) aracılığıyla mast hücrelerinden salınır. Bu nöropeptitler aktive nosiseptörlerden elde edilir, vazodilatasyon ve ödem de dahil olmak üzere farklı yanıtlar oluşturur (22).

Eikosanoidler; prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienleri de içeren araşidonik asitin bir türevidir. Prostaglandinler, yapısal COX-1 ve indüklenebilir COX-2 enzimleriyle üretilir ve nosiseptörlerde tetrodoksine dirençli Na akımının aktivasyon eşiğini düşürür, hücre içi cAMP seviyelerini artırır, duysal nöronların uyarılabilirliğini artırır. Mast hücreleri ve makrofajlardan lökotrien salınmasıyla ve bağlanmış G protein reseptörlere etki etmesiyle, sitokin üreten hücreleri aktive ederek hiperaljezi ve mekanik uyarılara sensitizasyon oluşturur (22).

Nitrik Oksit (NO); hasar görmüş afferent sinirlerden salınır ve soluble guanilil sülfazı (sGS) daha da sensitize ederek çevre nöronları etki ederek, ağrı ve inflamasyonu attırır (22).

Adenozin; doku hasarı ve inflamasyonu ile ekstraselüler boşlukta artar. Serotonin gibi nosiseptörlerin direkt aktivasyonu ile ağrı oluşturur (22).

Sitokinler; TNF α 'nın makrofaj, astrosit ve schwann hücrelerinden salınmasıyla nosiseptif afferent sinirleri termal ve mekanik uyarılara duyarlı hale gelir (22).

Bu mediatörler dışında C kemokinler, eksitatuar aminoasitler, nöron growth faktör, proteinazlar, matriks metalloproteinazları ağrı oluşumunda görev alır. Bu mediatörler asit duyarlı iyon kanalları, BK-1 ve BK-2 reseptörleri, 5-HT_{2A} reseptörleri, P2X₃ (ATP'ye bağlanan), ve tirozin kinaz A (TrkA) reseptörleri (sinir büyüme faktörüne bağlanan) gibi periferik nosiseptörlere etki eder (22).

Nosiseptörler inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle reversibl plastisite gösterir. Nosiseptörlerin aktivasyon eşiği doku hasarının olduğu bölgede azalır ve artmış ağrı duyarlılığına sebep olur (periferik sensitizasyon). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar periferik sensitizasyon ve ağrıyı, lokal olarak uyarılmış COX-2 enzimleriyle prostaglandin E₂ üretimini inhibe ederek azaltır. Böylece doku iyileşmesi ile hastalık süreci kontrol altına alınır. Artan ağrı duyarlılığı hasarlı vücut bölgesini korumaya yardımcı olarak iyileşmesine katkı sağlar. Transient receptor potential vallinoid (TRPV) kanalları termal uyarıyı algılar ve bu uyarılara sinyaller oluşturarak yanıt verir. Santral sinir sistemi de ağrıya cevap olarak plastisite gösterir ve omurilikte ağrı iletimi artar. Devam eden nosiseptif girişi ile uyarı-cevap ilişkisi değişir ve santral sinir sistemindeki nöronların eksitabilitesinin artması ile sonuçlanabilen santral sensitizasyona neden olur. Bu durum klinik olarak ağrılı uyarılara artmış yanıt (hiperaljezi) ve dokunma gibi ağrısız uyarılarla ağrı oluşmasına (allodini) sebep olur (22).

Nosiseptif ağrı, normalde yüksek eşikli nosiseptörlerin ağrılı uyarılara cevabı sonucunda oluşur. Periferik sensitizasyonda, aktivasyon eşiği azalır ve membran eksitabilitesi artar. Hasar varlığı proton, ATP, prostaglandinler, P maddesi ve histamin gibi inflamatuvar mediatörlerin lokal olarak salınmasına neden olur. Bu ayrıca inflamatuvar hücrelerini çeker ve hasarlı hücrelerden intraselüler ATP ve hidrojen gibi maddeler salınır. Bu hücreler, IL-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin salınmasıyla nosiseptör terminalinde Na ve Ca geçişlerini artırarak aksiyon potansiyeli oluşturur. Bu inflamatuvar yanıtta ektopik aksiyon potansiyelleri de oluşabilir (periferik

uyaran olmasa bile). Özellikle nöronlarda hasar varsa, oluşan bu ortam nosiseptörlerin uyarılma eşiğini düşürür ve uyarın sayısını artırır uyarının daha fazla ağrı oluşturmaya sebep olur. Bu durum transdüserlerin f ve Nav 1.2 Na kanallarını fosforilasyonuyla gelişir. Örneğin prostoglandin E2 nosiseptörlerin aktivasyon eşiğini prostoglandin reseptörlerine bağlanarak düşürür. Prostoglandin E, adenil siklazı aktive eder ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'ı artırır. cAMP, cAMP bağımlı protein kinaz A'yı aktifleştirir Bradikinin ve lökotrienler de nosiseptörleri sensitizasyon oluşturur. IL-1b ve TNF α hasarlı dokuda sikloksijenaz 2 (COX-2)'yi inflamasyonun başlangıcından birkaç saat sonra indükler. COX-2 araşidonik asitten prostoglandin E2'ye dönüşecek olan Protoglandin H'ı oluşturur. SOAİİ'lerin travmadan hemen sonra etkili olmamasının sebebi COX-2'nin inflamasyondan birkaç saat sonra aktive olmasıdır (22).

2.7.3. Transmisyon

Bir uyarınla oluşan elektriksel uyarının santral sinir sistemine iletilmesi olayıdır. Transmisyonun 3 majör bileşeni vardır; periferik sinirler, spinal nöronlar ve beyin sapı-diensefalon nöronları (22).

1. Periferik sinirler: Dorsal kök gangliyonundaki duyuşal nöronlar periferden aldıkları uyarıları spinal korddaki ikinci sıra nöronlara iletir. Ciltten uyarılabilen üç çeşit sinir lifi bulunur. A-Beta (A β) lifler kalın ve miyelin bulunur. Normal şartlarda ağrı iletiminde rol almazlar. C liflerinde miyelin yoktur. Uzun süren yanıcı ağrı C lifleri tarafından iletilir. A δ lifleri ince liflerdir ve miyelin bulunur, keskin ve sızlama gibi duyuları taşır. A δ ve C lifleri nosiseptörlerden aldıkları impulsu iletir. Nosiseptörlerin soğuk, sıcak, kimyasal ve mekanik uyarılara cevap verebilme kapasitesi mevcuttur (22).

2. Spinal nöronlar; transmisyon ağının ikinci bileşenidir. Bu hücreler talamus ve beyin sapı ve diensefalonda çeşitli yapılara projeksiyonlar göndererek bağlantı kurar (22).

3. Beyin sapı ve diensefalon nöronları; transmisyon ağının üçüncü bileşenidir.

Son olarak bu hücreler farklı kortikal alanlara da projeksiyon sunar (22).

2.7.4. Periferik Mekanizmalar

Genel olarak, somatosensasyon primer afferent liflerin aktive edilmesiyle başlar. Bu lifler, dorsal kök gangliyonunda bulunan hücre gövdeleri ile beraber periferik sinir sisteminin bir parçasıdır. Belirli bir uyarınla cilt uyarıldıktan sonra iletim hızlarına göre primer afferent lifler 3 gruba ayrılır. İletimi en hızlı lifler; geniş çaplı ve miyelinli A-beta

(A β) lifleridir. Bu liflerde normalde ağrı iletimi yoktur, daha çok hafif dokunma, basınç veya saç hareketini iletirler. Nosisseptif nöronların aksonları genellikle miyelinsiz C ya da ince miyelinli A-delta (A δ) lifleridir. A δ - ve C liflerin nosisseptörlerinin işlevsel rolü farklı olabilir, fakat A δ lifleri keskin, yoğun karıncalanma hissinin oluşmasına sebep olur. A δ - ve C lifleri ağrılı uyarıların yoğunluğu, yeri ve zamanına göre santral sinir sistemine bilgiyi iletir ve kodlar (22).

2.7.5. Supraspinal Mekanizmalar

Supraspinal yapılar olan beyinsapı, diensefalון ve kortikal alanlar somatosensoryal sistemde yer alır. Beyinsapı ve diensefalona giden somatosensoryal inputların bulunduğu iki yer vardır (22).

Birincisi; anterospinaldeki asendan yolaktır. Spinal projeksiyon nöronlarının birçok akson ve akson kollateralleri, beyinsapı ve mezensefalוןun merkezinde bu asendan yolda devam eder. Bu yolak kardiyovasküler ve respiratuar fonksiyonları etkileyen beyin sapı otonomik düzenleyici bölgeleri de içermektedir. Mezensefalonda uyarılmış olan somatosensoryal modülasyonun hem inen hem de çıkan yollarından merkezlere doğru çok sayıda girdiler bulunmaktadır. Anterolateral sistem lifleri talamus, hipotalamus ve posterior, lateral ve medial bölgeleri de olmak üzere diensefalik yapılarda son bulur (22).

İkincisi; primer afferent liflerin yer aldığı beyin hürelerine somatosensoryal inputlar gönderen spinal kordun dorsal sütunundaki asendan bölümdür. Bu girdiler; nükleus gracilis'in en medialindeki alt ekstremitte ile sinaps yapan lifler ve nükleus kuneatus'un lateralindeki üst ekstremitte ile sinaps yapan lifler olarak düzenlenmiştir. Trunkus her iki nükleus alanında temsil edilmektedir. Dorsal sütun nükleuslarındaki ikinci sıra nöronların aksonları orta hattı geçer ve beyin sapının karşısında medial lemniskus'u oluşturur (22).

2.7.6. Transmisyonun Nörokimyası

Anterolateral ve dorsal kolon medial lemniskal yollar merkezi sinir sistemi boyunca ağrı iletimine aracılık eder. Bununla beraber, bu yollar arasında anatomik ve fizyolojik olarak farklılıklar bulunsa da somatosensoryal sürecin nörokimyası birbirine çok benzer. Her iki sistem de transmitter bileşenlerinin 3 sınıfını da bulundurur. Bunlar; duyuusal afferent uçlar, yerel devre uçları ve desenden (veya asendan) modülatör devresi

uçları olmak üzere üç anatomik kompartmanda bulunan eksitatör nörotransmitterler, inhibitör nörotransmitterler ve nöropeptidlerdir (22).

Eksitatuvar nörotransmitterler: glutamat ve aspartat aminoasitleri, somatosensoryal sistem boyunca sinapslarda bulunan temel eksitatuvar nörotransmitterleri oluşturmaktadır. Somatosensoryal sistemde glutamat ve aspartat için; primer afferent lifler ve spinal nöronlar arasında, spinal nöronlar ve talamik nöronlar arasında olan iletim dört reseptör türüne bağlıdır. Bu reseptörler; N-metil-D-aspartat (NMDA), kainat, AMPA ((R, S) -a-amino-3-hidroksi-5-methylisoxazole-4-propionik asit) reseptörleri ve metabotropik reseptörler olarak adlandırılır. Buradaki son üç reseptör sıklıkla non-NMDA reseptörleri olarak isimlendirilir. AMPA ve kainat reseptörlerin Na kapılı kanalları mevcuttur ve uyarının şiddeti ve tüm modaliteleri için, hızlı sinaptik afferent sinyallarının çoğunda görev alır. NMDA reseptörlerinin kalıcı aktivasyonu, düşük aktivasyon eşiği ve uzamış depolarizasyonu içeren dorsal boynuz nöronlarının sensitizasyonuna neden olur. Multipl faktörler NMDA ilişkili sensitiviteyi etkiler. Glutamat NMDA reseptörlerini uyarır, santral duyarlılığı artırır (22).

Nöronlardan glutamat salınımına ek olarak, aktive olmuş glial hücreler de glutamat salınımını uyarabilir. Şimdiye kadar gliaların sadece sinirleri destekleyen homeostatik işlevleri bilinmekteydi. Şimdi ise glial hücrelerin, nöroeksitatuvar mediatörler salarak nosisepsiyonda görev aldığı anlaşılmıştır. Glia hücrelerinin işlevi daha çok kronik ağrı ile ilişkilendirilse de akut ağrı iletiminde de etkili olduğu kabul edilmektedir. Doku ya da nöron hasarı sonrası mikrogialar ve astrositler; sitokin, kemokin, araziidonik asit, prostaglandin, eksitatuvar aminoasitler gibi proinflatuvar mediatörler salarak ağrı iletimini kolaylaştırır. Bu mediatörler akut ağrı iletimini duyuşal afferentlerden ağrı ile ilişkili mediatör salınımını kolaylaştırarak ve nöronal eksitabiliteyi artırarak düzenler. Bu süreçte amaç, AMPA ve NMDA gibi eksitatuvar reseptörlerin sayı ve iletimini artırmak ve GABA ve glutamat gibi inhibitör reseptörleri inhibe etmektir (22).

Glial aktivasyon mekanizmaları hasara yanıt olarak nöronlardan salındığı varsayılan bir çok transmitterin işe karıştığı kompleks durumdur. Aktivasyonda rol alan reseptör toll-like receptor 4 (TLR4)'tür. Bu reseptör akut ağrı iletiminde ve nöropatik ağrı oluşmasında önemlidir (22).

Adenozin trifosfat (ATP) somatosensör iletimini düzenler. ATP reseptörleri primer afferent liflerin santral uçlarında yer alır ve glutamat salınımını arttırabilir (22).

İnhibitör Nörotransmitterler; Somatosensoryal sistemdebaşlıca inhibitör nörotransmitterler glisin ve gamma-amino-butirik asit (GABA) aminoasitleridir. Glisin

spinal seviyelerde ana inhibitör aminoasit iken, GABA supraspinal seviyede baskın olan aminoasittir. Glisin için iki reseptör alanı mevcuttur; klorür bağı, striknin duyarlı reseptör ve NMDA glutamat reseptörleri üzerinde striknin duyarlı regülatuar alan. Üç çeşit GABA reseptörü vardır. GABA_A reseptörü Cl kanalı ile bağlantılıdır ve barbitüratlar, benzodiazepinler ve alkol tarafından modüle edilir. GABA_B reseptörü hem K hem de G-protein-bağılı kompleks ile ilişkili bulunmuştur. Baklofen selektif bir GABA_B reseptör agonisti olup Faklofen selektif bir antagonisttir. Hem spinal hem de talamik seviyelerde selektif inhibitör transmitterlerin azalmasının bazı nöropatik ağrı oluşumlarında etkisi olduğu öne sürülmüştür. Son olarak, K kanalı ile ilişkili olarak yeni bir GABA_C reseptörü tanımlanmıştır. Sis-4-Aminokrotonik asit (CACA), bu bölge için bir selektif agonisttir ancak şu anda GABA_C reseptörleri için selektif antagonist bulunmamıştır. GABA_C reseptörlerinin somatosensoryal bilgilerin işlenmesinde herhangi bir rolü yoktur (22).

Norepinefrin bir diğer inhibitör nörotransmitter olup özellikle arka boynuza inen beyin sapı projeksiyonlarında önemlidir. Spinal kordda inhibitör GABAerjik internöronların direk aktivasyonu ve aynı zamanda eksitator internöronların inhibe edilmesiyle norepinefrinin inhibitör etkileri iki katına çıktığı görülmektedir (22).

Serotonin, spinal dorsal boynuza doğru inen yollarda yer almaktadır ve ağırlıklı olarak Raphe nukleusundan kaynaklanır. 5HT-1,2, ve 3 reseptörleri ve bunların alt tipleri de dâhil olmak üzere birden fazla serotonin reseptörü mevcuttur. Serotonin alt tiplerinin, analjezik özellikleri ile ilgili olduğu ve nosisepsiyonda görev aldığı düşünülmektedir (22).

Adenosin, spinal seviyelerde bulunan bir diğer önemli inhibitör nörotransmitterdir. A1 ve A2 olarak adlandırılan adenosin reseptörlerinin iki çeşidi bulunmaktadır. Adenosin reseptörlerinin aktivasyonu hedef hücrelerde cAMP'nin G protein düzeyinde değişiklikler yapar. Adenosinin özellikle beyinsapı norepinefrin seviyelerinde yaptığı değişikliklerle analjeziye katkı sağladığı ve nöropatik ağrıda analjezik özellikler ile ilgili olduğu düşünülmektedir (22).

Asetilkolin, spinal dorsal boynuz düzeyinde antinosisepsiyonda görev alan bir diğer nörotransmitterdir. Vagus sinirinin uyarılması ağrı transmisyonunun inhibe eder ve bu etki muhtemelen asetilkolin ile sağlanmaktadır. Asetilkolin, $\alpha 2$ adrenerjik reseptör agonistleri aracılığı ile analjeziye katkı sağlayabilir. Asetikolin antinosiseptif etkisini nikotinik asetilkolin reseptörün alt tipleri aracılığıyla değil, muskarinik reseptörler aracılığıyla gösterir (22).

Substans P ve Nörokinin A; somatosensoryal sistemde eksitatör nöropeptid olarak görev alır. Bu iki nöropeptid spinal dorsal boynuz ve talamusun intrinsik nöronlarında yer almaktadır. Özellikle primer afferent sinirlerin terminal uçlarında bulunur ve ağrı iletiminde kimyasal mediatörler olarak işlev görür. Substans P veya Nörokinin A tarafından aktive edilen Nörokinin 1 veya 2 reseptörlerinin aktive edilmesi sensitizasyonun indüklenmesinde anahtar basamaktır ve dolayısıyla cilt hasarını takiben hiperaljezi ekspresyonuna neden olur. Sensitizasyonun ekspresyonunda nörokinin reseptörlerinin mekanizması, eksitatör aminoasit nörotransmitterlerin fasilitasyonu aracılığıyla olduğu kabul edilmiştir. Paradoksal olarak, P maddesi sınırlı bir dozda analjezik etki gösteriyor gibi görünmektedir. Eğer duyuşal sinir reseptörleri yüksek dozda P maddesi ile uyarılırsa, hiperaljezi gelişir. Analjezik etki sinir terminallerinin aktivasyonu ve endojen opioidlerin salınmasıyla indirekt olarak ortaya çıkabilir (22).

CGRP, Substans P gibi küçük miyelinsiz primer afferent lifler tarafından dominant olarak eksprese edilir. Aynı zamanda omuriliğin yüzeyel tabakasında ve DRG hücrelerinde bulunmaktadır. Hem *CGRP* hem de substans P sentezi ve salınımı bir diğer nöropeptid olan Nöropeptid Y tarafından arttırılmaktadır. *CGRP*'nin spinal salınımı WDRN'ler üzerinde eksitatör etki oluşturur (22).

Kolesistokinin; normalde sindirimde görevli bir peptid hormondur, aynı zamanda ağrı iletiminde de görev almaktadır. Geleneksel ekzojen opioidlerle birlikte kullanılan kolesistokinin antagonistleri ağrıyı ve hatta opioid toleransını arttırmaktadır (22).

Somatostatin, *enkefalinler* ve *dinorfin* spinal düzeyde inhibitör nöropeptid olarak yer almaktadır. Bu nöropeptidler hem dorsal boynuzda yer alan intrinsik nöronlarda hem de değişik beyin merkezlerinden dorsal boynuzda doğru inen liflerde bulunmaktadır. Endorfin reseptörleri somatosensoryal sistemin her seviyesinde yer almaktadır. Bu reseptörler hem intrasesüel cAMP'nin hem de K seviyelerinin düzenlenmesiyle ilişkilidir (22).

Spinal kord nöronları P maddesi tarafından ağırlı stimülusta olduğu gibi uyarılır. Arka boynuzda P maddesi salınımı opioidler tarafından inhibe edilir. Amigdala nükleusu, periakuaduktal gri cevher ve raphe nükleusu P maddesinden zengin olan bölgelerdir. Spinal kordda P maddesi ve enkefalin içeren sinir terminalleri arasında yakın bir ilişki vardır. Bu nedenle, morfin ve diğer opioidler spinal kord seviyesinde P maddesinin salınımını inhibe eder (22).

Kannabinoidler; periferik ve santral sinir sistemlerinde bulunur ve ağrının engellenmesinde rol oynarlar. Kannabioid reseptörlerinin subtiplerinin farklı yan etkileri olmasına rağmen analjezik etkinlikleri yoktur(22).

2.7.7. Modülasyon

Ağrının iletimi boyunca nöral aktivitenin değiştirilmesidir. Nosiseptif transmisyonda nöral etkenlerle modifiye edildiği basamaktır. Majör modülasyon bölgesi omuriliğin dorsal boynuzunda gerçekleşir. Ağrı modülasyon sistemlerinin aktivasyonu genellikle zararlı uyarılardan sonra azalır. Buna rağmen bazı durumlarda modülasyon ağrı sinyali iletiminin artmasına neden olabilir (22).

2.7.8. Nosisepsiyonun Spinal Modülasyonu

Spinal seviyelerde zararlı girdilerin modülasyonu kavramı Melzack and Wall'ın kapı kontrol teorisi ile açıklanmıştır. Bu teori; düşük eşikli lifler boyunca girdilerin, WDR hücrelerinin nosiseptif girdilere cevabını inhibe ettiğini öne sürmektedir. Ağrının giderilmesi için kullanılan transkütanöz elektriksel stimülasyonun etkinliği için bir açıklama olarak sunulan bir teoridir. Nosiseptif impulsların modülasyonunda rol oynayan omurilikte nörotransmitterlerin salınımını sağlayan intrinsik spinal nöronlar vardır. Santral sinir sisteminin yüksek yerlerine mesajların iletilmesini düzenleyen spinal seviyede eksitator ve inhibitör sistemler vardır (22).

Santral sensitizasyon spinal modülasyonun özel bir çeşididir. Burada nosiseptif sistemdeki iletim kapasitesi değişir ve bu değişiklik nöronal plastisiteyi gösterir. Cerrahi kesi gibi zararlı uyarının yoğunluk ve süresinin yeterli olduğu uyarılardan sonra oluşan plastisite sonucunda ağrı kodlaması artar (22).

Omurilikte periferden ağrı sinyallerinin iletimi devam ederse, uyarılar merkezi sinir sisteminde değişikliklere sebep olarak santral sensitizasyon oluşur. Bu duruma ağrı hipersensitivitesi denir. Aktivasyon için eşik düşmesi ve merkezi sinir sistemi içinde duyu sinyallerinin anormal amplifikasyonu gerekir. Başlangıçta periferden gelen ağrı sinyallerinin hem şiddeti artar hem de süresi uzayabilir ve ağrı deneyimi periferik patolojiden bağımsız olarak yaşanır. Santral sensitizasyon süreci başlangıçta reversible olabilir, ama aynı zamanda santral bağlantı ve etkileri sebebiyle, depresyon ve anksiyete gibi komorbiditelere sebep olur ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olarak hipersensitiviteye, daha yaygın ağrı durumlarının gelişmesine neden olur (22).

2.7.9. Nosisepsiyonun supraspinal modülasyonu

Plastisite ve somatosensoryal iletim modülasyonunun beyin sapı, mezensefalon ve diensefalik seviyelerde olduğu açık olarak bilinmektedir. Ponsta yer alan dorsal raphe nucleusundaki modülasyon talamik nöronların iletimini etkilemektedir. Supraspinal seviyede nosisepsiyonun desenden modülasyonunu, dorsal boynuzda primer afferent nöronlarda hem inhibisyon hem de eksitasyon oluşturur. Bu modülasyon akut ağrının giderilmesinde önemlidir ve fasilitatör etki, kronik ağrı durumlarının oluşumu ve devamıyla ilişkilidir. İnen modülasyonda birçok alan ve yolak bulunmaktadır. En iyi tanımlanmış olanlar; periakvaduktal gri (PAG) ve rostral ventromedyal medulla (RVM) yolaklarıdır. PAG ve RVM, anterior singulat korteks, amigdala ve prefrontal korteks gibi ağrı işleminin afektif komponenti dâhil olmak üzere bilinen kortikal ve limbik bölgelerden inen farklı projeksiyonlar bulunur (22).

Korteksten, hipotalamustan, amigdaladan çıkan sinyaller PAG’de entegre edilerek primer ve sekonder afferentlerle etkileşen inen yolakları oluşturur. Yolakta endojen ve eksojen opioidlerle modüle edilebilen çok fazla opioid reseptörleri bulunur. Serotonin ve adrenalinin de bu yolakta çeşitli etkileri mevcuttur. Adrenalinin daha çok inhibitör etkisi bulunurken serotoninin hem inhibitör hem de eksitator etkisi mevcuttur. α -4- β -2 nikotinik asetilkolin reseptörü ve kannabioid reseptör tip 1 gelecekte farmakolojide yeni ufuklar açma potansiyeli olan diğer inhibitör etkili sistemlerdir (22).

Persepsiyon: Ağrı iletiminin son basamağı olan persepsiyon, sübjektif ağrı duygusu oluşturan somatosensoryal ağrı yolundaki nöral aktivitedir. Bu sürecin primer ve sekonder somatosensoryal sistemin ve limbik korteksin aktive olmasıyla ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (22).

2.7.10. Ağrı Matrisi

Nosiseptif işlemin ve modülasyonunun periferik ve spinal mekanizmalara ek olarak akut ve kronik ağrıya da dâhil olduğu gösterilen birçok kortikal alan mevcuttur. Bu beyin bölgeleri gösterilirken, “ağrı matrisi” teorisi ortaya atılmış ve tüm tartışmaların odağı haline gelmiştir. Primer ve sekonder somatosensoryal korteks, insula, anterior singulat korteks, prefrontal korteks, talamus ve çeşitli nukleusların, akut ve kronik ağrı ile ilgili çalışmalarda aktif olduğu görülmüştür. Ayrıca farmakolojik olarak uygulanan analjezinin bu beyin bölgelerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ağrı matrisi; ağrı persepsiyonunun duysal ayrımını kodlayan lateral yolak ve afektif komponentini kodlayan medial yolak olarak sınıflandırılmıştır. Ağrı sürecinin afektif komponentini

içeren beyin yapıları, kişinin kendini koruması için önemli olan ağrının hoş olmayan ve caydırıcı özelliklerini kodlamak için gereklidir (22).

Ağrı matrisi teorisi beynin farklı bölgelerinin ağrı deneyimini oluşturmak üzere birleşmesidir. Somatosensoryel korteks bu matrisin anahtar bileşenidir ve ağrının lokasyon ve türünü belirleyen duyuşsal komponentinin algılanmasını sağlar. İnsular korteks de duyuşsal korteks gibi ağrının duyuşsal ve somatik boyutuna ek olarak affektif komponentini oluşturur. Singulat ve prefrontal korteks birlikte ağrının hoş olmayan yönünün algılanmasına katkı sağlar. Bu matrisi besleyen limbik sistem, kişinin ağrıya emosyonel cevabını belirler. Beklentiler ve dikkat gibi psikolojik faktörlerin en az ağrı uyarını kadar ağrı hissedilmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir. Konsantrasyon gereken işlerle uğraşıldığında ağrı duyumunun azalması yüksek kortikal fonksiyonların ağrı deneyimini aşağı ya da yukarı yönde nasıl etkileyebildiğinin önemli bir işaretidir (22).

2.7.11. Somatik ve Visseral Ağrı

Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlangıçlı, keskin, iyi lokalize edilen ağrıdır. İç organlar hariç deri, kas ve eklemleri de içeren bütün vücut dokularında oluşan ağrıdır. Ciltten kaynaklanan ağrı yüzeysel somatik ağrı olarak adlandırılır (22).

İskelet kasları, eklemler, bağ dokusu ve fasiyalardan kaynaklanan ağrı derin somatik ağrı olarak isimlendirilir. Sinir köklerinin yayılım alanında veya periferik sinirler boyunca hissedilir. Vücudun baş bölgesinin altında kalan bölümünde somatik ağrı duyusu yukarıda anlatılan mekanizmalarla taşınırken baş bölgesinin ağrı duyusu ise trigeminal sinirin periferik dalları ile iletilir. Trigeminal ganglion nöronlarının santral uzantıları ponsta traktus spinalis nervi trigeminiyi oluşturur. Nucleus spinalis nervi trigemini lifleri karşı tarafa geçerek talamus ve kortekste son bulur (22).

İç organlardan kalkan ağrılı uyarılar, otonom sisteme ait afferent yollarla iletilir. Visseral ağrı yaygın, lokalizasyonu güç, yansıyan karakterde olabilir. Kan basıncı ve nabız sayısında değişiklik, kas rijiditesi ve hiperestezi eşlik eder (22).

İnsanların çoğu iç organlarından kaynaklanan hazımsızlık kaynaklı hafif rahatsızlıktan kolik tarzında ağrıya kadar değişen ağrılar deneyimlemiştir. Kadınlarda üreme organlarından kaynaklanan ağrılar yaygındır. Kanserli dokulardan salınan mediatörler, immün cevaplar, intestinal organlardaki obstrüksiyon ve distansiyonlar, nöral yapılardaki denervasyon ve dallanmalar visseral ağrının farklı komponentlerini aktive eder (22).

Visseral ağrı iç organ kaynaklı ağrıdır. Visseral ağrı mekanizmalarının somatik ağrıdan bazı farklı özellikleri mevcuttur. Her organdan visseral ağrı oluşmaz (karaciğer böbrek gibi solid organlar, akciğer parankimi ağrıya duyarlı değildir). Her zaman doku hasarıyla ilişkili değildir (örn. barsakların kesilmesi ağrı oluşturmaz). Başka bölgelere yayılım gösterir. Motor ve otonom refleksler eşlik eder. Bazı organların ağrıya duyarlı olmaması bu organların periferik reseptörlerinin özelliğiyle ilişkilidir. Visseral afferent nosiseptif yolların MSS’de dağılımından dolayı visseral ağrı geniş bir bölgeye yayılır. Genellikle gastrointestinal sistem, safra yolları ve üreter gibi içi boş organların aşırı gerilmeleri veya düz kasların aşırı kasılması sonucu ağrı hissedilir. Karaciğer böbrek ve dalak gibi organları saran kapsüllerin gerilmesiyle ağrı ortaya çıkar (22).

Organ kaynaklı ağrı santral sinir sistemine sempatik sistem içinde iletilir. İç organların parankimasyonu ve beyinde ağrı reseptörleri yer almaz. Arter duvarları, periton, plevra, dura mater ve diğer bağ dokusu bulunan yerlerde ağrı reseptörleri mevcuttur. Organlardan gelen otonom afferentlerin arka boynuzda somatik ağrı yoluna iletilmesi ile buradaki somatik sinirin inerve ettiği cilt alanında ağrı (yansıyan ağrı) hissedilir (22).

Ağrı genelde yaygın ve kolay tarif edilemez. Mesane kaynaklı ağrılar perinede hissedilirken, kardiyak iskemileri sol omuz ve boyunda hissedilir. Visseral ağrının diffüz ve iyi lokalize edilememesinin sebebi duyu innervasyonunun azlığı ve santral sinir sisteminde visseral inputların geniş diverjansıdır. Visseral ağrıya sıklıkla solukluk, terleme, bulantı, kusma, kan basıncı ve kalp hızı değişimleri gibi otonomik fenomenler eşlik eder. Eskiden visseral organların herhangi bir duyu innervasyonu içermedikleri, dolayısıyla kesilme veya sıkıştırılma ile herhangi bir duyu taşımadıkları kabul edilirdi. Daha önce somatik ağrı mekanizmaları ile açıklanan gerçek visseral ağrının bulunduğu ağrıların omurilikteki visseral ve somatik duyu afferentlerinin konverjansı sonucu ortaya çıkan “yansıyan ağrı” olduğu gösterilmiştir. Hiperalejinin eşlik ettiği veya etmediği yansıyan ağrı iyi lokalize edilir ve keskindir. Sıklıkla otonomik semptomlarla beraberdir ve bu yüzden de somatik ağrı ile sık karıştırılır. visseral afferentlerin omurilikte sonlanmalarının azlığı (%10 dan daha az) ve visseral afferent terminallerin kutanöz afferentlere göre daha kapsamlı ayrışmasıyla visserosomatik konverjans oluşur(22).

Torasik ve abdominal visseral organların çoğu, pankreas dışında, hem parasempatik (kraniosakral) hem de sempatik (torakolomber) sinirler tarafından innerve edilir. Bazı spinal afferentler hipogastrik splanknik sinirlerle beraber seyrederek sempatik komponenti oluşturmak üzere torakolomber bölgede sonlanır ve uyarıları omurilikteki

prevertebral ve paravertebral ganglionlara iletir. Parasempatik komponenti oluşturan vagal ve pelvik afferentler ise sırası ile beyin ve lumbosakral kordda son bulur. Torasik organlar ve üst batın organları öncelikle vagus (kranial sinir X) ve spinal sempatik torakolomber sinirler tarafından innerve edilir. Alt abdominal organlar, ince ve kalın bağırsak ve ürogenital organlar da dâhil olmak üzere torakolomber (splanknik sinir, hipogastrik sinir ve sakral sinirler) tarafından innerve edilir. Birincil duyu afferentleri, çoklu paralel dallarla santral ve periferik aksonal uzantıları olan psödounipolar hücrelerdir. Periferik sinirler end-organ pasinian korpuskülü, intraganglionik laminer sonlanma veya serbest sinir uçları şeklinde olabilir. Santral süreç somatik iletimde olduğu gibi omurilikte dorsal boynuzdan girer ve primer olarak lamina I ve Lamina V-VII ye projekte olur (22).

2.8. KRONİK AĞRI

Kronik ağrı gelişmiş ülkelerde yetişkin nüfusun yaklaşık olarak %20'sinde bulunmaktadır ve bireyleri genel olarak ekonomik ve toplumsal olarak etkilemektedir. Kronik ağrı tedavisindeki yetersiz olmasının sebepleri; doktorların ağrı yönetimindeki yetersizliği, opioid kullanımıyla ilgili yanlış bilgiye sahip olmaları ve daha iyi sonuçlar almaya yönelik klinik bilgilerinin geliştirilmemesidir. Kronik ağrı prevalansı yaş ilerledikçe artar ve 70'li yaşlarda kadınların %79'unda ve erkeklerin %53'ünde bulunur (26)

2.8.1. Kronik Ağrının Tanımı

Akut hastalık veya doku iyileşmesinden sonra devam eden ağrıdır. Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup uyarıcı görevi sona erdikten sonra, kişinin hayat kalitesini bozan, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur (22).

Kronik ağrı tanısının doğru konulması ve patofizyolojik mekanizmalarının bilinmesi ağrı yönetimi açısından önemlidir. Son yıllarda, ağrıya yönetimde; prognostik riske dayalı tanımlamanın süreye dayalı tanımlamaya göre daha iyi prediktif değerlere sahip olduğu bulunmuştur. Ağrı dışındaki faktörlerin (aktivite sınırlaması, depresyon gibi) uygun sağaltımının yalnız başına ağrı kontrolüne göre daha iyi sonuçlar (duygu durumun iyileşmesi gibi) verdiği gösterilmiştir. Kronik ağrı tanısı her aşamada uygulanan farklı araştırmalar ve testler ile multifaktöriyel bakış açısına ihtiyaç

duymaktadır. Biyopsikososyal bakış açısı kronik ağrılı hastayı anlamada en temel faktördür (22).

Kronik ağrı başlı başına bir hastalık olarak görülmelidir. Kronik ağrı iyileşmesi için beklenen normal zamandan daha uzun süren ve hiçbir yararlı fizyolojik amacı olmayan klinik bir durumdur. Statik bir süreç olarak değil plastik bir süreç olarak incelenmelidir ve tedavi edilmediğinde periferik ve santral sinir sisteminde önemli değişiklikler gerçekleşir(22).

Önceleri ağrı daha çok periferde oluşan ve bir takım sinirlerle merkezi sinir sistemine iletilen bir olgu olarak düşünülmekteydi. 1965 yılında Melzack ve Wall kapı kontrol teorisini açıkladılar. Bu teori modülasyon sistemini açıklayan ilk teoridir. Teori; substansiya jelatinozadaki internöronların periferik afferent sinirlerden gelen uyarıları presinaptik olarak inhibe ederek üst merkezlere taşınmasını önlemesi esasına dayanır. Buna ek olarak Melzack ve Wall beyinin inen bir kontrol sisteminin olduğunu açıkladılar. İnen inhibitör yolaklardaki ana inhibitör transmitter omurilikte dorsal horndaki opioid peptidleridir. Opioidler μ opioid reseptörlerine bağlanarak, primer duyuşal nöronların presinaptik membranındaki N tipi Ca kanallarını bloke eder ve nörotransmitter salımını engeller. Bununla birlikte postsinaptik sekonder nöronların K kanallarını aktive eder ve hiperpolarize ederek aksiyon potansiyelinin oluşmasını engeller. İnen inhibitör yollardan görev alan diğer nörotransmitterler noradrenalin, serotonin, glisin ve g-aminobütirik asittir (22).

Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik ve fonksiyonel kaynaklı olabilir; ancak tüm bu komponentler birlikte de bulunabilir. Nosiseptif ağrı doku travması, cerrahi ve kronik romatizmal hastalıklar gibi inflamatuvar süreçlerle oluşan ağrıdır. Nöropatik ağrı ise sinir sistemindeki patolojik değişiklikler ve hasar sonrası oluşan spontan ağrı ve hipersensitivite olarak tanımlanır. Fonksiyonel ağrı ise normal uyaranlara yanıtın santral sinir sisteminde anormal işlenmesi veya fonksiyonu sonucu oluşan ağrı sensitivitesi olarak tanımlanır (22).

2.8.2. Nöropatik Ağrı

Nosiseptif olmayan ağrı için en yaygın kabul gören terminoloji nöropatik ağrıdır. Nörolojik bir yapı ve/veya fonksiyonun değişmesi ile oluşur (22). Genel popülasyonun %7-10'unu etkiler. Diyabetes mellitus insidansının ve kemoterapi sonrası kanserden sağkalım oranının artması nedeniyle insidansının artması muhtemeldir. Kronik

nöropatik ağrı kadınlarda (erkeklerde % 5.7, kadınlarda % 8) ve 50 yaşından büyük olanlarda (49y>%5.6, %8.9 >49y) ve en sık sırtın alt bölgesi ve alt ekstremiteler, boyun ve üst ekstremiteler etkilenir. Lomber ve servikal radikülopatiler muhtemelen kronik nöropatik ağrının en sık nedenidir. Bu verilerle uyumlu olarak, Almanya'da ağrı uzmanlarına başvuran, hem nosiseptif hem de nöropatik ağrı tiplerine sahip kronik ağrılı 12.000 hastadan oluşan bir araştırmaya göre, tüm hastaların% 40'ının nöropatik ağrının en azından bazı özelliklerini (yanma, uyuşma ve karıncalanma hissi gibi) yaşadığını ortaya koydu. Kronik bel ağrısı ve radikülopatisi olan hastalar özellikle etkilenmiş olarak bulundu (27). Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarımın olmamasıdır. Eskiden psikojenik olarak değerlendirilen bazı ağrılar, son zamanlarda daha iyi tanımlanmış ve çoğunun santral orijinli nöropatik ağrı olduğu gösterilmiştir. IASP, santral ağrıyı, santral sinir sisteminde işlev bozukluğu veya primer lezyonun başlattığı veya sebep olduğu ağrı olarak tanımlamıştır. Omurilik yaralanması, multipl skleroz, epilepsi ve inme gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar santral ağrıya örnek olarak verilebilir (22).

Nöropatik ağrı; Neuropatic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) tarafından; "Somatosensoryel sistemi etkileyen, doğrudan bir lezyon ya da hastalık sonucu olarak ortaya çıkan ağrı" olarak tanımladı. Ağrının nedenleri travma, cerrahi, diyabet, zona virüsü, alkol ya da kanser olabilir. Sonuç olarak sensoryel nöronların fenotipinde ve sinyal iletim mekanizmalarında bir değişim söz konusudur. Na kanallarının (ki ağrı sinyallerini üretir) K kanallarının (ağrı sinyallerini engeller) ve Ca kanallarının (transmitter salımını kolaylaştırır) fonksiyonlarında değişim olduğu gösterilmiştir. Oluşan ağrı tipik olarak karıncalanma, yanma veya elektrik çarpması karakterinde hissedilir ve allodini (normalde ağrılı olmayan uyaranların ağrı oluşturması) ve hiperaljeziyle birlikte bulunabilir. Nöropatik ağrı, nosiseptif ağrıya kıyaslandığında nöropatik ağrının daha şiddetli ve tedavisinin daha zor olma eğilimini mevcuttur (22). Farklı bir semptom olan hiperpati ise allodini ve hiperaljezinin bir varyantıdır. Hiperpati deriden gelen ani ve patlayıcı tarzda bir ağrı yanıtıdır. Lezyon bölgesindeki deride ağrı uyarısına karşı artmış bir duysal eşik bulunur ve uyarımın şiddeti bu eşiği geçince ortaya çıkar. Hiperpati periferik ve santral deafferentasyon bulgusudur ve nöropatik ağrıda sinir lifi kaybı varsa ortaya çıkar (25).

Nöropatik ağrı sendromlarında klinik bulgular, spontan, devamlı veya paroksizmal ağrı, duyu kaybı ve ağrı, Allodini ve hiperaljezi, Refere (yansıyan) ağrı ve anormal ağrı yayılımı, Wind-up benzeri ağrı ve anormal hislerdir. Nöropatik ağrının ve

nosiseptif ağrı farklı özellikler gösterir. Bu sendromda ağrı sürekli olabilir ve spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı soğuk ve temas gibi uyaranlarla oluşabileceği gibi uyaransız paroksizmal özellik de gösterebilir. Uyarılmış ağrının bazen çok uzun sürebilmesinden dolayı spontan ağrıdan ayırmak zor olabilir. Aynı hastada hem spontan hem uyarılmış ağrı birlikte bulunabilir. Ağrı duyuları da farklı olabilir. Derin, kramp şeklinde veya sıkışma ezilme gibi duyular radikülitlerde, yüzeysel yanma ve iğnelenme duyuları postherpetik nevraljide, bıçaklanma, elektriklenme, kurşunlanma gibi birkaç saniye süren epizodik, paroksizmal duyular ise trigeminal nevraljide, tuzaklanma nöropatisinde ve amputasyon ağrılarında hissedilir. Yukarıda sayılan duysal bozukluklarda dislokasyon, yayılma, uyarılmış ağrıda duyumda gecikme, anormal artış, uyarılma sonucu anormal duygu gibi bulgular da görülebilir (28).

Nöropatik ağrı semptomları arasında refere (yansıyan) ağrı ve anormal ağrı yayılımı bulunur. Normalde ağrının şiddeti, süresi ve yayılım alanı arasında bir bağlantı bulunur ve derin ağrıda şiddetin artışı ile deride yansıma oluşur. Buna karşın travmatik sinir yaralanmasında ağrı her hangi bir innervasyon alanına veya dermatoma bağımlı değildir. Bu tür ağrı yayılımı omurilikte ağrılı uyaranları kodlayan dorsal boynuz hücrelerinde değişimlere bağlıdır. Bu hücreler dış laminalarda yer alır ve ağrılı inputun devam etmesiyle bunların reseptif alanları genişler, uyarılma eşikleri düşer. “Wide Dynamic Range” (WDR) nöronlar ise derin laminalarda yer alır ve ağrılı, ağrısız uyaranlarla uyarılabilirler. Ağrılı stimulusun devam etmesiyle bunların orta kısmında bulunan ağrılı uyaran birkaç WDR nöronu aktive ettiği gibi stimulus şiddeti arttıkça daha fazla WDR nöron aktifleşir ve ağrı yayılır. Nöropatik ağrıda wind-up benzeri ağrı ve anormal duyum bulunur. Wind-up benzeri ağrı C liflerinden inputun (frekansı nedeniyle) şiddeti değişmeden bazı dorsal boynuz hücrelerinde aşırı derecede artan cevaba yol açmasıdır. C liflerinden kaynaklanan devamlı input frekansı nedeniyle üst üste binen bir uyarım oluşur ve input şiddeti aynı kalarak dorsal boynuz hücrelerinde cevap üst üste binmeden dolayı artar, inputun kesilmesine rağmen devam eder(29).

Nöropatik ağrı sendromlarının teşhisinde ağrının nöroanatomik yayılımı periferik sinir, sinir kökü, pleksus veya santral yolu ilgilendiren duysal disfonksiyonun varlığı, mikst sinir travmalarında zayıflık, kas atrofisi ve derin tendon refleksi kaybı gibi bulguların tanınması önemlidir. Bunun yanında sinir sisteminin her hangi bir bölgesinde hasar veya disfonksiyon sonucu gelişen pozitif ve negatif fenomenlerin bulunması birinci ve en önemli koşuldur. Pozitif ve negatif fenomenler etkilenen fonksiyonel sistemle ilişkilidir ve motor, duysal veya otonom sinir sistemini ilgilendiren bulgular

olarak saptanırlar. Motor sistem tutulumunda pozitif fenomenler arasında miyokimi, fasikülasyon, distoni bulunur. Duysal pozitif fenomenler parestezi, disestezi, ağrı ve fotopsiyi içerir. Otonom sinir sistemi tutulumunda pozitif fenomenler vazokonstriksiyon, hiperhidroz ve piloereksiyon görülür. Negatif fenomenler ise motor tutulum varsa parestezi, paralizi, duysal tutulum varsa hipoestezi, hipoaljezi, anosmi ve amoroz görülür. Otonom sinir sistemi tutulumunda vazodilatasyon, hipo ve anhidroz, piloereksiyon defisiti semptomları görülür. Tüm nöropatik ağrılı hastalarda pozitif ve negatif fenomenler bir dereceye kadar beraberce bulunurlar (25).

Nadir kalıtsal kanal patolojileri karakteristik ağrı dağılımları ve tetikleyici faktörlerle kendini gösterebilir. Örneğin, kalıtsal eritromelalji, SCN9A'daki, voltaj kapılı sodyum kanalı Nav1.7'yi (aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ve iletilmesine dahil olan) kodlayan mutasyonlar sonucu oluşur ve ekstremitelerde ağrı ve eritem ile karakterizedir. Isı ile daha da şiddetlenir. Paroksizmal aşırı ağrı bozukluğu, sakrum ve mandibulayı etkileyen proksimale dağılan ağrı ve eriteme yol açan SCN9A'da oluşan mutasyona bağlıdır; Bu durumda olanlarda ağrı tetikleyicileri mekanik uyarınları içerebilir. İdiyopatik küçük lifli nöropatili hastaların yaklaşık% 30'unda, dorsal kök ganglion nöronlarında hipereksitabiliteye neden olan Nav1.7 sodyum kanalının fonksiyonel mutasyonları gözlemlenmiştir(27).

Nöropatik ağrı sendromları heterojendir ve tek bir etiyoloji veya patolojik mekanizmaya bağlı değildir. Bu sendromda sınıflama ise altta yatan etiyoloji veya patolojiye göre yapılır. Buna rağmen, total nüfusun %1'inde görülen bu sendromun tedavisi çok zordur ve ağrı yıllarca sürebilir. Nöropatik ağrı sinir sisteminin bir lezyonu veya disfonksiyonu nedeniyle oluşur, bir disfonksiyon belirtisi olup tek başına bir hastalık değildir. Bu yüzden bugüne kadar yapılan etiyolojik sınıflamalar haricinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması ve tedavi seçeneklerinin araştırılarak saptanması gereklidir (28).Nöropatik ve nosiseptif ağrı; kanser ağrısında, bel ağrısında beraber olabilir ve kronikleşebilir. Nöropatik ağrıda sensitizasyon yoktur. Periferik ya da santral sensitizasyon ayırımı nöropatik ağrıda yer almaz(29).

2.8.3. Nöropatik Ağrı Nedenleri

I-Periferik sinir lezyonları

A-Lokal

-Tuzak nöropatileri

- Kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS)
- Postherpetik nevralji
- Diabetik mononöropati
- iskemik nöropati
- Poliarteritis nodosa
- Posttravmatik nevralji

B-Diffüz

- Diabetes mellitus
- Amiloid
- Plazmositom
- Duysal herediter nöropatiler
- AIDS nöropatisi
- B Vitamini yetmezliği
- Toksik nöropatiler

II-Santral lezyonlar

- Dorsal kök gangliyonu (DRG) lezyonları
- Pleksus yaralanmaları
- Spinal kord lezyonları (travma, tümör, siringomiyeli)
- mezensefalon-pons lezyonları
- Talamik lezyonlar (tümör, inme)
- Kortikal lezyonlar olarak sınıflandırılır. (25).

2.8.4. Nöropatik Ağrı ve Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus hastalarında ağrılı kronik nöropati% 10 ile% 26 arasında değişmektedir. Her ne kadar nöropati altında yatan risk faktörleri ve potansiyel mekanizmalar yoğun olarak çalışılmış olsa da, ağrılı diyabetik nöropatinin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen bulgulara göre, nöropati gelişen diabetes mellituslu hastaların, farklı kardiyovasküler fonksiyon, glisemik kontrol, kilo, obezite oranları, bel çevresi, periferik arter hastalığı riski ve plazma trigliserit seviyeleri bulunmaktadır. Gerçekten de, diabetes mellitus hastalarının periferik ve santral ağrı yollarında değişiklikler mevcuttur; diğer mekanik katkılar arasında kan glukoz instabilitesi, artan periferik sinir epinöral kan akışı, ayağın derisinin mikrosirkülasyonu, intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değişmesi, artmış talamik vaskülarite ve otonomik fonksiyon bozukluğu yer alır. Ayrıca, methylglyoxal

(bir glikoliz ürünü) plazma seviyeleri, aşırı glikoliz ve glikoksalaz sistemindeki degradasyon nedeniyle diabetes mellituslu hastalarda artmıştır. Bu metabolit, $Na_v 1.7$ ve $Na_v 1.8$ voltaj kapılı sodyum kanallarının işlevini değiştirerek periferik sinirleri aktive eder ve bu nedenle ağrılı nöropatide bir rolü olabilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Methylglyoxalin sinir iletimini yavaşlattığını, sinirlerden CGRP salınımını arttırdığını ve termal ve mekanik hiperaljeziye yol açtığını göstermiştir. Özellikle, sodyum kanallarının methylglyoxal bağımlı modifikasyonları, sadece periferik liflerdeki değişikliklere bağlı olmayan diyabete bağlı hiperaljeziye neden olur (25).

Periferik nöropati, duyuşal sinirlerin elektriksel özelliklerini değiştirir, bu da santral eksitasyon ve inhibisyon sinyalizasyon mekanizmaları arasındaki dengesizliklere yol açarak inhibitör interneuronların ve inen kontrol sistemlerinin bozulmasına neden olur. Sırayla, duyuşal sinyallerin iletimi, disinhibisyon veya fasilitasyon mekanizmaları, omurilik dorsal boynuzu nöronları düzeyinde değişmektedir. Aslında, prelinik çalışmalar, nöropatik ağrı ve tedavisine ilişkin iç görüler sağlayan periferden santral sinir sistemine kadar olan anatomik, moleküler ve elektrofizyolojik değişiklikler ortaya koymuştur. Eksitasyonun artması ve inhibisyonun kaybı belirgindir. Bu değişiklikler duyuşal yolları hiper-sorumlu bir duruma getirmektedir ve zamanla periferden beyne giden bu değişiklikler nöropatik ağrının kronikleşmesine katkıda bulunabilir(27).

2.8.5. Spinal Dorsal Boynuzun Organizasyonu

Burdaki görüşler tedavi hedeflerinin tanımlanmasını ve gabapentinoid etkilerin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Ağrı verebilecek doku hasarı veya huzursuzluk, periferik ve visseral yapılarda serbest sinir uçları tarafından tespit edilir birinci derece duyuşal nöronlar (birincil afferentler) tarafından omuriliğin dorsal boynuzundaki ikinci derece nöronlara iletilir. Substance P, CGRP gibi nöropeptitler ve glutamat, birincil afferent ve ikinci derece duyuşal nöronlar arasındaki nörotransmisyon aracılığı eder. Glutamat, Ca^{2+} geçirgen ve Ca^{2+} geçirmeyen (AMPA) ve N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörleri ile etkileşime girer fakat kainat reseptörleriyle ilişkiye girmez. Tüm birincil afferent nöronların yaygın olarak glutamaterjik olduğuna inanılıyor olsa da GABA aracılı inhibitör sistemin, DRG seviyesinde nosiseptif işlemede rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bu bulgular doğrulanırsa, önemli tartışmalara ve mevcut duyuşal ve nosiseptif işleme fikirlerinin yeniden değerlendirilmesine yol açacaktır. Primer afferent nöronların GABA'yı DRG'deki hücre gövdelerinden salgılaması, omurilikteki terminallerinden glutamat salması mümkündür. Omuriliğin gri maddesi, Rexed'in 10

lamina I, lamina II'den ve daha az miktarda lamina V'den alınır; Her ne kadar lamina I, nosiseptif bilginin iletimi için modülasyon ve projeksiyon nöronları için nöronlar içermesine rağmen, lamina II, lamina I'e yansıyan nöronlar içerir. Önemli olmasına rağmen, dorsal boynuz devreleri ve kronik ağrının patofizyolojisi ile ilgili bilinmeyen çok şey var(30).

Omurga nöronlarının artmış exitabilitesi, birçok duyuşsal modaliteye karşı artan yanıtlar oluşturur, düşük eşikli mekanik duyarlılığa sahip A ve A afferent liflerinin ikinci dereceli nosiseptif nöronları aktive etmesine olanak verir (duyuşsal bilgileri beyne iletir) ve alıcı alanlarını genişletir, böylece verilen bir uyarı daha fazla ikinci dereceden nosiseptif nöronları aktive eder, ve bu santral sensitizasyon olarak adlandırılır. Özellikle, periferik afferent liflerin, eksitator aminoasitlerin ve nöropeptitlerin salınmasıyla devam eden deşarjı, *NMDA ve AMPA kanallarının* fosforilasyonu nedeniyle, ikinci dereceden nosiseptif nöronlarda postsinaptik değişikliklere yol açar. Bu ikinci derecedeki değişiklikler, allodiniyi açıklar ve insan ve hayvan çalışmalarında, artmış duyuşsal talamik nöronal aktivite gösterilmiştir. Hipereksitabilite ayrıca, omurilik seviyelerinde GABA salgılayan inhibitör interneuronların kaybından da kaynaklanabilir. Ek olarak, omurilik içindeki nöronal olmayan hücrelerde, mikroglia ve astrositler gibi, aşırı duyarlılığın gelişmesine katkıda bulunan daha az anlaşılmış fonksiyonel değişiklikler vardır(27).

2.8.6. İyon Kanalı Değişiklikleri

Nöropati, etkilenen sinirler içindeki iyon kanallarında (Na, Ca ve K) değişikliklere neden olur; bu, omurilik ve beyin duyuşsal sinyallemesini etkileyen her türlü aferent lif türünü içerebilir. Örneğin, duyuşsal sinirlerin omurilik terminalindeki Na kanallarının artan ekspresyonu ve fonksiyonu (Ca kanallarının $\alpha_2\delta$ alt ünitesinin ekspresyonunun artması şeklinde yansır) artan eksitabilite, sinyal iletimi ve nörotransmitter salınımına yol açar. Gerçekten de, Na kanallarının kritik rolü, kalıtsal kanal patolojili insanlarda ağrı kaybı veya artışı ile gösterilmiştir. Aynı zamanda, normal olarak nöral aktiviteyi modüle eden K kanallarının kaybı da açıktır. Bir yaralanmadan veya bir lezyondan dolayı afferent bir lifin çevre ile bağlantısı kesilirse, duyuşsal kayıp olur. Bununla birlikte, yaralanma bölgesindeki liflerin kalıntıları ektopik aktivite üretebilir (örneğin, nöroma C lifi afferentleri) ve bu nedenle bir "uyuşmuş" alandan kaynaklanan ağrı ile sonuçlanır. Kalan bozulmamış lifler, aşırı huzursuz, sözde irritabl nosiseptörlerdir. Sonuç olarak, hasta devam eden ağrı, uyuşukluk ve uyarılmış ağrı yaşayabilir. Artmış

Ca kanalı fonksiyonuyla (sinir terminalindeki daha yüksek ekspresyon yoluyla) omuriliğe giren inputlar, nosiseptif devrede artan nörotransmitter salınımı ve artmış eksitator sinaptik akım ile sonuçlanır(27).

2.8.7. İnhibitör Modülasyon Değişiklikleri

Ağrı iletim sinirlerindeki değişikliklere ek olarak, nöropatik ağrılı hastalarda inhibitör internöronlar ve inen modülatör sistemler bozulmuştur. Interneuron disfonksiyonu, azalan inhibisyonlar ve eksitasyonlar arasındaki değişen dengeye katkıda bulunur; Özellikle, nöropati, şu anda baskın olan uyarılmada bir kaymaya yol açmaktadır. Sonuç olarak, beyin değiştirilmiş ve anormal duyuşal mesajlar alır. Talamus ve kortekse yapılan projeksiyonlar ve limbik bölgelere paralel yollar, limbik fonksiyonlara hâkim olan ağrılı mesajlar olarak aktarılan yüksek ağrı oranları ve kaygı, depresyon ve uyku problemlerinden sorumludur (27).

Cingulate korteks ve amigdala gibi alanlar devam eden ağrı durumunda ve nöropatik ağrı ile ilişkili komorbiditelerde yer almaktadır. Bu ön beyin alanlarından çıkıntılar, periaqueductal gri cevher (inen ağrı modülasyonu için birincil kontrol merkezi) beyin sapına kadar inen sistemi modüle eder ve sonra spinal sinyalleme üzerinde çalışır. Aslında, çok sayıda çalışma, beyin sapı eksitator yolların, ağrı durumunun korunmasında, indüksiyonundan daha önemli olduğunu göstermiştir(27).

Omurilikteki α 2-adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği noradrenerjik inhibisyonlar, nöropatik ağrıda zayıflar ve 5-HT₂ ve 5-HT₃ serotonin reseptörlerinden gelen sinyal iletiminin artmasına neden olur. Noradrenerjik sistem, insan kaynaklı ağrı modülasyonunun hayvan karşılığı olan difüz zararlı inhibitör kontrollere (DNIC'ler) aracılık eder; DNIC'ler (ve CPM) nöropatisi olanlarda kaybolur veya en azından kısmen bozulmuştur. Noradrenerjik inhibisyonları alan hayvanlar, aynı sinir hasarı seviyelerine rağmen nöropati sonrası aşırı duyarlılığı belirgin bir şekilde azaltılmıştır, bu, azalan fasilitasyonları bloke ederek hastalarda DNIC'leri arttırmak için monoamin sistemini manipüle eden ilaç kullanma avantajını açıklamaktadır(27).

2.8.8. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları

Nöropatik ağrısı olan bazı hastalar orta derecede etkilenir, bazıları ise zayıf ağrı yaşar. Ayrıca, hastalar farklı farmakolojik (tip ve doz açısından) ve farmakolojik olmayan tedavilere cevap olarak büyük bir değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenlikteki anahtar faktör, ağrı mesajının SSS'de modüle edilme şekli olabilir. Ağrı

sinyali, dorsal boynuzdan çıktıkça, SSS'e ileildikten ve beyin korteksine geldiğinde artırılabilir veya azaltılabilir. Çeşitli yollar ve girişim, buna bağlı olarak, periferik patolojinin derecesi ile ağrı sendromunun derecesi arasındaki varsayılan korelasyonu değiştirebilir. Nöropatik ağrısı olan hastaların çoğu pronosiseptif bir ağrı modülasyon profilini ifade eder - yani, ağrı kontrolünün bozulmasının daha az etkili olduğu azalan endojen inhibisyon nedeniyle, çıkan yolların sensitivitesinin fasilite olması ya da her ikisinin etkisiyle SSS'de ağrı sinyalleri artmaktadır. Nöropatik ve nöropatik olmayan ağrıda temporal sumasyon artar, ancak nöropatik ağrılı hastalarda artış eğimi daha yüksektir. Ağrı modülasyon sisteminin çeşitli ağrı sendromları olan hastalarda sağlıklı kontrollerden daha az etkili olduğu gösterilmiştir(27).

Ağrı modülasyonundan yararlanma olasılığı, ağrı yönetimine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım için umut verici görünmektedir. Gerçekten de, çalışmalar ağrı modülasyon profilinin kronik postoperatif ağrının gelişimini ve derecesini tahmin edebileceğini göstermiştir. Bu bulgular daha büyük araştırmalarla onaylanırsa, kolaylaştırıcı bir pronosiseptif profili ifade eden hastaların fasilasyonu azaltan bir ilaçla (gabapentinoidler gibi) veya inhibe edici kapasiteyi arttıran bir ilaç ile (örneğin, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri) tedavi edilebileceğini söyleyebiliriz. Hem koşullu ağrı modülasyonunun (CPM) daha az etkili olması hem de temporal sumasyon gelişen hastalar, bir tedavi kombinasyonuna ihtiyaç duyabilirler. CPM seviyesi duloksetinin etkinliğini öngörebilir. Bozulmuş CPM, hem duloksetin hem de tapentadol (bir noradrenalin geri alım inhibitörü) ile geri döndürülebilir. Ayrıca ağrı tedavi edildiğinde örneğin osteoartritli hastaya eklem replasmanı yapıldığında ağrı modülasyonu, periferik ve santral sensitizasyon normale döner (27).

Özellikle, ağrı modülasyonu, hastaların inanç ve isteklerine bağlı olarak değişen beklentilerinin analjezik etkisi nöropatik ağrı tedavisine yanıtı etkiler. Laboratuvar ortamlarında, beklentiye bağlı analjezi etkisi iritabl bağırsak sendromunun klinik ağrısında, idiyopatik ve nöropatik ağrıda gösterilmiştir. Örneğin, Petersen *ve ark.* torakotomi sonrası nöropatik ağrı gelişen hastalarda beklentiye bağlı analjezi etkisini test etmiştir. Hastalara açıkken lidokain verildi (yani, hastalar: “Az önce verdiğiniz ajanın bazı hastalarda ağrıları güçlü bir şekilde azaltığının bilindiği söylendi) veya saklandı (kontrol grubunda); Sonuçlara göre devam eden ağrıda, wind-up benzeri ağrı ve hiperanaljezi alanında büyük oranda azalma görülmüştür. Bu bulgular, klinik uygulama ve pratikte endojen ağrı inhibe edici mekanizmanın nöropatik ağrının fenotiplendirmesinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Bu tür etkiler klinik

çalışmalarda azaltılmalı ve günlük klinik uygulamalarda bilinçli ağrı yönetimini optimize etmek için bir strateji olarak geliştirilmelidir(27).

Sempatik aktivite sempatik-afferent coupling: Sinir hasarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda α adrenoreseptörler oluşur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelir. Aynı durum DRG'de de oluşur. Hasarlı nöronlar dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentlerle duysal afferentler arasında bir bağlantı (sempatik-afferent coupling) oluşur. Ayrıca sempatik aksonlar DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardımcı olurlar. Bu durumun sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir. (25).

Lifler (Duyusal Afferentler) Arası Anormal İletişim: Hasar glial kılıfların bozulmasına neden olarak birbirine komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı oluşturur. Buna karşılıklı uyarılma (cross-excitation) denir ve A β lifleri C liflerini uyarabilir. Ayrıca primer afferentlerde tekrarlayan senkron aktivite komşu nöronlarda otonom ateşlenmeye neden olur. Bu olay sinir hasarından hemen sonra görülür ve yapısal bozulma ile ilgili değildir. (25).

Periferik Sinir Trunkusunda İnflamasyon: Bu mekanizmanın olup olmadığı tartışmalı olup olası mekanizmalar arasında kabul edilmektedir. Sinirlerin bağ dokusunu innerve eden nervi nervorumlarda nosiseptörlerin aktive olmasının nöropatik ağrıda periferik mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Guillain Barre sendromunda görülen ağrı bu mekanizmayla ilişkilidir. (25).

Santral Sensitizasyon: Periferik sinir yaralanması sonucu spinal korda devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. SP, glutamat, CGRP, GABA ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonda en önemli basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon kaskadı primer afferent girdi sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Post sinaptik membranda glutamat AMPA reseptörlerine, SP nörokinin reseptörlerine etki eder ve intrasellüler Ca iyonların salınımını başlatır. Normalde istirahat potansiyelinde Mg iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanal Mg tıkaçının kalkması ve NMDA reseptörün aktive olması ile açılarak hücre içine Ca girişi başlar. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna neden olur. Proteinkinaz C NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını devamlı olarak ortadan kaldırır, NO

presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri duyarlı hale getirir. Ayrıca nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumlu tutulmaktadır. Artan fosfolipaz C, prostoglandin (PG)'lerin artışına neden olur ve PG'ler komşu nöronlarda eksitabiliteyi artırır reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylarda rol alır. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumlu tutulmaktadır. (25).

Nöropatik Ağrı ve Nörotropik Faktörler: Bunların etkileri halen net değildir. En çok dikkat çekenler NGF, brain driven nerve factor (BDNF)'dür. Bunların nöronların sağlamlığı, sürekliliği nöropatik ve non-nöropatik ağrının gelişiminde ve nöropatik ağrının tedavisinde etkili oldukları ve kompleks bir sistem içinde çalıştıkları düşünülmektedir. NGF'nin ince duysal nöronlar için selektif trofik etkili olduğu, buna karşın duysal nöronlarda SP ve CGRP ekspresyonunu artırarak ağrı duyusunda etkili olduğu, inflamatuvar ağrı iletiminden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Periferik sinir yaralanmasında inflamasyon bölgesinde NGF artışıyla Na kanal proteinleri birikmektedir. Aynı faktörün duysal ve sempatik nöronlarda trofik etkileri, SSS'nde kolinerjik nöronlara etki etmesiyle Alzheimer hastalığı ve diyabetik nöropatide terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir. NGF'nin DRG'de ana hücreler çevresinde sepet benzeri oluşumlardan sorumlu olduğu, bu nedenle gelişen hiperaljezinin NGF antiserumu ile önlenmesiyle kanıtlanmıştır. BDNF ise nosiseptif nöronlarda eksprese edilir ve sinir hasarında artar. Anti NGF antikoru bu olayı inhibe edebilir. Duysal nöronlarda NGF stimülasyonu ile BDNF ekspresyonu geliştiği kabul edilirse NGF'nin nöropatik ağrıya olumlu etkisinin BDNF ekspresyonunu artırma aracılığıyla geliştiği düşünülebilir. (25).

2.8.9. Osteoartrit ve Nöropatik Ağrı

Hayvan çalışmalarında, intraartiküler yapıları innerve eden periferik sinirlerdeki nöropati ve spinal korddaki nöroimmün hücrelerde morfolojik ve proliferatif değişiklikler bulunmuştur (8). Diz replasman cerrahisi sırasında alınan örneklerde, kıkırdakta vasküler kanallar ile birlikte sempatik ve duysal lifler, subkondral bölgede ve osteofitteki kemik iliğinde perivasküler ve serbest sinir uçları saptanmıştır (9). Diğer bir çalışmada, sinoviti olan diz örneklerinde sinovyal yüzey innervasyonunun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür (10). Bu bulgular; OA'da intraartiküler somatosensoryel yapılarda plastisite geliştiğini göstermektedir. OA'nın kronikleşmesi ve yaşlanma nedeniyle ağrı algılaması da değişebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diz OA'sı

olan hastaların %19-37'sinde diz veya çevresinde nöropatik ağrı bulgularının olduğu gösterilmiştir. (31). Nöropatik ağrı bileşeninin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli şikayet olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır. Yapılan bir çalışmada, perioperatif pregabalin verilen hastalarda, diz artroplasti sonrası kronik nöropatik ağrı sıklığı daha düşük ve opioid tüketimi daha az olduğu görülmüştür (11).

Nöropatik ağrı tanısı anamnez, klinik olarak karakteristik semptomlar (yanma batma elektriklenme), somatosensöryel bozukluklar (hiperaljezi allodini, hipoestezi) fizik muayene ve yardımcı bazı testler ile konulur (32). Nöropatik ağrı tanısının konulabilmesi için ağrının nöroanatomik olarak uygun bir dağılımda olması gereklidir. Etkilenen eklemdaki sinirler hastalığa bağlı zara görebilir. Cilt üzerinde tanımlanmış innervasyon alanları bulunan kutanöz veya miks somatik sinirlerin etkilendiği nöropatik ağrı sendromları negatif ve pozitif bulgular açısından kolayca değerlendirilir. Bununla birlikte, eğer derin somatik dokuları etkileyen periferik sinirler etkilenirse, ilgili innervasyon bölgelerinin klinik olarak değerlendirilmesi neredeyse imkansız hale gelecektir. Propriyosepsiyonun değerlendirilmesi bir istisna olabilir. Birçok çalışmada, diz OA'lı hastalarda eklem propriyosepsiyonunda anormallik (negatif bir nöroloji bulgusu) olduğu bildirilmiştir. Diz OA'lı hastalarda ayrıca vibrasyon duyusunda da kayıp vardır. Bu kayıp miktarı eklem aşırı yüklenmesinin (propriyoseptif disfonksiyon) ve radyografik dejenerasyonun derecesi ile koreledir, ancak ağrı derecesi ile korele değildir. OA'da %20-33 hastada genellikle dokunma, iğne ve ısı duyusu hipoestezi görülür. Paradoksal olarak stimülasyon eşik değere ulaştığında mekanik allodini de saptanır. Bununla birlikte, vibrasyon duyusunun ve dokunma duyusunda azalma alında veya önkolda görülebilir, bu da fonksiyon kaybının periferik sinir disfonksiyonunun bir belirtisinden ziyade santraldeki bir etkiye bağlı olabileceğini düşündürür. Osteoartrit ağrısı ile ilgili genomik çalışmalar bu bulgularla tutarlı görülmektedir. Osteoartrit ağrı riskini artıran genlerin (Glycosyltransferase 8 Domain Containing 1 (GLT8D1), Astrotactin 2 (ASTN2), Carbohydrate Sulfotransferase 11 (CHST11), Tümör Protein P63 (TP63), ve MCF.2 Cell Line Derived Transforming Sequence Like (MCF2L)) hiçbiri, periferde sınırlı kalmaz. Tüm bu genlerin bir dereceye kadar santral sinir sistemi ekspresyonu vardır. Aksine daha çok periferde bulunan genlerin (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1 (TRPV1), Sodium Voltage-Gated Channel Alpha Subunit 9 (SCN9A)) OA hastalarında ağrı riskine katkı sağladığı ile ilgili kanıtlar daha azdır (33).

Komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler OA ağrısına etki etmektedir. Bu faktörler standart OA değerlendirmesinde nöropatik ağrının gözden kaçmasına neden olmaktadır (32). Diz OA'sında santral sensitizasyona ve nöropatik ağrıya psikolojik faktörler katkı sağlamaktadır. Psikolojik faktörler nöromatriks aktivitesini çeşitli yollarla etkileyerek OA'da ağrı algılanmasını değiştirmektedir. Depresyon santral sensitizasyona neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etki etmesi nedeniyle nöropatik ağrının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (32). Osteoartrit ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumludur (34). Osteoartrit ağrısı sırasında tüm nosiseptif sistem sensitizasyonunda artış görülmektedir. Bu nedenle, santral sinir sisteminin ilaç tedavisi için bir hedef olup olmadığı sorgulanmalıdır. Opioidler santral nosiseptif işlenmesini baskılar, ancak genellikle OA ağrısının tedavisinde kullanılmamaktadır. Tedavinin temeli olan NSAİ ilaçların merkezi hedefleri olabilir. Özellikle, selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin sadece periferde değil, ek olarak spinal kordda da etkili olduğu gösterilmiştir (35). Nöropatik ağrının kontrolünde, SOAİ'ler gibi yaygın analjeziklerin kötü olmasından dolayı, kronik ağrının ne zaman nöropatik olarak sınıflandırılacağını doğru olarak tespit etmek önemlidir (29).

Nöropatik ağrıları olan hastaların standart olmayan analjezilere (trisiklik antidepressanlar (TAD), 5 hidroksitriptamin-noradrenalin geri alım inhibitörleri veya gabapentinoitler dahil) SOAİ'lere göre yanıt oranı daha yüksektir (33). Osteoartritteki ağrı mekanizmalarının heterojen olması önerilen ağrı tedavilerine yanıtların değişken olmasını açıklamaktadır (31). Nöropatik ağrılı hastaların yönetimi zordur. Ağrının şiddetini artırması, disabilite, anksiyete ve depresyona neden olması ve yaşam kalitesini azaltmasından dolayı hastada nöropatik ağrı varlığının bilinmesi önemlidir. Osteoartrit hastalarında nöropatik ağrı tanısının konulması hedefe yönelik tedavi açısından önemlidir (36). Çalışmalar sonucunda birinci basamak tedavide belirli antidepressanlar (TAD ve nonselektif geri alım inhibitörleri (NSRI)), kalsiyum kanal ligandları (gabapentin ve pregabalin) ve topikal anestezipler (lidokain) yer almaktadır (37). Trisiklik antidepressanlar ve pregabalin gibi ilaçlar eşlik eden depresyon veya kötü uykunun tedavisinde fayda sağlayabilir ve santral sensitizasyonun OA ağrısına etkisini azaltabilir (31).

2.8.10. Teshis, Tarama Ve Önleme

Hastanın öyküsü, nörolojik bir lezyon veya hastalığın varlığını öne sürüyorsa ve ağrı bununla ilişkili olabilir (örneğin, onaylanmış tarama araçlarını kullanarak) ve ağrı dağılımı nöroanatomik olarak kabul edilebilir ise, ağrı 'olası' nöropatik ağrı olarak adlandırılır. 'Muhtemel' nöropatik ağrı, duyuşal belirtilerin klinik olarak incelenmesiyle elde edilen kanıtları gerektirir (örneğin, yatak başı testi ve kantitatif duyuşal test). 'Kesin' nöropatik ağrı, nesnel bir tanı testinin, somatosensör sinir sisteminin lezyonunu veya hastalığını (örneğin, nörofizyolojik testler ve cilt biyopsisi) doğrulamasını gerektirir. Olası nöropatik ağrının minimum bulgusu tedavi gerektirir (27).

Duyuşal algıda nöropatik ağrının göstergesi olan karakteristik özelliklerin olduğu varsayımına dayanarak, nöropatik ağrı koşullarını veya kronik ağrı sendromlarının nöropatik ağrı komponentini tanımlamak için çeşitli tarama araçları geliştirilmiştir. Bunlar, hasta tarafından rapor edilen anketleri kullanan dört soru nöropatik ağrı anketi (DN4) veya pain DETECT karakteristik nöropatik ağrı semptomlarını (yanma, karıncalanma, dokunmaya duyarlılık, hafif basınçtan kaynaklanan ağrı, elektrik çarpması benzeri ağrı, soğuğa veya sıcaklığa kadar olan ağrı ve uyuşma gibi) değerlendirir ve nöropatik ve nöropatik olmayan ağrıyı ayırmada kronik ağrısı olan hastalarda uygulandığında özgüllük ve duyarlılığı yüksektir. Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri (NPSI) gibi diğer araçlar, nöropatik semptomların ve boyutların ölçülmesi için daha spesifik olarak geliştirilmiştir ve özellikle klinik çalışmalar için bireysel fenotiplemede katkı sağlamıştır (24).

2.8.11. Sinir hasarı için doğrulayıcı testler

Nörofizyolojik teknikler, cilt biyopsisi ve korneal konfokal mikroskopinin yanı sıra, duyuşal belirtilerin başucu değerlendirmesi ve duyuşal bulguların değerlendirilmesi de dahil olmak üzere somatosensoryal fonksiyonunu araştırmak için farklı psikofiziksel ve objektif tanı testleri mevcuttur. Bunlardan duyuşal değerlendirme, nörofizyolojik teknikler ve kantitatif duyuşal testler rutin olarak kullanılır (24).

2.8.11.1. Duyuşal belirtilerin yatakbaşında değerlendirilmesi

Nöropatik ağrı, farklı semptom ve bulguların bir kombinasyonu olarak ortaya çıkar. Dokuya, iğne, basınç, soğuk, sıcak, titreşim gibi uyarıların verilmesiyle, duyular

temporal sumasyon hastanın tarif etmesi sayesinde yatak başında incelenebilir. Herhangi bir his kaybı (negatif duyuşal işaretler) veya somatosensör fonksiyonunun artışı (pozitif duyuşal işaretler) değerlendirmek için yanıtlar normal, azaltılmış veya arttırılmış olarak derecelendirilir. Uyararla uyarılan (pozitif) ağrı tipleri, hiperaljezik (normalde daha az ağrılı olarak algılanan bir uyarandan artan ağrı yaşıyan) veya allodinik (normal olarak bir ağrı yanıtını tetiklemeyen bir uyarandan ağrı yaşıyan) olarak uyarının dinamik veya statik karakteri sınıflandırılır (24).

2.8.11.2. Kantitatif duyuşal test

Kantitatif duyuşal testlerde, çevre ve SSS'deki aferent nosiseptif ve nosiseptif olmayan sistemleri test etmek için standart mekanik ve termal uyarıları kullanılır. Kantitatif duyuşal testler kaybı ve ayrı bir artışı diğer yöntemlere göre tüm farklı afferent lif sınıflarının(A β , A δ ve C lifleri), fonksiyon artışıını değerlendirir. Almanya Nöropatik Ağrı Araştırma grubuna göre nöropatik ağrısı olan hastaların somatosensör fenotiplerini tanımlamaya yardımcı olmak için 13 parametreden oluşan bir nicel duyuşal testler önermiştir. Bu termal ve mekanik testler, soğuk, sıcak, paradoksal ısı algıları ve dokunma ve titreşim için algılama eşiklerinin belirlenmesini; soğuk ve sıcak uyarıları, çimdikleme ve künt basınç için ağrı eşiklerinin belirlenmesini; ve allodini ve temporal sumasyonun belirlenmesini içermektedir. Son zamanlarda, sağlıklı bireylerin geniş bir veritabanından elde edilen veriler, nöropatik ağrılı, yaş ve cinsiyet eşleşmeli hastalarda duyuşal fonksiyon artışıının veya kaybının belirlenmesinde yardımcı olmuştur. Buna göre, çoğu değişken için pozitif ve negatif belirtilerin patolojik değerleri belirlenmiştir (24).

2.8.11.3. Nörofizyolojik Teknikler

Lazerle uyarılmış potansiyeller (LEP'ler), nosiseptif fonksiyonları değerlendirmek için en güvenilir nörofizyolojik araç olarak kabul edilir. Örneğin, sinir iletim çalışmaları, trigeminal refleksler ve somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller, A β lif aracılı standart nörofizyolojik teknikler nosiseptif yolaklar hakkında bilgi vermemektedir. Bununla birlikte, somatosensör yolaklar boyunca hasarı tanımlamak için hala faydalıdır ve nöropatik ağrıya neden olan periferik ve SSS hastalıklarını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Lazer uyarımları, cildin yüzeysel tabakalarındaki A δ ve C nosiseptörleri seçici olarak aktive eder (24).

A δ lif aktivasyonu ile ilgili LEP'ler klinik uygulama için standardize edilmiştir. Stimülasyona verilen yanıtlar kafa derisinden kaydedilir ve farklı

gecikmelere sahip dalga formlarından oluşur. Nosisseptif yolağın hasarı ile ilişkili hastalıklarda, LEPler eksik olabilir, genlikte azalma veya gecikme görülebilir. Nosisseptif uyarılmış potansiyeller arasında, temasla uyarılmış potansiyeller nöropatik ağrının değerlendirilmesinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağrı ile ilişkili uyarılmış potansiyelleri ve nöropatik ağrıda küçük lif tutulumunu ölçmek için eşmerkezli elektrotlar da eklenmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar konsantrik elektrotların ayrıca non-nosisseptif A β liflerini aktive ettiğini göstermektedir; Bu nedenle, ağrı ile ilişkili uyarılmış potansiyel kaydı nosisseptif sistemleri değerlendirmek için uygun değildir (24).

2.8.11.4. Cilt biyopsisi

Epidermal innervasyonu değerlendirmek için cilt biyopsisi, küçük lifli nöropatilerin teşhisinde en hassas araç olarak kabul edilir. Bu teknik cilt, miyelin kılıfını yitiren ve epidermise miyelinsiz serbest sinir uçları olarak ulaşan nispeten az sayıda küçük miyelinli A δ lifleri ile yaygın miyelinsiz C lif terminallerine sahip olduğu için faydalıdır. Bununla birlikte, cilt biyopsi verileri ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki hala belirsizdir. Periferik nöropatili 139 hastada yapılan bir çalışmada, deri biyopsisi ile değerlendirildiğinde intraepidermal sinir liflerinin kısmi korunmasının, provoke olmuş ağrı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (24).

2.8.11.5. Kornea Konfokal Mikroskopu

Noninvaziv bir *in vivo* teknik olarak, periferik nöropatileri olan hastalarda kornea sinir lifi hasarını (küçük miyelinli A δ ve miyelinsiz C liflerine) ölçmek için kornea konfokal mikroskopisi kullanılabilir. Bununla birlikte, bu tekniğin çoğu klinik merkezde yüksek maliyet ve düşük kullanılabilirlik gibi bazı sınırlamaları vardır. Bundan başka, (kuru göz sendromu ve Sjögren sendromu, göz hastalıkları ya da önceki göz cerrahisi gibi) bazı durumların korneal konfokal değişkenleri etkileyip etkilemediği henüz bilinmemektedir. Hiçbir çalışma, kornea konfokal mikroskopi değişkenleri ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi güvenilir bir şekilde incelememiştir(24).

2.8.12. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavi stratejileri şu şekilde sınıflandırılır:

- Fiziksel tıp ve rehabilitasyon
- Bilifsel-davranışsal tedavi

- Girişimsel tedavi
- Farmakolojik tedavi (38).

2.8.12.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon kronik ağrı yönetiminde önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarını sağlar. Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam tarzı değişiklikleri ve çevre modifikasyonuna ihtiyaç vardır. Hastaların mobilite ve bağımsızlığını artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile birlikte masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere fizik tedavi modaliteleri kullanılabilir (35).

2.8.12.2. Bilişsel-Davranışsal Tedavi

Özellikle yaşlı hastalarda nöropatik ağrı için kullanılan davranışsal tedaviler; Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, bilişsel restrüksiyon ve meditasyonu içerir. Ciddi oranda bilişsel fonksiyon bozukluğu ya da ciddi depresyonu olan hastalar bu tedavi modaliteleri için iyi aday değildir (35).

2.8.12.3. Girişimsel Tedavi Modaliteleri

Bu tedavi sistemik tedavi ihtiyacını azaltabilir ya da ortadan kaldırabilir. Sınırlı bir rolü mevcuttur. Tedavi seçenekleri aşağıdaki Tablo-2 'de gösterilmiştir(35).

TABLO-2 NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE GİRİŞİMSSEL TEDAVİ YÖNTEMLERİ (35).

Periferik sinir blokları	Pleksus, mikst somatik sinirler, saf duyuşsal sinirler sempatik sinirler (pleksus ya da gangliyon), viseral sinirler (pleksus ya da gangliyon)
Kimyasal nöroliz	Alkol, fenol, %5 lidokain
Fiziksel nöroliz	Kriyoanaljezi, radyofrekans lezyon
Santral nöral blokaj	Epidural, intratekal
Nöroaksiyal ilaç uygulaması	Opioidler (morfin, hidromorfon, fentanil, sufentanil) Lokal anesteziyeler (Bupivakain, ropivakain, tetrakain) Adrenerjik antagonistler (Klonidin, tizanidin) Baklofen
Nöroaugmentasyon	Spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu
Nörocerrahi teknikler	Dekompressif laminektomi, mikrovasküler dekompresyon, foraminotomi

2.8.12.4. Periferik Sinir Blokları

Periferik nöralji tedavisinde tanısal, prognostik veya terapötik amaçlı sinir blokları uygulanabilir. Kimyasal ya da fiziksel olarak nöroliz oluştururlar. Lokal anestezi ajanlarla yapılan geçici sinir bloğu ile tedaviye yanıt değerlendirilebilir. Ancak plasebo yanıt oranı %30-40'lara ulaşır ki bu da tedavi başarı oranını karıştırabilir.. Tanısal ve terapötik sinir blokları mikst somatik sinir veya pleksuslara, meralji parestetikada olduğu gibi saf duyuşal sinirlere, sempatik sinir ya da visseral sinir ve gangliyonlara uygulanabilir. Son zamanlarda sempatik sinirlerin blokajı için iki terapötik teknik kullanılmaktadır; etkilenen vücut bölgesine yayılan sempatik paravertebral gangliyon çevresine lokal enjeksiyon (sempatik gangliyon bloklar) ve bölgesel intravenöz guanetidin, bretilium veya reserpin enjeksiyonu (35).

2.8.12.5. Kimyasal ve Fiziksel Nörolizis

Trigeminal nevralkide en çok Gasserian gangliyona radyofrekans, balon dekompresyon ya da gliserol enjeksiyonu tedavileri uygulanır. Trigeminal sinirin posterior fossada mikrovasküler dekompresyonu seçilmiş vakalarda önerilebilir. Periferik sinir nöromalarında alkol ya da fenol enjeksiyonlar tedavisi ile uzun süreli iyilik sağlayabilir. Dekstroz içinde %5'lik lidokain solüsyonu analjezi oluşturur (35).

Radyofrekans veya kriyozotomi teknikleri ile büyük ölçüde, uzun süreli analjezi oluşturabilir. Radyofrekans akım uygulaması termal lezyon oluşturmak için kullanılan bir metottur. Değişik bölgelerde nosiseptif yolakları bloke etmek için kullanılır ancak komplikasyonu olan palyatif bir tedavidir. Bu nedenle kullanımı konservatif cerrahi dışındaki tedavilerin etkili olmadığı ya da tolere edilemediği kanser ve kanser dışı kronik ağrılı hastalarla sınırlandırılmalıdır. Bununla birlikte radyofrekans nörotomi trigeminal nevralki, sinir kökü avulsiyonu ve spinal ağrı tedavisindeki rolü önemlidir(35).

2.8.12.6. Santral Nöroaksiyal Farmakolojik Tedavi

Bu tedavi santral sinir sisteminde önceden bilinen reseptör yerlerine ilaç verilmesidir. Uygulama ilacın çok küçük dozlarda alınmasını sağlar. İlacın oral dozundan 100 kat daha azı yeterli olur. Opioid olarak en yaygın intratekal morfin kullanılır; oral morfinden yaklaşık 100 kat daha güçlüdür. Çoğu kanser ağrısında kullanılmıştır. Hidromorfon, sufentanil, fentanil, metadon ve petidin (meperidin) intratekal olarak uygulanmaktadır. İntratekal bupivakainin nöroaksiyal opioidlerle sinerjistik aktivitesi bulunmaktadır. Bu kombinasyon nöropatik ağrıyı etkilemektedir.

İntratekal klonidin hem hayvan modellerinde hem de insanlarda nöropatik ağrı kontrolünde daha etkili olmaktadır. İntratekal baklofen multiple skleroz, spinal kord yaralanması ya da serebral palsi ilişkili kas spastisitesinin iyileşmesine katkı sağlar. Ancak implante cihazlar pahalı ve invazivdir ve sadece daha konservatif ve diğer tedaviler başarılı olmadıklarında uygulanmalıdır (35).

2.8.12.7. Spinal Cerrahi Teknikleri

Fonksiyonel nörocerrahi yöntemler bazı hastalarda ağrının ciddi şekilde azalmasını sağlar. Spinal kord stimülasyonu “siyatik” nöropatisi için alternatif bir tedavi yöntemidir. Yöntem doğru kişilerde uygun endikasyonda kullanılırsa %60-80 olguda uzun süreli ağrı iyileşmesi sağlar. Bu tedavi yöntemleri postherpetik nevralji (PHN), periferik vasküler hastalığa bağlı iskemik ağrı refrakter anjinada kullanılabilir. İnme sonrası santral ağrının konvansiyonel tedavi modaliteleri ile yeterli biçimde tedavi edilmesi çoğu zaman zordur. Ümit verici bir yöntem olarak motor korteks stimülasyonu mevcuttur. Bir başka tedavi yöntemi de kronik derin gri madde stimülasyonudur. Her iki modalitenin inme sonrası hastaların ağrı yönetiminde önemli rolü bulunmaktadır (35).

2.8.12.8. Medikal Tedavi

NA tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması:

- 1- Tedavide sodyum kanal blokajı yaparak ektojik deşarjları inhibe eden ve periferik sensitizasyonu düzenleyen ilaçlar kullanılabilir. Trisiklik antidepresanlar (TAD), antikonvülsanlar, opioidler, lokal anestezipler ve topikal analjezikler bu ilaçlara örnektir (39).
- 2- Kalsiyum kanalları, nörokinin-1 veya NMDA reseptörleri ile etkileşerek santral sensitizasyonu düzenleyen ilaçlar; TAD’lar, antikonvülsanlar, SNRI’lar, opioidler, NMDA reseptör antagonistleri bunlara örnektir (39).
- 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 etkili olduğu gösterilmiştir. Trisiklik antidepresanlar (TAD): Amitriptilin, imipramin, klomipramin, doksepin hem serotonin hem noradrenalin geri alımını, nortriptilin ve desipiramin ise daha çok noradrenalin geri alımını inhibe ederler. Tersiyer amin TAD’ların (amitriptilin, imipramin, klomipramin) genellikle diğer TAD’lardan daha şiddetli yan etkileri mevcuttur. Sekonder amin TAD’lar(nortriptilin ve desipiramin) daha iyi tolere edilmektedir. Bu ilaçların analjezik etkileri antidepresan etkilerinden bağımsız olup, analjezik amaçla kullanıldıklarında

depresyonda kullanımından daha düşük dozlarda etki eder ve daha hızlı rahatlama sağlarlar. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu ve NA Spesifik Grubu sekonder amin TAD'ları NA tedavisinde 1.basamak tedavi olarak önermektedir (39).

- 4- Selektif Noradrenalin-Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SNSRI): NA tedavisinde üzerinde çalışılan iki SNSRI duloksetin ve venlafaksin ilaçlarıdır. NA tedavisinde analjezik etki açısından noradrenalin geri alım inhibisyonu, serotoninin geri alımının inhibe olmasından daha etkilidir. Metaanalizlere göre TAD'lar SNSRI'lara göre etkisi daha iyi daha uygun maliyetlidir. SNSRI'ların daha iyi yan etki profili mevcuttur (39).
- 5- Gabapentin ve Pregabalin: Bu ilaçlar yapısal olarak GABA'ya benzemektedir. Her iki ilaç NA'da voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa2-delta alt grubuna bağlanarak etkilerini gösterdiği düşünülmektedir. Pregabalinin etkinliğinin iyi olması ve iyi tolere edilmesinden dolayı NA tedavisinde 1. Basamak ilaç olarak önerilmektedir (39).
- 6- Topikal Lidokain: %5 lidokain band, sinir hasarında küçük afferet sinir liflerinde sodyum kanallarını bloke ederek ektopik deşarj oluşumunu inhibe eder. Jel ve transdermal band formülasyonları bulunmaktadır. NeuPSIG (NA spesifik grubu), topikal lidokaini, lokalize periferik NA tedavisinde 1. Basamak, EFNS (Avrupa nöroloji dernekleri federasyonu); allodinili PHN (postherpetik nevralsi) hastalarında birinci basamak, CPS (Kanada Ağrı Derneği) ise 2. Basamak tedavi olarak önermektedir. Topikal lidokain yalnızca sağlam cilde uygulanmalıdır. Uzun süreli kullanımda tolerans oluşmaz (39).
- 7- Opioid Analjezikler: Opioid analjezik ilaçlar presinaptik ve post sinaptik opioid reseptör agonistleridir. Opioidlerin TAD'lar ve gabapentin ile etkinlikleri benzerdir. NeuPSIG opioidleri 1. Basamak ilaçlara yanıt yoksa, 2. Basamak veya sürekli olarak ağrının hafifletilmesi gerekiyorsa 1.Basamak tedavi olarak ve akut NA 'da kısa süreli kullanılması önermektedir. EFNS opioidleri ağrılı DPN, PHN ve santral NA tedavisinde 2. Veya 3. Basamak tedavide bir seçenek olarak önerilmektedir. Tipik olarak uzun etkili opioidler düşük dozda kullanılması tercih edilir. Yaygın yan etkileri sedasyon, kabızlık ve bulantıdır. Bu ilaçlar yaşlılarda düşme ve kognitif bozukluk riskini artırabilir. Opioidlerde %5-%50 oranında kötüye kullanım veya bağımlılık görülmektedir (39).
- 8- Tramadol: Tramadol zayıf bir Mü opioid reseptör agonistidir. NeuPSIG önerilerinde, tramadol NA tedavisinin 2. Basamak tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. EFNS önerilerinde, tramadol santral NA tedavisinde 2. Ve 3. Basamak, CPS önerilerinde ise 3. Basamak tedavi olarak önerilir. Tramadol günde bir veya iki kez 50 mg olarak alınır.

Güçlü opioidlere göre suistimal riski ve sedasyon yapma özelliği daha azdır. En sık yan etkisi sedasyon, bulantı, kabızlık ve ortostatik hipotansiyondur (39).

- 9- Topikal Kapsaisin: Acı şili biberinden üretilir. Vanilloid reseptörler üzerinde etkisini gösterir. Substance P 'yi azaltır. Başlangıçta %0.0 (25)'lik krem kullanılır. Ağrılı alana 3-4 defa uygulanır. Yanma hissi aşırı değilse %0.075'lik kremle devam edilir. Etkinliğin değerlendirilmesi için 6 hafta süre kullanılmalıdır. Hasta uygulama sonrası ellerini yıkaması, genital bölge ve gözlere temas etmemesi konusunda uyarılır (39).

2.8.12.9. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Fizik Tedavi

Rehabilitasyon kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Yapılan çalışmalarda fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarının hastadaki ağrı hissini şiddetini büyük oranda azalttığı ve mobilitiyi arttırdığı gösterilmiştir. Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, egzersiz tedavisi, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), yüzeysel sıcak veya soğuk uygulaması, düşük dereceli lazer tedavisi, masaj, davranışsal tedavi gibi tedavi seçeneklerini içermektedir (40).

2.9. KRONİK AĞRIDA NÖRAL MODİFİKASYONLAR

2.9.1. Periferik Sensitizasyon

Nosiseptörler enflamatuar mediatörlere cevap olarak geri dönüşümlü plastisite gösterir. Nosiseptörlerin aktivasyon eşiği doku hasarının olduğu alanda düşer ve artmış ağrı sensitivitesine neden olur (periferik sensitizasyon). steroid COX-2 enzimleri lokal olarak uyararak prostaglandin E2 sentezini inhibe eder ve dolayısıyla periferik sensitizasyon ve ağrıyı azaltır. Böylece doku iyileşmesi ile hastalık sürecini kontrol altına alır. Artan ağrı duyarlılığı, hasarlı vücut bölgesini korumaya yardımcı olarak iyileşmesine katkı sağlayabilir. Transient receptor potential vallinoid (TRPV) kanalları termal suyanları algılar ve bu uyarılara cevap veren sinyaller oluştururlar. Santral sinir sistemi de ağrıya cevap olarak plastisite gösterir, omurilikte ağrı iletimi artar. Devam eden nosiseptif girişi ile uyarıcı-cevap ilişkisi değişir ve santral sinir sistemindeki nöronların uyarılabilirliğinin artışına sonuçlanabilen santral sensitizasyona neden olur. Bu durum klinik olarak ağrılı uyarılara artmış cevap olarak (hiperaljezi) ve dokunma gibi ağrısız uyarılara ağrı (allodini) cevabına sebep olur (22).

Nosiseptif ağrı normalde yüksek eşikli nosiseptörlerin ağrılı uyarılara cevabı sonucu yaşanmaktadır. Periferik sensitizasyonda, aktivasyon eşiği düşer ve membran uyarılabilirliği artar. Hasar varlığı proton, ATP, prostaglandinler, P maddesi ve histamin

gibi inflamatuvar mediatörlerin lokal olarak salınmasına neden olur. Bu, ayrıca inflamatuvar hücrelerin göçmesine de neden olur. Ayrıca intraselüler ATP ve hidrojen gibi maddeler de hasar görmüş hücrelerden salınır. Bu hücreler, interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi sitokinlerin salımına neden olarak nosiseptör terminalinde Na ve Ca geçişlerini artırarak aksiyon potansiyeli oluşturur. Bu inflamatuvar cevaba özellikle nöronlarda hasar oluşmuşsa ektopik aksiyon potansiyelleri de katılabilir (yani periferik uyarıcı olmadığı halde). Oluşan bu ortam nosiseptörlerin uyarılma eşliğini azaltarak ve uyarı sayısını artırarak uyarının daha fazla ağrı oluşturmaya sebep olur. Bu durum transdüserlerin f ve Nav 1.2 Na kanallarının fosforilasyonu sebebiyle oluşur. Örneğin prostoglandin E2 nosiseptör terminallerinin aktive olma eşliğini prostoglandin reseptörlerine bağlanarak düşürür. Prostoglandin E adenil siklazı aktive ederek siklik adenosin monofosfatı(cAMP) artırır. cAMP bağımlı protein kinaz A cAMP tarafından aktive edilir. Bradikinin ve lökotrienler de nosiseptörleri sensitize eder. IL1b ve TNF α hasarlı bölgede sikloksijenaz 2 (COX-2)'yi inflamasyonun başlangıcından birkaç saat sonra uyarır. COX-2 arasıdonik asiti prostoglandin E2'nin öncülü olan prostoglandin H'a dönüştürür. SOAİİ'lerin travmadan hemen sonra etkili olmamasının nedeni COX-2'nin inflamasyondan birkaç saat sonra aktive olmasıdır (22).

2.9.2. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon olarak bilinen kesin durumlar altında gözlenen spinal modülasyonunun özel türleri vardır. Santral sensitizasyonda nosiseptif sistemdeki iletim kapasitesi sürekli değişir veya nöronal plastisite gösterir. Cerrahi kesi gibi yeterli yoğunluk ve sürede zararlı uyarandan hemen sonra bu plastisitenin oluşmasıyla verilen ağrı uyarısına nöronların kodlaması artmış olabilir.

Omurilikte periferden ağrı sinyallerinin iletimi devam ederse, merkezi sinir sisteminde değişikliklere sebep olarak santral sensitizasyon oluşur. Bu durum ağrı hipersensitivitesi olarak isimlendirilir ve aktivasyon için eşğin düşmesi ve santral sinir sistemi içinde duyuusal sinyallerin anormal amplifikasyonunu sonucu oluşur. Başlangıçta periferden gelen ağrı sinyallerinin hem şiddeti hem de süresi artırılabilir ve ağrı periferik patolojiden bağımsız olarak yihsedilir. Santral sensitizasyon süreci başlangıçta reversible olabilir, ama aynı zamanda santraldeki bağlantı ve etkileri sebebiyle, depresyon ve anksiyete gibi komorbiditelere sebep olur ve diğer uyarılara artmış cevaba neden olarak hipersensitiviteye, daha yaygın ağrı durumlarının gelişmesine yol açar (22).

Santral sensitizasyonun gelişimi dört basamakta açıklanabilir;

1. Dorsal boynuzda periferik sinirlerde presinaptik olarak sinaps boşluğuna substans P ve glutamat salınması ile nöronal eksitabilite eşiği düşer. Postsinaptik N-metil D-aspartat (NMDA) ve amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoxazolepropionic asit (AMPA) reseptörleri, ağrı sinyallerinin talamus gibi üst merkezlere iletilmesini sağlar (22).
2. Mikroglia hücreleri üzerindeki Toll-like reseptörü 4 (TLR4)'ün eşzamanlı aktivasyonu inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olur (22).
3. Presinaptik NMDA reseptörleri de inflamatuvar mediatör salımında görev alır. Ketamin bu reseptörleri bloke ederek substans P ve eksitatuvar aminoasitlerin salımını azaltır. NMDA reseptörlerinin uzun süreli aktivasyonu NMDA reseptör yoğunluğunda bir artışa sebep olur. Acı hissi Substans P ve diğer eksitatuvar aminoasitlerin salımını baskılar. Periferden gelen nosiseptif sinyaller sürerse NMDA reseptörlerinin uzun süreli aktivitesine sebep olur ve NMDA reseptör sayısı ve dolayısı ile ağrı şiddeti artar. Allodini ve hiperaljezi santral sensitizasyonun oluşmasıyla ortaya çıkar. Sekonder hiperaljezi santral sensitizasyonun bir diğer işaretidir. Wind up fenomeni sinyal yoğunluğu değişmeden tekrarlayan benzer uyarıların daha şiddetli ağrıya neden olmasıdır. Wind-up, uzun süreli potensiyasyon ve sekonder hiperaljezi, santral sensitizasyonun neden olduğu durumlardır. Wind-up, glutamatın NMDA reseptörlerine etki ederek C liflerinin tekrarlı olarak aktive olmasıyla oluşur. Devam eden ağrılı uyarı NMDA reseptörlerindeki Mg bloğunu ortadan kaldırır ve ikincil nöronların ağrılı uyarana cevaba artar. Ketamin gibi NMDA reseptör inhibitörü ilaçlar wind-up'ı bloke eder. İkincil nöronların yanıtı ilk uyarıyı geçer bu durum hiperaljeziye katkı sağlayan uzun süreli potensiyasyon olarak bilinir. İnflamasyon bölgesi dışında ağrı eşiğinin düşmesi omuriliğin dorsal boynuzundaki ikincil nöronların aktivitesindeki artışa bağlı olarak oluşur (sekonder hiperaljezi). Nöron hasarı sonrası hasarlanan sinirlerden ve çevresindeki sağlam sinirlerden kaynaklanan spontan ektopik deşarjlar spontan ağrıya yol açar. Dorsal boynuzda artan nosiseptif input ağrı yollarının inhibisyonunu önler ve ağrı transmisyonunu kolaylaştırır. Santral sensitizasyon artışı sürekli ağrının oluşmasında önemli bir faktördür(22).
4. Santral sensitizasyonun bir diğer işareti yansıyan ağrı alanlarının genişlemesidir. Bu durum; burada bulunan nöron sayısının artması, inen inhibisyonun baskılanması ve inen fasilitasyonun artması ile ilgilidir. Bazı kronik ağrı türlerinde desenden inhibitör yollarındaki defektin rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (22).

Santral sensitizasyonun birçok hastalıkla ilişkisi bulunmaktadır. Bu hastalıklar migren, fibromiyalji sendromu, osteoartrit, romatoid artrit, bel ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu olarak sayılabilir. Filatova ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik migren ve kronik gerilim tipi baş ağrısı olan hastalarda basınç, pinprick ve nosiseptif fleksiyon refleksi eşiklerinde azalma saptanmıştır (41). Petzke ve ark. tarafından yapılan çalışmada fibromiyalji sendromu hastalarında basınç uyarısına ve termal uyarana karşı artmış sensitivite bulunmuştur (42). Arendt-Nielsen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ağrılı diz osteoartriti hastalarında diz çevresinde ve uzak bölgelerde basınç ağrı eşiğinde (BAE) azalma saptanmıştır (43). Hogeweg ve ark. tarafından yapılan çalışma juvenil kronik artrit hastalarında etkilenmiş eklemlerde ve uzak bölgelerde ağrılı uyarana karşı artmış sensitivite olduğu gösterilmiştir (44). O'Neill ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise kronik bel ağrısının eşlik ettiği lumbal disk hernisi hastalarında derin doku hiperaljezisi bildirilmiştir (45). Hüge ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise kompleks bölgesel ağrı sendromu hastalarında etkilenmemiş tarafta termal hiperaljezi olduğu gösterilmiştir (46).

Santral sensitizasyon ile birlikte görülen hastalıklarda ağrı hipersensitivitesini saptamada kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları BAE, termal ağrı eşiği, eşik üstü sıcaklık ağrı yanıtı, kantitatif duysal test, dokunma saptama eşiği, dokunma eşiği, vibrasyon saptama eşiğidir (47). Santral sensitizasyon mekanizmaları ile ilişkili ağrı şikayeti olan hastalarda bazı belirti ve bulgular tanımlanmıştır (48). Dinlenmemiş uyanmak, bacaklarda huzursuzluk, uyku düzensizliği, kas tutukluğu ve ağrısı, boyun ve omuz kuşağında gerginlik, diş gıcırdatma, baş ağrısı, tüm vücut ağrısı, anksiyete atakları, unutkanlık, stres ile şikayetlerde kötüleşme, depresyon, kokuya ve parlak ışığa hassasiyet, ciltte kızarıklık ve kaşıntı, fiziksel aktivite sonrası çabuk yorulma, enerji azlığı, ishal veya kabızlık, idrar yaparken yanma veya mesanede rahatsızlık hissi, sık idrar yapma, pelvik ağrı. Bel ağrılı hastalarda semptom sorgulamasıyla santral sensitizasyon varlığını inceleyen bir çalışmada özellikle üç belirti ve bir bulgu santral sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur: lezyona ve yayılım bölgesi ile uyumlu olmayan ağrı varlığı; ağrı şiddetinin spesifik olmayan çok sayıda etki ile doğal süreç ile uyumlu olmayacak şekilde artışı; maladaptif psikososyal özellikler; palpasyonla yaygın anatomik dağılıma uymayacak hassasiyet ve ağrı saptanması (49).

Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE) santral sensitizasyon varlığını ortaya koymak için taramak amacıyla kullanılan bir ölçektir. SSE santral sensitizasyonun varlığını saptayan nicel bir testtir. SSE'nde, santral sensitizasyon sendromları ile ilişkili

olduğu düşünölen belirtileri değerlendiren A kısmı ve hastanın daha önce spesifik tanı alıp almadığını hızlıca sorgulayan B kısmı olmak üzere iki kısım yer almaktadır. A kısmı, santral sensitizasyon sendromlarında görölen semptomların sıklığının sorgulandığı 25 maddeyi içerir ve 0-100 puan arasında skorlanır. Her bir semptom, hasta o semptomu hiç yaşıyorsa “asla” (0 puan), nadiren yaşıyorsa “nadiren” (1 puan), bazen yaşıyorsa “bazen” (2 puan), sıklıkla yaşıyorsa “sık” (3 puan), her zaman yaşıyorsa “her zaman” (4 puan) şeklinde skorlanır. Hastanın SSE puanı yükseldikçe santral sensitizasyonla ilişkili daha fazla semptomu olduğu düşünölr. B kısmında ise hastanın daha önce herhangi bir doktor tarafından santral sensitizasyon sendromları başlığı altındaki hastalıklardan herhangi birisine ait bir tanısı olup olmadığı sorgulanır. Mayer ve ark. bu envanteri tarama amacıyla geliştirmiş olup kronik ağrılı hastalar için özgül ve duyarlı olduğu kabul edilmektedir (48), (50).

Santral sensitizasyon varlığını ortaya koymak için kantitatif duyu testleri kullanılabilir. BAE ölçümleri ağrı duyarlılığını ortaya çıkarmak için kullanılan bir yöntemdir. BAE, basınç hissinin ağrı hissine dönüşmeye başladığı en düşük basınç miktarıdır (51). BAE'nin düşük saptanması santral sensitizasyon varlığını düşöndürür (52). Sıcaklık ağrı eşiğinin ölçölmesi bir başka kantitatif duyu testidir. Elde tenar bölgeye ve ayak dorsumuna sıcaklığı saniyede 2 °C artan bir ölçüm ucu ile 0-50 °C arasında sıcaklık uygulanır ve hastanın sıcaklığı hissettiği ve ağrıyı algıladığı değerler ayrı ayrı belirlenir. Normal değerler tenar bölge için 39,5–51,9 °C ve ayak dorsumu için 41–50 °C olarak bildirilmiştir (53).

Santral sensitizasyon varlığını değerlendirmek için elektrofizyolojik yöntemler kullanılmıştır. Lazer ile uyarılmış potansiyeller (Laser Evoked Potentials, LEP) yönteminde lazer ile A-delta ve C lifleri selektif olarak uyarılır. LEP kayıtlarında habituasyonun azalması, kortikal cevaplardaki ilerleyici amplifikasyon aşırı aktif nosiseptif sistemi düşöndürebilmektedir (54). Pinprick ile uyarılmış potansiyeller (Pinprick Evoked Potentials, PEP) düz uçlu bir prob (0, (25).5 mm çapında, 128 mN kuvvet) ile mekanik bir uyarı sonrası elektroensefalografi (EEG) yanıtlarını inceler. El dorsumuna intradermal kapsaisin uygulanmasından önce ve sonra PEP kaydı yapılan bir çalışmada, kapsaisin uygulanmamış ciltteki pinprick uyarısından sonra kaydedilen potansiyellerin negatif dalga genliğinin azaldığı bulunmuştur (55). Nosiseptif çekilme refleksi (Nociceptive Withdrawal Reflex) çalışmasında sural sinire perkütan elektrik uyarısından sonra ayağın çekilmesiyle oluşan elektromiyografik (EMG) yanıt değerlendirilir. Fibromiyalji hastalarında ölçölen nosiseptif çekilme refleksinin eşik

değeri normal bireylerden daha dūřuk bulunmuştur (56). Kutanöz sessiz periyot (Cutaneous Silent Period, CSP) istemli kasılma sırasında verilen kutanöz uyarıdan sonra kas aksiyon potansiyelindeki kısa süreli duraksamadır. EMG eşliğinde abductor pollicis brevis kası kaydının yapıldığı bu çalışmada istemli kasılma sırasında, işaret parmağına 80 mA gūcūnde 0,5 ms süreli tek bir ağrılı uyarı verilir. Sonrasında oluşan sessiz dōnemin latansı ve sūresinin ۆlümü yapılır. Fibromiyalji hastalarında ۆzellikle sessiz pencerenin sūresinin kontrol grubuna gōre uzun olduğu saptanmıştır (57).



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışma prospektif gözlemsel olarak tasarlanmıştır.

3.2. Katılımcılar

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 40-70 yaş arası hastalardan ACR Diz Osteoartriti Tanı Kriterlerine göre gonartroz tanısı alan hastalar dahil edildi. 40 yaş altı ve 70 yaş üzeri olan hastalar, inflamatuvar romatizmal eklem hastalığı olanlar, total diz protezi veya diz cerrahisi geçirmiş olan hastalar diz bölgesinde enfeksiyonu olanlar, seconder osteoartrite neden olabilecek hastalığı (RA, majör travma, kristal ve kalsiyum depo hastalıkları vb) olan hastalar, daha öncesinde nöropatik ağrısı olup medikal tedavi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3. Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen her hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastaların kilosu ve boyu ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların tanı konulurken çekilmiş olan bireylerin sağ ve sol diz yan, ön-arka grafikleri Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflamasına göre bir uzman doktor tarafından sınıflandırılarak kaydedildi. Ağrı ve özürülük durumları VAS (Vizüel Analog Skala), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) ağrı skoru, kinezyofobiyi değerlendirmek için Tampa Kinezyofobi Skalası (TKS) ile değerlendirildi. Sosyodemografik özellik sorgulaması ve anketler Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde yapıldı. Araştırmada bütçe kullanılmadı.

3.4. Kellgren- Lawrence Skalası

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 olarak belirlendi(58).

3.5. Vizuel Analog Skala (VAS)

Hastaların istirahat ve hareket sırasında algıladıkları ağrı düzeyleri 0-10 arasında puanlandırılan vizüel analog skala ile değerlendirildi, hasta hiç ağrı hissetmediğinde 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli hissettiği ağrı 10 olacak şekilde derecelendirmeleri istendi (59).

3.6. The Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) kalça ve diz OA'li hastaları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan geçerli ve güvenilir bir yöntemdir. Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) tarafından OA çalışmaları için tavsiye edilmiş bir skorlamadır. Ülkemizde de Tüzün ve arkadaşları WOMAC Türkçe çevirisinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasını yapmışlardır. WOMAC OA indeksi, ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonu sorgulayan üç bölüm ve 24 soruyu içermektedir. (60) Alınabilecek maksimum skorlar ağrı alt grubu için 20, tutukluk için 8, fiziksel fonksiyon için 68'dir. Yüksek puanlar hastanın o grupta kötü değerlere sahip olduğunu gösterir (61). WOMAC OA indeksinde yer alan tüm parametrelerde Likert ağrı skalası kullanılır. Likert Ağrı Skalası: 1 puan: yok 2 puan: hafif 3 puan: orta 4 puan: şiddetli 5 puan: çok şiddetli şeklindedir (48).

3.7. Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)

S-LANSS, ağırlıklı olarak nöropatik orijinli ağrıyı tanımlamak için geliştirilen 7 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir (62). Anketin doldurulması ve puanlanması sadece 5-10 dakika sürer ve yönetilmesi için özel bir eğitim gerekmez. Beş belirti maddesinden ve iki kendi kendine muayene maddesinden oluşur. Belirti maddeleri arasında iğne, cilt rengi değişiklikleri, artan cilt hassasiyeti, "elektrik çarpması" tipi ağrı ve "yanma ağrısı" ile ilgili sorular bulunur. İki öz-muayene maddesi de allodini ve uyuşukluğu içerir. 12 veya daha yüksek puan, ağırlıklı olarak nöropatik kökenli ağrı çeken hastaları tanımlar(63).

3.8. Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE)

SSE, santral sensitizasyon sendromları ile ilişkili olduğu düşünölen belirtileri değerlendiren A kısmı ve hastanın daha önce spesifik tanı alıp almadığını hızlıca sorgulayan B kısmı olmak üzere iki bölümü içerir. A kısmında, santral sensitizasyon sendromlarında görölen semptomların sıklığı sorgulandığı 25 madde yer alır ve 0-100 puan arasında puanlanır. Her bir semptom, hasta o semptomu hiç yaşamıyorsa “asla” (0 puan), nadiren yaşıyorsa “nadiren” (1 puan), bazen yaşıyorsa “bazen” (2 puan), sıklıkla yaşıyorsa “sık” (3 puan), her zaman yaşıyorsa “her zaman” (4 puan) şeklinde kaydedilir. Hastanın SSE puanı arttıkça santral sensitizasyonla ilişkili daha fazla semptomunun olduğu düşünölmö. B kısmı ise hastanın daha önce herhangi bir hekim tarafından santral sensitizasyon sendromları içerisinde yer alan hastalıklardan herhangi bir tanı alıp almadığı sorgulanır. Bu envanter Mayer ve ark. tarafından geliştirilmiş tarama amaçlı bir envanter olup kronik ağrılı hastalar için özgül ve duyarlı olduğu bilinmektedir (48).

3.9. Kinesiophobia için Tampa Skalası (TKS)

Kinezyofobi, 1990'da Amerikan Ağrı Derneği Dokuzuncu Yıllık Bilimsel Toplantısı'nda Miller, Kori ve Todd tarafından tanıtılan ve “Bir hastanın aşırı, irrasyonel ve zayıflatıcı bir korkusu olduğu bir durumu tarif eden bir terimdir. Acı yaralanma veya yeniden yaralanmalara karşı savunmasızlık duygusundan kaynaklanan fiziksel hareket ve aktivite.” TKS, kinesiophobia'nın sübjektif derecelendirmesini veya hareket korkusunu değerlendirmek için kullanılan 17 maddelik bir ankettir. Orijinal anket “kronik kas-iskelet sistemi ağrılı hastalar arasında aşırı olmayan korku ve fobi arasında ayırım yapmak” için geliştirilmiştir. geçerli ve güvenilir psikometrik ölçü. Puan arttıkça, kinopobi şiddeti artar(64), (65).

4. İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) programıyla yapılacaktır. Sonuçlar oran, ortalama ve standard sapma olarak verilecektir. Verilerin dağılımını Shapiro Wilk testi ile değerlendirilecektir. Gruplar arası karşılaştırma independent sample t testi, Mann-Whitney U testi ile yapılacaktır. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilecektir. Kategorik değişkenler arası bağımlılık, ki-kare testiyle değerlendirilecektir. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilecektir.



5. BULGULAR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 79 diz OA hastası çalışmaya alındı. Katılan 79 hastanın 70'i kadın 9'u erkekti(88.6% - 11.4%). Hastaların yaş ortalaması $56,45 \pm 7,07$ ve VKİ $32,83 \pm 5,54$ 'di. Kelgren Lawrence evrelemesine göre evre-1 hasta sayısı 1 (%1.3), evre-2 hasta sayısı 25, (%31.6), evre-3 hasta sayısı 40 (%50.6), evre-4 hasta sayısı 13 (%16.5) bulunmuştur (Tablo-3). 79 hastanın 44'ünde (%55.7) nöropatik ağrı (S-LANSS skoru ≥ 12); 67 hastada (%84.8) (SSE skoru ≥ 40) santral sensitizasyon gözlenmiştir.

TABLO-3: KELLGREN LAWRENCE EVRELEMESİNE GÖRE HASTA SAYI VE YÜZDELERİ

KL-Evre	N	%
EVRE-1	1	1.3
EVRE-2	25	31.6
EVRE-3	40	50.6
EVRE-4	13	16.5

Kısaltmalar: KL, Kellgren Lawrence.

Hastalarda yapılan santral sensitizasyon ile ilgili hastalıklar sorgulandığında (SSE Bölüm B), kronik yorgunluk, temporomandibular eklem hastalığı, irritabl bağırsak hastalığı, kimyasal duyarlılık, boyun ağrısı, anksiyete tanılarında rastlanmadı. Huzursuz bacak sendromu tanısı alan hasta sayısı 5, FMS 8, migren 1, depresyon 12 olarak bulundu (Tablo 4).

TABLO-4: SANTRAL SENSİTİZASYON SENDROMLARI VERİ DAĞILIMI

	N	%
Huzursuz Bacak Sendromu	5	6.3
Kronik Yorgunluk Sendromu	0	0
FMS	8	10.1
TMS	0	0
Migren	1	1.3
İrritable Bağırsak Sendromu	0	0
Kimyasal Duyarlılık	0	0
Boyun Hasarı	0	0
Anksiyete	0	0
Depresyon	12	15.2

Kısaltmalar: FMS: fibromiyalji, TMS: temporomandibular ağrı sendromu

Kadın ve erkeklerde S-LANSS ve WOMAC skorları, KL evreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte kadınlarda daha yüksek bulunmuş. SSE ve VKİ ise kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0.00, p:0.02) (Tablo-5).

TABLO-5: ÇALIŞMA PARAMETRELERİNİN CİNSİYETLERE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

	Erkek (N=9)	Kadın (N=79)	P
S-LANSS	8.44±7.05	14.00±10.22	0.11
WOMAC	53.47±17. (25).	62.38±16.33	0.13
KL evre	2.7±0.83	3.07±1.92	0.65
SSE*	36.11±15.86	57.72±16.53	0.00
TKS	33.8±8.2	28.6±11.5	0.99
Huzursuz Bacak Sendromu	2.00±0.00	1.92±0.25	0.41
FMS	2.00±0.00	1.88±0.32	0.29
Migren	2.00±0.00	1.98±0.11	0.72
Depresyon	1.77±0.44	1.85±0.35	0.53
VKİ* (kg/m ²)	28.96±4.33	33.33±5.51	0.02

Kısaltmalar: KL:Kellgren Lawrence WOMAC:Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis IndexS-LANSS: Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign, FMS:Fibromiyalji Sendromu VKİ:Vücut Kitle İndeksi SSE:Santral Sensitizasyon Envanteri TKS: tampa kinezyofobi skor.*P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

S-LANSS skoru yüksek olan hastalarda (S-LANSS≥12) KL evreleri yüksek bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0.16). Nöropatik ağrı tanısı konan hastalarda WOMAC (P=0.00) ve SSE skoru (P=0.00) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler benzerdi (Tablo 6).

TABLO-6: NÖROPATİK AĞRI VARLIĞININ DİZ OA VE SANTRAL SENSİTİZASYON İLE İLİŞKİSİ

	S-LANSS \geq 12	S-LANSS $<$ 12	P
KL	3.29 \pm 2.35	2.71 \pm 0.71	0.16
WOMAC*	66.38 \pm 13.54	55.05 \pm 18.00	0.00
SSE*	61.20 \pm 16.13	47.80 \pm 17.06	0.00
TKS	33.6 \pm 7.4	32.6 \pm 10.3	0.63
Huzursuz Bacak	1.95 \pm 0.21	1.91 \pm 0.28	0.47
FMS	1.86 \pm 0.34	1.94 \pm 0.23	0.25
Migren	1.97 \pm 0.15	2.00 \pm 0.00	0.37
Depresyon	1.79 \pm 0.40	1.91 \pm 0.28	0.14
VKİ	33.36 \pm 5.97	32.17 \pm 4.95	0.35

Kısaltmalar: KL:Kellgren Lawrence WOMAC:Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis IndexS-LANSS: Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign, FMS:Fibromiyalji Sendromu VKİ:Vücut Kitle İndeksi SSE:Santral Sensitizasyon Envanteri TKS: tampa kinezyofobi skor.*P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

KL evreleri yüksek olan hastalar (evre 3-4) , düşük (evre 1-2) olan hastalara göre anlamlı olarak daha yaşlı bulunmuştur (p:0.00). VKİ'leri KL evreleri yüksek olan hastalarda daha fazla fakat anlamlı değildir (p:0.56). S-LANSS skorları her iki grupta da benzerdir (p: 0.17). WOMAC skorları KL evreleri yüksek olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir (p:0.01). SSE skorları KL evreleri yüksek olan hastalarda daha yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Santral sensitizasyonla ilişkili hastalıkların görülme oranı da her iki grupta benzer olduğu gösterilmiştir (Tablo-7)

TABLO-7: DİZ OSTEOARTRİTİ RADYOLOJİK EVRESİNE GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Kellgren Lawrence Grade 1-2	Kellgren Lawrence Grade 3-4	P
Yaş (yıl)*	51.48±6.22	58.58±6.18	0.00
VKİ	32.35±4.82	33.13±5.91	0.56
S-LANSS	11.00±6.82	13.28±6.99	0.17
WOMAC*	54.62±15.30	64.78±16.34	0.01
TKS	32.5±8.3	33.5±9	0.63
SSE	53.68±16.49	57.01±16.98	0.41
Huzursuz Bacak	1.88±0.33	1.96±0.19	0.17
FMS	1.88±0.33	1.90±0.29	0.73
Migren	2.00±0	1.98±0.13	0.49
Depresyon	1.84±0.37	1.84±0.36	0.91

Kısaltmalar: KL:Kellgren Lawrence WOMAC:Western Ontario And Mcmaster Universities Osteoarthritis IndexS-LANNSS: Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign, FMS:Fibromiyalji Sendromu VKİ:Vücut Kitle İndeksi SSE:Santral Sensitizasyon Envanteri TKS: tampa kinezyofobi skor.*P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

Hastaların diz OA KL evrelerinin her biri Kruskal-wallis testiyle analiz edildiğinde S-LANSS (p=0.2), SSE (P=0.27), VKI (P=0.80) değişkenleri benzer iken; sadece yaş (p=0.000), TKS (P=0.009) ve WOMAC skoru (p=0.000) ile anlamlı farklı idi.

Grubu santral sensitizasyon varlığına göre ikiye ayırdığımızda santral sensitizasyon tanısı olan hastalarda KL evreleri (P=0.06), WOMAC (P=0.01) anlamlı yüksek idi. Diğer parametreler benzerdi (Tablo-8)

TABLO-8: PARAMETRELERİN SANTRAL SENSİTİZASYON VARLIĞINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

	SSE \geq 40	SSE<40	P
KL*	4.00 \pm 4.66	2.88 \pm 0.70	0.06
S-LANSS	13.42 \pm 6.73	13.00 \pm 21.94	0.89
WOMAC*	63.22 \pm 15.91	49.90 \pm 16.65	0.01
TKS	33.9 \pm 8.4	28.8 \pm 9.9	0.73
Huzursuz Bacak Sendromu	1.92 \pm 0.26	2.00 \pm 0.00	0.35
FMS	1.88 \pm 0.32	2.00 \pm 0.00	0.23
Migren	1.98 \pm 0.12	2.00 \pm 0.00	0.69
Depresyon	1.83 \pm 0.37	1.90 \pm 0.30	0.55
VKİ	32.91 \pm 5.80	32.34 \pm 3.71	0.75

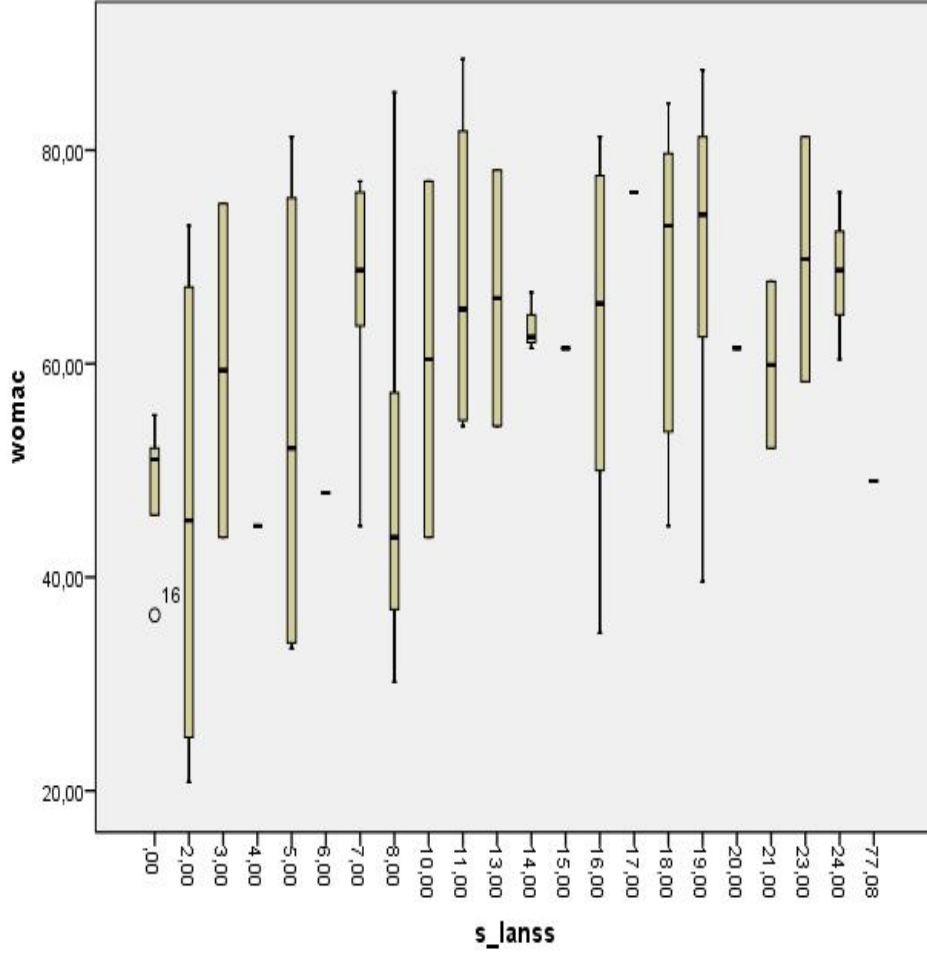
Kısaltmalar: KL:Kellgren Lawrence WOMAC:Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis IndexS-LANSS: Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign, FMS:Fibromiyalji Sendromu VKİ:Vücut Kitle İndeksi SSE:Santral Sensitizasyon Envanteri TKS: tampa kinezyofobi skor.*P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

TABLO 9: KORELASYON ANALİZİ

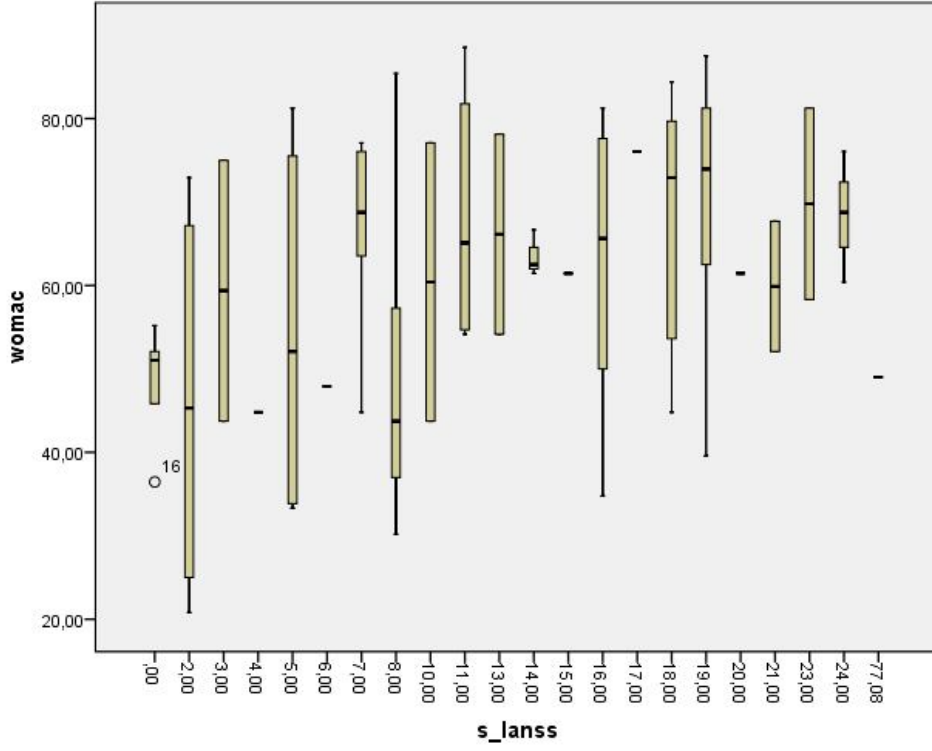
	S_LANSS skor		SSE skor	
	Rho	P	Rho	P
VKİ	-0.002	0.988	0.095	0.406
WOMAC	0.348	0.002 *	0.417	0.000*
TKS	0.142	0.213	0.277	0.014*

Kısaltmalar: WOMAC:Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis IndexS-LANSS: Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Sign, VKİ:Vücut Kitle İndeksi SSE:Santral Sensitizasyon Envanteri TKS: tampa kinezyofobi skor.*P<0.05, istatistiksel anlamlı farklılık.

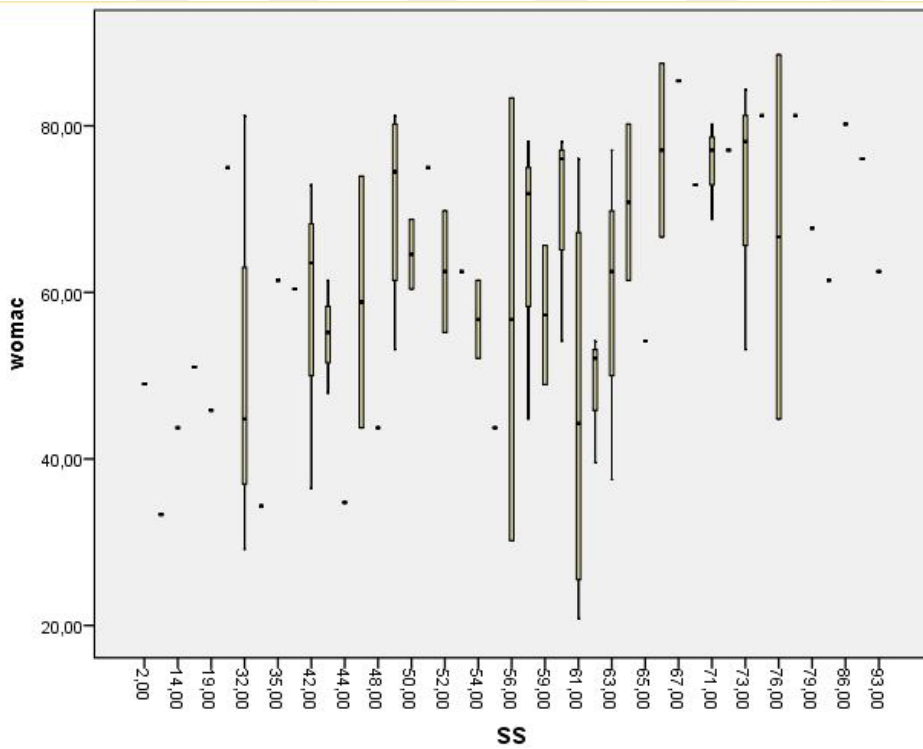
Tüm grupta S_LANNSS; WOMAC ($\rho=0.348$; $P=0.002$) (Şekil 2), SSE skoru ($\rho=0.483$; $P=0.000$) ile pozitif korele idi. SSE skor WOMAC ($\rho=0.417$; $P=0.000$), TKS ($\rho=0.277$; $P=0.014$) ile pozitif korele idi. TKS ile WOMAC ($\rho=0.378$; $P=0.001$) pozitif korele idi (Tablo 9).



ŞEKİL-4: WOMAC VE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ



ŞEKİL-4: WOMAC VE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ



ŞEKİL-5: WOMAC SKORU VE SS İLİŞKİSİ.

6. TARTIŞMA

Osteoartrit (OA), batı toplumunda artan sayıda kişiyi etkileyen, kas-iskelet sistemi ağrısının ve dünyadaki işlevsel sakatlığın önde gelen nedenidir. Çeşitli konservatif ve girişimsel tedavi yaklaşımlarına rağmen, durumun genel yönetimi sorunludur ve hastalığın en önemli klinik sorunu olan ağrı, suboptimal olarak kontrol altında alınmaktadır. Osteoartrit hastalarında en belirgin semptom kronik ağrıdır. Bu hastalarda ağrı yönetimi hala istenen düzeyde değildir, bu yüzden OA ağrı mekanizmasını anlamak gerekmektedir. Bazı çalışmalar OA ağrısında nöropatik bir bileşen olduğunu göstermiştir. OA'da ağrı araştırması, çoğu kez cerrahi modellerle yapılmasına rağmen, monoiodoasetat (MIA) gibi maddelerin eklem içi enjeksiyonu da uygulanmıştır (66).

OA veya temporomandibular ağrı sendromunda artiküler kıkırdak hasarının ardından bıçak saplanır tarzı ağrı ve daha az künt ağrı ortaya çıkıyor. Eklem, eklem kıkırdağının travması veya dejenerasyonu ile birlikte, synovium ve subkondral kemikteki A-delta ve C lifleri algojenik maddeler tarafından sensitize olur, böylece normalde zararlı olmayan yükleme ve hareket, zararlı uyaranlar olarak algılanır. Normal eklem kıkırdağı, duyuşal sinir lifleri tarafından tespit edilebilir herhangi bir inervasyondan tamamen yoksun olduğundan, OA ağrısını harekete geçiren sinir liflerinin kesin yerleri henüz bilinmemektedir. Bu nedenle, TMD ve OA ağrısı, komşu kemikte bulunan sensitize sinir liflerinin doğrudan mekanik stimülasyonundan kaynaklanıyor olabilir (eğer artritik eklem ağrısını harekete geçiren tek mekanizma bu ise, eklem bozulması veya yıkımı ile eklem ağrısı arasında açık bir korelasyon ortaya çıkmalıdır. Bununla birlikte, hem travmada hem de yaşa bağlı OA ve TMD'de, eklem yıkımının derecesi ile eklem ağrısının sıklığı ve ciddiyeti arasında zayıf bir ilişki vardır(67). Biz de çalışmamızda radyolojik evreleme ve nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon varlığı ile ilişkisinin zayıf olduğunu bulduk. Bu zayıf ilişki ağrının modülasyonundaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler kronik dönemde OA ağrısına etki etmektedir(32). Diz OA'sında santral sensitizasyona ve nöropatik ağrıya psikolojik faktörler katkı sağlamaktadır. Psikolojik faktörler nöromatriks aktivitesini çeşitli yollarla etkileyerek OA'da ağrı algılanmasını değiştirmektedir. Depresyon santral sensitizasyona neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etki etmesi nedeniyle nöropatik ağrının ortaya çıkmasına yol açmaktadır (32).

OA ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumludur (34). Çalışmamızda S-LANSS skoru ile WOMAC skorları korele bulunmuştur. . OA'lı hastalarda nöropatik ağrı hastalık şiddeti ile korele olarak artmaktadır.

Sinir hasarı OA'nın tanınmış bir özelliği olmasa da, OA eklemlerine zarar veren küçük periferik sinirlerde subklinik hasar olabilir. Hasar görmüş sinirler boyunca ektojik aktivite artmış olabilir ve bu durum devam eden ağrıya katkıda bulunur. Gerçekten de, bazı hayvan OA modellerinde hasarlı dokuların sinirlerinin, anormal morfoloji ve ağrı iletimi ile ilgili aşırı miktarda nöropeptit içeren sinir hasarı modellerinde görülenlere benzer profillere sahip olduğunu göstermiştir. Alternatif olarak, Magerl ve Treede hipoestezinin, sinir hasarından ziyade omurilik seviyesinde ağrıya bağlı somatosensoryel plastisite belirtisi olabileceğini öne sürmektedir. Kapsaisin modelini kullanarak yapılan deneylerde, kapsaisin enjekte edildiğinde, kutanöz enjeksiyonun santral sensitizasyonun neden olduğu hem mekanik hiperaljezi hem de taktıl hipoesteziye yol açtığını göstermiştir. Diz OA popülasyonundaki tüm somatosensoryel anormallikleri değerlendirmek ve nedensel mekanizmaları açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (31). Disfonksiyonel sinir liflerinde ektojik deşarj oluşumu birden fazla bölgeden (aksonlar, <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/neuroma> nöroma ve dorsal kök ganglionları) çıkabilir. . Bu ektojik deşarjlar spontan iletim ve sinir uyarılarının artmasından sorumludur (hiperaljezi ve allodini ile sonuçlanır). Bu ektojik deşarj oluşumunun altında yatan mekanizmanın, voltaj kapılı sodyum kanallarının ekspresyonunun artması olduğuna inanılmaktadır. Diğer bir mekanizma çapraz uyardır. Yaralı bir nöron yenilenmeye başladığında, komşu nöronlar arasında (daha önce bağlanmamış) yeni bağlantılar gelişir. “Çimlenme” veya “epatik çapraz konuşma” olarak bilinen bu fenomen dorsal boynuzda da gerçekleşebilir. Miyelin kaybı ve matris metaloproteinaz (MMP) aktivitesinin , bunun temeli olduğuna inanılıyor. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta_1$ alt birimi , presinaptik terminallerdeki nörotransmitter salımından sorumludur. Bir sinir yaralanmasının ardından, bu DRG hücrelerinde düzenlenir ve nörotransmitterlerin arttırılmış salınımına yol açar. Bir sinir yaralanmasından sonra, immün ve enflamatuvar mediatörlerin(katekolamin, prostaglandinler , histamin , serotonin , TNF, sitokinler ve ATP) bolluğu, nosiseptör duyarlılığına neden olur. Bu, doku enflamatuvar yanıtı ile ilgili olabilir. Upregülasyon ve voltaj-kapılı sodyum kanalının da sensitize edici bir rolü

olabilir. Çalışmalar, GABA reseptörlerinin sayısının ve işlevinin sinir yaralanmasından sonra azaldığını ve bunun dorsal boynuzdaki inhibisyonun azalmasına katkıda bulunduğunu ve hiperaljezi ile sonuçlandığını göstermiştir (66). Osteoartrit ile ilişkili ağrıda çok sayıda mekanizma vardır. Ağrı soru formu (PainDETECT) ve S-LANSS, nöropatik ağrı için tarama yapar ve aynı zamanda anormal santral ağrı modülasyonu sergileyen kas-iskelet sistemi ağrısı olan bireyleri de belirleyebilir * (68). Valdes ve arkadaşlarının yaptığı 139 diz osteoartriti olan hastalarla yaptığı bir kohort çalışmasında PainDETECT skorlaması kullanıldığında hastaların %14.8'inde nöropatik ağrı, %33.8'nde ise muhtemel nöropatik ağrı komponentinin olduğunu bulmuşlardır (69). Ohtori ve arkadaşlarının 92 diz OA olan hastalarda PainDETECT anketi kullanarak yaptığı bir başka kohort çalışmasında %5.4 hastada nöropatik ağrı, %15.2 hastada olası nöropatik ağrı komponentinin olduğunu bulmuşlardır ve nöropatik ağrının KL evrelemesine göre OA'in geç evrelerinde daha sık görülme eğiliminde olduğunu göstermişlerdir (70). Çalışmamızda hastalarımızın yaklaşık yarısında nöropatik ağrı tespit ettik. Ayrıca nöropatik ağrı hastalık şiddeti ile pozitif korele idi. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında SS eşlik etmekte ve hastalık şiddeti ve kinezyofobi ile de pozitif korele idi. Her iki parametre nöropatik ağrı ve SS ise birbirleri ile beklenen şekilde pozitif korele olduğunu gördük. Grupta kadın cinsiyette VKİ ve SS skoru anlamlı yüksek idi. Yüksek VKİ kronik ağrı gelişimine etkiliyor olabilir.

Danilo De Oliveira Silva ve arkadaşlarının 52 çalışmayı analiz ederek yaptığı metaanalizde Ağrı hassasiyetinin varlığına dair tutarlı kanıtlara sahip olan iki hastalığın (diz osteoartriti ve patellofemoral ağrı) daha yüksek obezite prevalansı (diz osteoartriti) ve daha yüksek BMI (patellofemoral ağrı) ile ilişkili bulunmuştur. Bu, önceki çalışmaların obezitenin proinflamatuvar bir profil ile ilişkili olduğunu bildirdiğini göz önünde bulundurarak, bu derlemenin bulgularını yorumlarken özellikle önemli olabileceği vurgulanmıştır. Spesifik olarak, proinflamatuvar sitokinler periferik nosiseptörleri hassaslaştırabilir ve bu nedenle santral sensitizasyona yol açabilir. Çalışmada VKİ'nin lokalize ve uzaktan basınç ağrı eşikleri ile herhangi bir ilişki tespit edilmemiş; Bununla birlikte, meta-analizde yer alan çalışmaların hiçbiri, obez veya morbid obez olarak kabul edilebilecek bir kohort içermiyordu; bu, VKİ ve ağrı hassasiyeti arasındaki herhangi bir ilişkiyi tanımlama yeteneğini sınırlamıştır (71). Bizim çalışmamızda VKİ ike santral sensitizasyon arasında ilişki bulunmamıştır.

Graven-Nielsen ve ark.'nın 71 diz OA'lı hastada yaptığı çalışmada hastalarda yaygın hiperestezi, artmış temporal sumasyon ve ağrı modülasyonu kaybı gözlemlendi, bu da bu

hastalarda santral ağrı mekanizmalarını göstermektedir. Dahası, bu ölçümlerin tümü eklem değişiminden sonra normalize edildi, bu merkezi ağrı modülasyonunun periferik girdi tarafından sürdürüldüğünü göstermektedir(72).

Harvey ve Dickenson'ın diz eklemine monosodyum iyodoasetat (MIA) enjekte edip OA oluşturulan farelerde yaptığı çalışmada farelerde aynı tarafta anlamlı olarak mekanik hipersensitivite saptanmıştır ($p<0.05$)(73). Eklemde afferent sinirlerin duyarlılık miktarı, MIA dozu ile orantılıdır. MIA modelinde devam eden ağrı için de kanıtlar vardır (74). Bu da KL evrelemesiyle eklemdeki afferent nöronların duyarlılığının arttığını göstermektedir. MIA modelinde, DRG'deki nöronların bir kısmı nöropatik ağrının gelişmesine neden olan nöronal zedelenmenin bir markeri olan ATF-3 ifade ederek immünoaktivite göstermiştir (75). Çalışmamızda KL ileri evre olan hastalarda sadece beklenen şekilde ileri yaş ve yüksek WOMAC skorlarına sahip oldukları gözlemlendi. SSE ve S-LANSS skorları her iki grupta da benzerdi. Bunun yanında WOMAC skoru ile S_LANSS ve SSE skorları pozitif korele bulundu. Buna göre diz OA şiddeti arttıkça nöropatik ağrı ve SS şiddeti beklenen şekilde artmaktadır. Kronik ağrı modülasyonunu etkileyen birçok faktörün olduğu unutulmamalıdır. Harvey ve Dickenson'ın yaptığı çalışma periferik ve santral sensitizasyonun eklem hasarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (68).

Santral sensitizasyon sadece spinal kordda hassasiyet veya çevresel bölgeden gelen afferent impulsların amplifikasyonunu ifade etmez. Ayrıca, beyindeki duyu işlemlerin bir değişimini, azalan antinociseptif mekanizmayı, arttırılmış fasilatör ağrı mekanizmasını, artmış temporal sumasyon ya da wind-up ve anterior singulat kortekste nöronal sinapsisin uzun süreli devam etmesini içerir. Santral sensitizasyonun altında yatan patofizyolojik mekanizmalar karmaşık ve sayısızdır, ancak net etki, santral sinir sistemi içindeki ağrı aşırı duyarlılığını ortaya çıkaran nöral sinyalleme bir amplifikasyondur(76). Bu yüzden sadece eklem hasarının şiddetine bağlı olarak farklılık göstermez.

Ratlarda ekzojen nerve growth factor (NGF) enjekte edilerek yapılan çalışmada ilk enjeksiyondan 6 saat sonra kutanöz mekanik hiperaljezi gözlemlendi. Bu nedenle, mekanik hiperaljezinin, merkezi değişikliklere (DRG'lerde (Dorsal root ganglion) ve omurilikte) bağlı olabileceğini düşünürken, ısı hiperaljezisinin, en azından kısmen periferik nosiseptörlerin ısıya duyarlılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık, NGF (1 µg) enjeksiyonundan 10 dakika kadar erken bir sürede ortaya çıkan ve 120 saat (Randall-Selitto aparatı ile ölçülmüş; ölçülen doku belirtilmemiş,

ancak muhtemelen derin doku) mekanik hiperaljezi, Malik-Hall ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir. Ayrıca TrkA reseptörünün NGF ile indüklenen mekanik hiperaljezide yer aldığını da ortaya çıkardılar. Bununla birlikte, Khodorova ve ark. (2013) son zamanlarda mekanik hiperaljezinin p75NTR'ye bağlanmanın aracılık ettiğini bildirmiştir (77).

Yapılan çalışmalarda NGF'nin osteoartritte rol oynadığı, NGF'nin osteoartritik kondrositlerde ve sinovyal sıvıda) arttığı ve ağrının, çözünür bir NGF reseptörü olan TrkAd5'in enjeksiyonu ile hafifletildiği gözlemiyle öne sürülmüştür. Cerrahi eklem stabilizasyonu ile indüklenen bir fare osteoartriti modelinde NGF, hem postoperatif (3. gün) hem de OA (16 hafta) ağrı fazları sırasında eklemlerde, ancak hastalığın ağrısız aşamasında (ameliyattan 8 hafta sonra) yeniden düzenlendi. NGF'nin OA ağrısındaki önemli rolü, TrkAd5'in her iki ağrılı fazda ağrının baskılanmasındaki yüksek etkinliği ile gösterilmiştir (77).

Normal ciltte, sürekli bir TrkA-IgG füzyon molekülünün bir ozmotik mini pompa ile infüzyonu ile üretilen NGF'nin kronik (10-12 gün) yoksunluğu, yetişkin sıçanlarda ısıya ve / veya bradikine yanıt veren kutanöz nosiseptörlerin yüzdesini azaltmıştır, ancak mekanik uyarılara cevap vermiştir. Bu rapor ayrıca, NGF'nin sekestrasyonu ile epidermiste innervasyon yoğunluğunun azaldığını göstermiştir. Bu deney, normal yetişkin hayvanlarda endojen NGF'nin, ısı ve bradikinin duyarlılıklarını modüle ettiğini, fakat mekanik uyarıcılara ve terminal aksonların innervasyon yoğunluğuna duyarlılık göstermediğini göstermektedir (77).

Bir anti-NGF antikoru olan tanezumab kullanılarak yapılan klinik çalışmalar bel ağrısı, osteoartrit ve kemik kanseri ağrısı ve sonuçları için iyi olmuştur. Bununla birlikte, ciddi bir yan etki (eklem yıkımı) nedeniyle, kemik kanseri ağrısı üzerine bir tane hariç tüm klinik çalışmalar askıya alınmış ve şimdi yeniden başlatılmıştır. Yakın gelecekte, bu ajanların bazılarının ağrı tedavisi için kullanılabileceğini umuyoruz (77).

Brain Derived Neurotrophic Factor(BDNF) fibroblastlar ve kondroblastlar gibi eklem hücreleri tarafından üretilebilir; Sistemik BDNF (yani plazma seviyeleri) osteoartrit hastalarında yukarı doğru düzenlenir, ancak sinovyal sıvı BDNF seviyeleri normaldir. Benzer bir tablo romatoid artritte ortaya çıkar. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, romatoid artrit hastalarında plazma BDNF seviyeleri daha yüksektir, ancak hastaların çoğunluğunun (% 88) sinovyal sıvısında BDNF saptanamamıştır. Fibromiyalji hastalarında serum BDNF seviyeleri artmıştır ve

basınç ağrı eşikleri ile ters orantılıdır (78).Yaptığımız çalışmadaki ağrı şiddetindeki değişiklikler plazma BDNF düzeyinden kaynaklanabilir. Bununla ilgili yeni geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Santral sensitizasyon, nöropatik ağrı, fibromiyalji, whiplash, baş ağrısı, kronik pelvik ağrı sendromu ve bazı osteoartrit, bel ağrısı, epikondilit, omuz ağrısı ve kanser gibi birçok kronik ağrı bozukluğunun altında yatan bir uyumsuz nöroplastisite biçimidir diyebiliriz(78).Man S. Kim ve arkadaşlarının 68 gonartroz hastasını 2 yıl izleyerek yaptığı çalışmada Preoperatif CSI skorları ile ağrı şiddeti arasında tüm zaman noktalarında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. CS grubu ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 2 yıl boyunca belirgin derecede daha kötü ağrı ve yüksek [WOMAC](#) skorları göstermiştir. CS total diz artroplastisi (TDP) uygulanan hastalarda persistan postoperatif ağrı ve memnuniyetsizliğin prediktif bir faktörüdür (79). Bu çalışmadan da anlaşılacağı gibi santral sensitizasyon sonuçları periferden girdi sona erse bile devam edebilir. Santral sensitizasyona etki eden eklem patolojisinden daha önemli faktörler bulunmaktadır. Bununla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyacımız vardır. [Ko IJ](#) ve arkadaşlarının TDP planlanan 468 primer diz OA ile yaptığı çalışmada 80 hastada santral sensitizasyon saptanmış ve rastgele seçilen 40 hastaya duloksetin verilmiş. Duloksetin grubundaki hastalar ameliyat sonrası ilk 2 ila 12 hafta boyunca ağrı ölçümlerinde *daha iyi performans göstermiş*. Duloksetin grubu ayrıca, duygusal ve fiziksel işlevsellik ile belirtildiği gibi TDP'den 2 hafta sonra üstün bir iyileşme kalitesine sahip olduğu bulunmuştur (80).Santral sensitizasyon tedavisi postoperatif ağrı kontrolünde de önemli görünmektedir.

Yalnızca ağrı şiddetinin, çalışmaya katılan hastaların % 20'sini ve% 26'sını açıklayan basınç hiperaljezisi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, mevcut nosisepsiyonun ağrı duyarlılığını artırmada potansiyel önemini vurgulamaktadır (71). Diz osteoartriti olan kişilerde ağrının temporal sumasyonuna ilişkin bulgular çelişkilidir. Bu çelişkili bulgular arasında gözlemlenen ilginç bir nokta, King ve ark. ve Rakel ve ark.'nın hafif diz osteoartriti olan ve ağrısız deneklerde ağrının temporal sumasyonunda bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Arendt-Nielsen ve ark. ve King ve ark. , yaptıkları çalışmada şiddetli diz osteoartrit ağrısı olan kişilerde, ağrısız kişilere kıyasla, temporal sumasyonunun fasilite olduğu gösterilmiştir. Bir araya getirildiğinde, bu bulgular diz osteoartritinin ciddiyeti ile ağrının temporal sumasyonunu arasında olası bir ilişki olduğunu gösterir, ancak bunu doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bunu destekleyen yakın tarihli bir çalışmada diz osteoartriti

olan hastaların yaklaşık% 15'inin ağrı modülasyonunun ciddi şekilde bozulduğu ve temporal sumasyonun fasilite olduğu ve yaklaşık% 30'unun ağrı modülasyonunda veya temporal sumasyonun fasilitasyonunda herhangi bir bozulma olmadığı bulunmuştur. Spesifik olmayan kronik ağrısı olan hastalar için benzer bulgular bildirilmiştir (71).

İki çalışma 12 hafta boyunca yapılan denetimli egzersizin, diz osteoartritinde, herhangi bir gruba göre basınç ağrısı eşliğinde daha fazla azalma sağladığını bildirmiştir. Yazarlar, basınç ağrısı eşiklerindeki artışın, egzersizle indüklenen sistemik antienflamatuar etkilerle ve ağrı sensitizasyonu ile ilgili olabileceğini öne sürdüler. Bununla birlikte, egzersizin basınç ağrısı eşiklerini etkileyebileceği mekanizmaları anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (71).

Kinezyofobi, yaralanmaya yatkınlık inanışına bağlı olan irrasyonel bir korkudur. Daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkilidir. Kinezyofobi ileri yaş hastalarda rehabilitasyon programına uyumunu etkileyebilecek engelleri tanımak için klinik ortamlarda sürekli olarak değerlendirilmelidir. Biz çalışmamızda kinezyofobi ile ilgili anlamlı farklılık gözlememekle birlikte SS skoru ile kinezyofobi skoru pozitif korele idi. Buna göre SS yüksek diz OA'li bireylerde hastalık şiddetinden bağımsız olarak kinezyofobi yüksek bulunmaktadır (81), (82). Koçyiğit ve ark. yaptığı çalışmada diz OA hastalarında nöropatik ağrının şiddetli ağrı, azalmış işlevsellik, yaşam kalitesinde bozulma ve daha yüksek depresyon skorları ile ilişkili olduğu gözlenmiş (83).

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Örneklem büyüklüğü, grubun kadın cinsiyet ağırlıklı olması, kullanılan ilaçların dikkate alınmaması ve verilerin tek merkez kaynaklı olması sıralanabilir.



8. SONUÇ

Diz OA'de nöropatik ağrı ve santral sensitizasyon hastalık klinik ve radyolojik şiddeti ile koreledir. Hastalığın klinik ve radyolojik değerlendirilmesinde, tedavi kararında bu iki kronik ağrı komponenti göz önüne alınmalıdır.

9. KAYNAKÇA

1. Felson, David T. Osteoartrit. [kitap yaz.] Antony S. Fauci. Harrison Romatoloji. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.
2. Ofluoğlu D, Osteoartrit. [kitap yaz.] Kutsal Y G, Beyazova M. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara : Güneş Tıp Kitapevleri, 2016.
3. Zhai G, Randell EW, Rahman P. Metabolomics of osteoarthritis: emerging novel markers and their potential clinical utility. *Rheumatology(Oxford)*. 2018;57(12):2087-95 doi: 10.1093/rheumatology/kex497.
4. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1579-83. doi: 10.1007/s10067-016-3170-8.
5. Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29(1):90-7. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.017.
6. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):549-56. doi: 10.1007/s11926-012-0279-x.
7. Akyüz G. Osteoartritte Ağrı Patogenezi. [kitap yaz.] Sarıdağan M. Tamdan Tedaviye Osteoartrit. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri, 2007.
8. Thakur M, Dickenson A, H. , & Baron, R. (2014). Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(6), 374-380. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.47>
9. Suri S, Gill S E, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams D F, & Walsh D A. (2007). Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(11), 1423-1428. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.063354>
10. Eitner A, Pester J, Nietzsche S, Hofmann G O, & Schaible H -G. (2013). The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9), 1383-1391. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.018>
11. Buvanendran A, Kroin J S, Della Valle C J, Kari M, Moric M, & Tuman K J.

- (2010). Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesia and Analgesia*, 110(1), 199-207. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181c4273a>
12. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. Ankara : Güneş Kitapevi, 2006. 975-7467-29-4.
 13. Mayahi R, Erturan G, Jackson W, & Price A. (t. y.). The knee | <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-77/the-knee>
 14. Esmer A F, Başarır K & Binnet, M. Diz ekleminin cerrahi anatomisi. *TOTBİD Dergisi*, 2011, Cilt 10.
 15. Aigner T, Schmitz N & Salter D M. (t. y.). Pathogenesis & pathology of osteoarthritis|Rheumatology. <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-175/pathogenesis-and-pathology-of>
 16. Altman R D. (t. y.). Clinical features of osteoarthritis | Rheumatology. <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-173/clinical-features-of>
 17. Claire Y.J. Wenham, Andrew J. Grainger, & Philip G. Conaghan. (t.y.). Imaging of osteoarthritis|Rheumatology. <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-177/imaging-of-osteoarthritis>
 18. Uysal F G, Başaran S. (2009). Diz Osteoartriti. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* <http://www.ftrdergisi.com/abstract.php?id=3086>
 19. Atalay S G, Alkan B M, Aytekin M N. Osteoartrite Güncel Yaklaşım .*Ankara Medical Journal*, 2013, Cilt 13.
 20. Kirazlı Y. Osteoartrit Tanı Ve Tedavi Kılavuzlarına Güncel Bakış. *Özel Sayı-1.Turkish Journal of Geriatrics*, 2011, Cilt 14. <http://geriatri.dergisi.org/content.php?id=56>.
 21. Altman R D, Hochberg M C. (t. y.). Management of osteoarthritis | Rheumatology <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter-181/management-of-osteoarthritis>.
 22. Orhurhu V J, Roberts J S, Cohen S P. (2019). Ketamine In Acute and Chronic Pain Management. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539824/>.
 23. Schaible H G. (t. y.). Scientific basis of pain | Rheumatology. <https://expertconsult.inkling.com/read/hochberg-rheumatology-2volume-set-6th/chapter24/scientific-basis-of-pain>
 24. Aydın I. (2005). Ağrının Fizyopatolojisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and*

- Rehabilitation. <http://www.ftrdergisi.com/content.php?id=201>
25. Özkan F. (t.y). Ağrının algılanması ve iletimi. TARD Akademi. <http://www.tard.org.tr/akademi/?p=detail&bID=3&capt=1&sub=1&msub=3&session=12214112129084-24428224258168>
 26. Durmuş M, Altunkaya N. (t. y). Akut Ağrı. Tard Akademi 2019. Anesteziyoloji Ve Akut Ağrı <http://www.tard.org.tr/akademi/?p=detail&bID=3&capt=1&sub=1&msub=4&session=12214112129084-24428224258168>.
 27. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson A H, Yarnitksy D, Raja S N. (2017). Neuropathic pain. Nature reviews. Disease primers, 3, 17002. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.2>.
 28. Berker E. (2005). Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. <http://www.ftrdergisi.com/content.php?id=195>
 29. Durmuş M, Akbaş S. (t. y.). Kronik Ağrı. TARD Akademi. Anesteziyoloji ve Akut Ağrı <http://www.tard.org.tr/akademi/?p=detail&bID=3&capt=1&sub=1&msub=5&session=12214112129084-24428224258168>
 30. Alles S R A, Smith P A. (2018). Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 315-347. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014399>
 31. Hochman, J R, Davis A M, Elkayam J, Gagliese L, Hawker G A. (2013). Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(9), 1236-1242. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.023>
 32. Hochman J R, Gagliese L, Davis A M, Hawker G A. (2011). Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(6), 647-654. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.03.007>
 33. Thakur M, Dickenson A H, Baron R. (2014). Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nature Reviews. Rheumatology*, 10(6), 374-380. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.47>
 34. Trouvin A P, Perrot S. (2018). Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint, Bone, Spine: Revue Du Rhumatisme*, 85(4), 429-434. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.08.002>

35. Schaible H G. (2012). Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Current Rheumatology Reports*, 14(6), 549-556. <https://doi.org/10.1007/s11926-012-0279-x>
36. French H P, Smart K M, Doyle F. (2017). Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.008>
37. Ohtori, S, Inoue G, Orita S, Takaso M, Eguchi Y, Ochiai N, ... Takahashi K. (2013). Efficacy of Combination of Meloxicam and Pregabalin for Pain in Knee Osteoarthritis. *Yonsei Medical Journal*, 54(5), 1253-1258. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.5.1253>
38. İrdesel J. (2005). Nöropatik Ağrı Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. Cilt 51, sayı 1. <http://www.ftrdergisi.com/content.php?id=195>
39. Baykal D T, Şenel D K. (2011). Nöropatik Ağrı ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon - Özel Konular*, 4(3), 55-62.
40. van Middelkoop M, Rubinstein S M, Kuijpers T, Verhagen A P, Ostelo R, Koes B W, van Tulder M W. (2011). A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *European Spine Journal*, 20(1), 19-39. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1518-3>
41. Filatova E, Latysheva N, Kurenkov A. (2008). Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *The Journal of Headache and Pain*, 9(5), 295-300. <https://doi.org/10.1007/s10194-008-0061-7>
42. Petzke F, Clauw D, Ambrose K, Khine A, Gracely R. (2003). Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. *Pain*, 105(3), 403-413. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00204-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00204-5)
43. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen M, Laursen B, Madeleine P, Simonsen O, Graven-Nielsen T. (2010). Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*, 149(3), 573-581. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.003>
44. Hogewe J A, Kuis W, Huygen A C J, Steenwijk C D J V V, Bernards A T M, Oostendorp R A B, Helder P J M. (1995). THE PAIN THRESHOLD IN JUVENILE CHRONIC ARTHRITIS. *Rheumatology*, 34(1), 61-67. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.1.61>

[org/10.1093/rheumatology/34.1.61](https://doi.org/10.1093/rheumatology/34.1.61)

45. O'Neill S, Manniche C, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. (2007). Generalized deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low-back pain. *European Journal of Pain*, 11(4), 415-420. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.05.009>
46. Huge V, Lauchart M, Förderreuther S, Kaufhold W, Valet M, Azad S C, ... Magerl W. (2008). Interaction of Hyperalgesia and Sensory Loss in Complex Regional Pain Syndrome Type I (CRPS I). *PLOS ONE*, 3(7), e2742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002742>
47. Noten S, Struyf F, Lluch E, D'Hoore M, Looveren E V, Meeus, M. (2017). Central Pain Processing in Patients with Shoulder Pain: A Review of the Literature. *Pain Practice*, 17(2), 267-280. <https://doi.org/10.1111/papr.12502>
48. Mayer T G, Neblett R, Cohen H, Howard K J, Choi Y H, Williams M J, ... Gatchel R J. (2012). The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. *Pain Practice*, 12(4), 276-285. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
49. Smart K M, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. (2012). Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: Part 1 of 3: Symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (\pm leg) pain. *Manual Therapy*, 17(4), 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.math.2012.03.013>
50. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell M M, Williams M, Mayer T G, Gatchel R J. (2013). The Central Sensitization Inventory (CSI): Establishing Clinically Significant Values for Identifying Central Sensitivity Syndromes in an Outpatient Chronic Pain Sample. *The Journal of Pain*, 14(5), 438-445. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
51. Vanderweeën L, Oostendorp R A B, Vaes P, Duquet W. (1996). Pressure algometry in manual therapy. *Manual Therapy*, 1(5), 258-265. <https://doi.org/10.1054/math.1996.0276>
52. Rolke R, Magerl W, Campbell K A, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede R D (2006). Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain*, 10(1), 77-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.02.003>
53. Yarnitksy D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli J. (1995). Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain*, 60(3), 329-332. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00132-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00132-X)

54. de Tommaso M, Scirucchio V, Ricci K, Montemurno A, Gentile F, Vecchio E, ... Livrea P. (2016). Laser-evoked potential habituation and central sensitization symptoms in childhood migraine. *Cephalalgia*, 36(5), 463-473. <https://doi.org/10.1177/0333102415597527>
55. Iannetti G D, Baumgärtner U, Tracey I, Treede R D, Magerl W. (2013). Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. *Journal of Neurophysiology*, 110(5), 1107-1116. <https://doi.org/10.1152/jn.00774.2012>
56. Desmeules J A, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, ... Vischer T L. (2003). Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 48(5), 1420-1429. <https://doi.org/10.1002/art.10893>
57. Baek S -H, Seok H Y, Koo Y S, Kim B -J. (2016). Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PLOS ONE*, 11(2), e0149248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149248>
58. Kellgren J H, Lawrence J S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), 494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
59. Hawker G A, Mian S, Kendzerska T, French M. (2011). 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 & Research*, 63(S11), S240-S252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
60. Tüzün E H, Eker L, Aytar A, Daşkapan A, Bayramoğlu M. (2005). Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage*, 13(1), 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2004.10.010>
61. Buğdaycı D S, Paker N, Tekdöş D, Topal K, Erbil E, Ersoy S, . . . (2012). Düşen ve Düşmeyen Diz Osteoartritli Kadınlarda Dizin Fonksiyonel Durumu. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 58(1), 22-25. <https://doi.org/10.4274/tftr.92053>
62. Koc R, Erdemoglu A K (2010). Validity and Reliability of the Turkish Self-

- Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS) Questionnaire. *Pain Medicine*, 11(7), 1107-1114. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.00837.x>
63. Bennett M I, Smith B H, Torrance N, Potter J. (2005). The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: Validation for use in clinical and postal research. *The Journal of Pain*, 6(3), 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.11.007>
 64. Lundberg MKE, Styf J, Carlsson SG. A psychometric evaluation of the Tampa Scale for Kinesiophobia from a physiotherapeutic perspective. *Physiotherapy and Practice*. 2004;20(2):121-133. doi: 10.1080/09593980490453002
 65. Koca TT, Sağiroglu SS. Kinesiophobia in Hearing Loss . *IGU SABDER*, 6 (2018): 525-534.
 66. Dimitroulas T, Duarte R V, Behura A, Kitis G D, Raphael J H. (2014). Neuropathic pain in osteoarthritis: A review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 44(2), 145-154. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.011>
 67. Mantyh P W. (2014). The neurobiology of skeletal pain. *The European journal of neuroscience*, 39(3), 508-519. <https://doi.org/10.1111/ejn.12462>
 68. Moreton B J, Tew V, Nair R, Wheeler M, Walsh D A, Lincoln N B. (2015). 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*, 67(4), 519-528. <https://doi.org/10.1002/acr.22431>
 69. Valdes A M, Suokas A K, Doherty S A, Jenkins W, Doherty M. (2014). 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*, 43(5), 588-592. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.10.001>
 70. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T, Shigemura T, ... Takahashi K. (2012). Existence of a Neuropathic Pain Component in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *Yonsei Medical Journal*, 53(4), 801-805. <https://doi.org/10.3349/ymj.2012.53.4.801>
 71. Silva D D O, Rathleff M S, Petersen K, Azevedo F M de, Barton C J. (2019). Manifestations of Pain Sensitization Across Different Painful Knee Disorders: A

- Systematic Review Including Meta-analysis and Metaregression. *Pain Medicine*, 20(2). <https://doi.org/10.1093/pm/pny177>
72. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford R M, Arendt-Nielsen L, Kidd B L. (2012). Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis & Rheumatism*, 64(9), 2907-2916. <https://doi.org/10.1002/art.34466>
73. Harvey V L, Dickenson A H. (2009). Behavioural and electrophysiological characterisation of experimentally induced osteoarthritis and neuropathy in C57Bl/6 mice. *Molecular Pain*, 5, 18. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-5-18>
74. Liu P, Okun A, Ren J, Guo R, Ossipov M H, Xie J, ... Porreca F. (2011). Ongoing pain in the MIA model of osteoarthritis. *Neuroscience Letters*, 493(3), 72-75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.027>
75. Ivanavicius S, Ball A, Heapy C, Westwood R, Murray F, Read S. (2007). Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: Increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain*, 128(3), 272-282. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.12.022>
76. Lluch Girbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, López Cubas C. (2013). Pain Treatment for Patients With Osteoarthritis and Central Sensitization. *Physical Therapy*, 93(6), 842-851. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120253>
77. Mizumura K, Murase S. (2015). Role of Nerve Growth Factor in Pain. Schaible H. - G. (Ed.), *Pain Control*(ss. 57-77). https://doi.org/10.1007/978-3-662-46450-2_4
78. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, Moens M, Bos I, Knaepen K, Meeusen R. (2015). Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 19(4), 565-576. <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.994506>
79. Kim M S, Koh I J, Sohn S, Kang B M, Kwak D H, In Y. (2019). Central Sensitization Is a Risk Factor for Persistent Postoperative Pain and Dissatisfaction in Patients Undergoing Revision Total Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.042>
80. Koh I, Kim M, Sohn S, Song K, Choi N, In, Y. (2019). Duloxetine Reduces Pain and Improves Quality of Recovery Following Total Knee Arthroplasty in

Centrally Sensitized Patients. The Journal of Bone and Joint Surgery, 101(1), 64-73. <https://doi.org/10.2106/JBJS.18.00347>

81. Günendi Z, Eker D, Tecer D, Karaoğlan B, Ozyemisci-Taskiran O. 'Osteoporoz' kelimesi, kulak zehirlenmesinin bir nedeni midir? doi: 10.23736 / S1973-9087.18.04931-6.
82. Tachina ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, vd. Moskova'daki dört toplum kliniğinde 65 yaş ve üstü insanlar arasında geriatric sendromların görülme sıklığı. Clin Interv Aging.2018; 13: 251-259. doi: 10.2147 / CIA.S153389.
83. Koçyiğit BF, Koca TT. Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis. Ort Tıp Derg 2019;11:15-2. doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.43075



EKLER



**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/> Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF, Anket					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02	Tarih: 26.09.2018	Oturum: 2018/17			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Can ACIPAYAM					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
BASKAN Doç. Dr. Dr. Can ACIPAYAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı Üye	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sezen KOÇARSLAN Üye	Tıbbi Patoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	DOĞUM İZİNİ
Doç. Dr. Mete GÜLER Üye	Göz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nâgihan BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Gözen ÖKSÜZ Üye	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aysegül ERDOĞAN Üye	Halk Sağlığı	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğt. Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarlık MYO	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbesti	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbesti	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
SERH(VARSA)						

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Can ACIPAYAM
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.


DİZ OSTEOARTRİTİ OLAN HASTALARDA NÖROPATİK AĞRI VE KİNEZYOFOBİ ANKETİ

1. İSİM/SOYİSİM:

2. YAŞ:

3. CİNSİYET: 1. ERKEK 2. KADIN
4. BOY..... KİLO.....
5. BİLİNEN SİSTEMİK HASTALIK.....
6. KULLANDIĞI İLAÇLAR.....
7. KELLGREN LAWRENCE GRADE 1 2 3 4

Kellgren and Lawrence Radiographic Criteria for Assessment of OA*



Radiographic grade	0	I	II	III	IV
Classification	Normal	Doubtful	Mild	Moderate	Severe
Description	No features of OA	Minute osteophyte; doubtful significance	Definite osteophyte; normal joint space	Moderate joint-space reduction	Joint space greatly reduced; subchondral sclerosis

Cooper C et al. In: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, eds. Osteoarthritis. Oxford, NY: Oxford University Press, 1998:237-249.

*Radiography does not reliably correlate with symptoms.

8. S-LANSS AĞRI SKALASI:.....
9. WOMAC OSTEOARTRİT İNDEKSİ.....
10. TAMPA KİNEZYOFOBİ ANKETİ.....
11. SANTRAL SENSİTİZASYON SKORU(CSI).....

S-LANSS Ağrı Skoru

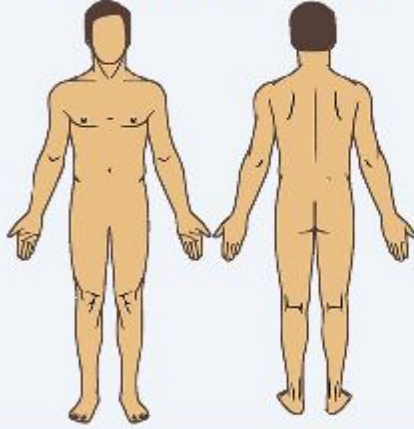
Self-Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Score

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Bu sorgulama formu, ağrınızın tipini belirleme ve sizin en iyi nasıl tedavi edileceğiniz konusunda yardımcı olabilir.

Lütfen ağrınız olduğu bölgeyi aşağıdaki diyagram üzerinde işaretleyin. Eğer ağrınız birden fazla bölgede ise sadece en şiddetli olduğu bölgeyi hafifçe karalayın.



Şekilde gösterdiğiniz yerdeki ağrınızın geçen hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki çizelgede işaretleyiniz.

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10
Ağrı yok Çok şiddetli ağrı

Aşağı ve yan tarafta yer alan 7 sorunun hepsini yukarıda belirtmiş olduğunuz yerlerdeki ağrılarınızı göz önünde bulundurarak değerlendiriniz. Bu sorulardaki tanımlar size uygun olabilir veya olmayabilir, ağrınız ne kadar şiddetli olursa olsun ağrınıza en çok uyanı işaretleyiniz.

1 Ağrınızın olduğu bölgede ilave olarak sızlama, iğnelenme veya karıncalanma da hissediyor musunuz?
 HAYIR, - Hissetmiyorum (Bu tür hislerim yok)
 EVET, - Sık sık hissediyorum

2 Ağrı çok şiddetlendiğinde, ağrılı bölgede renk değişikliği oluyor mu (kızarma veya benek benek olma gibi)?
 HAYIR, - Ağrı cildimin rengini etkilemiyor.
 EVET, - Ağrının cildimin normalden farklı görünmesine sebep olduğunu fark ettim.

3 Ağrı, etkilenen deri bölgesini dokunmaya karşı aşırı hassas yapıyor mu? Derinize hafif dokunma ile ortaya çıkan ağrı veya hoş olmayan hisler gibi.
 HAYIR, - Etkilenen bölgedeki ağrı dokunmaya karşı anormal hislere neden olmuyor.
 EVET, - Etkilenen bölgedeki cildim dokunmaya karşı hassas.

4 Ağrınız, siz tamamen hareketsiz halde iken ve belirli neden olmaksızın ani ve patlamalar halinde mi gelir? Elektrik çarpması, sıçrama ve patlama gibi.
 HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
 EVET, - Sıklıkla bu şekilde hissedirim.

5 Ağrınızın olduğu bölgede, cildinizde yanıcı ağrı gibi alışık olmadık şekilde sıcaklık oluyor mu?
 HAYIR, - Yanıcı ağrı yok.
 EVET, - Sıklıkla yanıcı ağrı olur.

6 Ağrı olan bölgeyi işaret parmağınızın ucu ile hafifçe ovalayın ve daha sonra ağrısız bir bölgeyi aynı şekilde ovalayın (örneğin, ağrılı bölgeye daha uzak bir bölgeyi veya tam karşı tarafını). Ağrılı bölgeyi ovaladığınızda ne hissediyorsunuz?
 Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.
 Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.

7 Ağrı olan bölgeye hafifçe işaret parmağınızın ucu ile bastırın ve daha sonra ağrısız bir bölgeye aynı şekilde bastırın (örneğin, ağrılı bölgeye uzak bir bölgeyi veya tam karşı tarafını). Ağrılı bölgeye bastırıldığında ne hissediyorsunuz?
 Ağrılı ile ağrısız bölge arasında fark yok.
 Ağrılı alanda iğnelenme, sızlama, karıncalanma gibi hoş olmayan hisler hissettim.

Puanlama: Toplam puanınız 12 ve üzerinde ise ağrınızın nöropatik ağrı olma olasılığı yüksektir. Lütfen doktorunuza danışınız.

Toplam Puan (0-24): _____

Michael I. Bennett The S-LANSS Score for Identifying Pain of Predominantly Neuropathic Origin: Validation for Use in Clinical and Postal Research The Journal of Pain, Vol 6, No 3 (March), 2005: pp 149



www.fronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Selbaş 2016

WOMAC Osteoartrit İndeksi

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

	Ağrı Yok	Hafif Ağrı	Orta Derecede Ağrı	Şiddetli Ağrı	Çok Şiddetli Ağrı
Ağrı	Düz zeminde yürümele ağrı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Merdiven inip çıkmakta ağrı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gece yatakta ağrı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Oturmak veya uzanmakta ağrı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ayakta durmakta ağrı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

	Sertlik Yok	Hafif Sertlik	Orta Derecede Sertlik	Şiddetli Sertlik	Çok Şiddetli Sertlik
Sertlik	Sabah ilk yürüme sırasında sertlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Gün içinde oturma, uzanma, istirahat sonrası sertlik	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Her aktivite için tek bir numarayı işaretleyin.

	Zorluk Yok	Hafif Zorluk	Orta Derecede Zor	Epey Zor	Çok Çok Zor
Fiziksel Fonksiyon	Merdiven inme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Merdiven çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Otururken ayağa kalkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ayakta durma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yere eğilme (çömelme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Düz zemin üzerinde yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Arabaya inme-binme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Alışveriş yapma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Çorap giyme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Çorap çıkartma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yataktan kalkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Yatakta uzanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Banyo küvetine girme-çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Oturma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Tuvalete girme-çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ağır ev işleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hafif ev işleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Belangy M. Osteoarthritis - An evaluative Index for clinical trials. MSc Thesis, McMaster University, Hamilton, Canada. 1982

$$\text{Toplam Skor} = \frac{(\text{Toplam Puan} \times 100)}{96}$$

Toplam Skor= % _____



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sağbaş 2016

TAMPA ANKETİ

Lütfen, her soruda kendinize en uygun olan kutucuğu işaretleyiniz (*her soruda yalnızca bir kutucuğu işaretleyiniz*). Teşekkür ederiz.

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Katılıyorum	Tamamen katılıyorum
1. Egzersiz yaparsam kendi kendimi sakatlarım diye kaygılanıyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ağrıyla baş etmeye çalışacak olsam, ağrım artar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ağrımdan dolayı vücudum bana tehlikeli derecede yanlış giden bir şeyler olduğunu söylüyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Egzersiz yaparsam sanki ağrım hafifleyecekmiş gibi geliyor.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. İnsanlar benim tıbbi sorunlarımı yeterince ciddiye almıyorlar.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Başıma gelen bu olay nedeni ile vücudum hayat boyu risk altında olacak.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ağrının olması her zaman, vücudumu sakatladığım/bir problemim olduğu anlamına gelir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sırf bazı şeylerin ağrımı artırıyor olması, onların tehlikeli oldukları anlamına gelmez.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Kendimi kazara sakatlamaktan korkuyorum.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ağrının artmasını engellemenin en basit ve güvenli yolu gereksiz hareketler yapmaktan kaçınmaktır.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vücudumda tehlike arz eden bir şey olmasaydı, bu kadar çok ağrı hissetmezdim.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ağrıma rağmen, fiziksel olarak aktif olsaydım, durumum daha iyi olurdu.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ağrı, kendimi sakatlamamam için egzersizi ne zaman bırakmam gerektiği konusunda bana sinyal verir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Benim durumumda olan birinin, fiziksel olarak aktif olması pek güvenli değildir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Normal insanların yaptığı her şeyi yapamam, çünkü çok kolay sakatlanırım.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Bazı şeyler çok fazla ağrıya neden olsa bile, bunların gerçekte tehlikeli olduklarını düşünmem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Hiç kimse ağrı hissederken egzersiz yapmak zorunda olmamalı.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SANTRAL SENSİTİZASYON

	Asla	Nadiren	Ara sıra	Sık sık	Her zaman
Uykudan uyanıldığında yorgun ve tazelenmiş hissediyorum.					
Kaslarımsert ve acımasız hissediyor					
Anksiyete krizlerim var					
Dışlerimi öğütüyorum veya sıkıyorum					
İshal ve / veya kabızlık sorunlarım var					
Günlük aktivitelerimi gerçekleştirmede yardıma ihtiyacım var					
Parlak ışıklara karşı hassasım					
Fiziksel olarak aktif olduğumda çok yoruluyorum					
Vücudumun her yerinde acı hissediyorum					
Başım ağıyor					
İdrar yaparken mesanemde ve / veya yanımday rahatsızlık hissediyorum					
İyi uyumuyorum					
Yoğunlaşmakta zorluk çekiyorum					
Cilt kuruluğu, kaşıntı veya döküntü gibi cilt sorunlarım var					
Sırs, fiziksel belirtilerimin kötüleşmesini sağlar					
üzgün veya depresif hissediyorum					
Düşük enerjiye sahibim					
Boynum ve omuzumda kas ger giniğim var					
Çenemde ağrı var					
Parfümler gibi bazı kokular beni baş dönmesi ve mideyi bulandı nıyor					
Sık sık idrar yapmak zorundayım					
Geceleri uyumaya çalışırken bacaklarım rahatsız ve huzursuz hissediyor					
Bazı şeyleri hatırlamakta zorlanıyorum					
Çocukken travma geçirdim					
Pelvik bölgede ağrı var					

CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY: PART B

Name: _____

Date: _____

Have you been diagnosed by a doctor with any of the following disorders?

Please check the box to the right for each diagnosis and write the year of the diagnosis.

		NO	YES	Year Diagnosed
1	Restless Leg Syndrome			
2	Chronic Fatigue Syndrome			
3	Fibromyalgia			
4	Temporomandibular Joint Disorder (TMJ)			
5	Migraine or tension headaches			
6	Irritable Bowel Syndrome			
7	Multiple Chemical Sensitivities			
8	Neck Injury (including whiplash)			
9	Anxiety or Panic Attacks			
10	Depression			

Rev. 6-3-2015