

Diz Osteoartritinde Nöropatik Ağrı ve Santral Sensitizasyonun Hastalık Şiddeti ve Radyolojik Evreleme ile İlişkisi

The Relationship of Neuropathic Pain and Central Sensitization with Disease Severity and Radiological Staging in Knee Osteoarthritis

Gizem GÜMÜRDÜ^a,
Tuba Tülay KOCA^a,
Burhan Fatih KOÇYİĞİT^a,
Ejder BERK^a,
Vedat NACİTARHAN^a,
Mehmet Emre KURTGİL^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD,
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

Received: 25 Jun 2019

Received in revised form: 13 Sep 2019

Accepted: 13 Sep 2019

Available online: 11 Oct 2019

Correspondence:

Tuba Tülay KOCA

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Tıp Fakültesi,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD,

Kahramanmaraş,

TÜRKİYE/TURKEY

tuba_baglan@yahoo.com

ÖZET 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 Yöntemler:** Çalışma prospektif tanımlayıcı olarak planlandı. Çalışmaya Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran 79 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ) kaydedildi. Osteoartrit radyolojik evrelemesi için Kellgren Lawrance (KL) evreleme sistemi, ağrı varlığı Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Artrit İndeksi (WOMAC), nöropatik ağrı varlığı Nöropatik Semptom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi [Self-Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)] ve santral sensitizasyon varlığı Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE) ile değerlendirildi. **Bulgular:** Katılımcıların (n=79) 44 (%55,7)'ünde nöropatik ağrı, 67 (%84,8)'inde SS gözlemlendi. Katılan 79 hastanın 70 (%88,6)'i kadın, 9 (%11,4)'u erkek cinsiyette idi. Hastaların yaş ortalaması 56,45±7,07 yıl ve BKİ 32,83±5,54 kg/m² idi. KL 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). BKİ'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-LANSS 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 Tampa Kinezyofobi Skalası (rho=0,277; p=0,014) ile pozitif korele idi. **Sonuç:** Diz OA olan hastalarda nöropatik ağrı ve SS radyolojik evre ve hastalık şiddeti ile sıklıkla koreledir. Bu hastalarda nöropatik ağrı ve SS varlığı yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle hastalığın takibinde nöropatik ağrı ve SS'nin göz önüne alınması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit; santral sensitizasyon; nöropatik ağrı; kronik ağrı

ABSTRACT Objective: 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 CS was observed in 67 (84.8%) of the participants. Of the 79 patients, 70 (88.6%) were female 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 KL 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 Tampa Scale of Kinesiophobia (rho=0.277; p=0.014). **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 CS should be considered in the follow-up of the disease.

Keywords: Osteoarthritis; central sensitization; neuropathic pain; chronic pain

Dejenereatif eklem hastalığı veya dejeneratif artrit olarak da adlandırılan osteoartrit (OA), eklemlerin en sık görülen kronik durumudur. Herhangi bir eklemi etkileyebilir, ancak genellikle dizlerde, kalçalarda, alt sırtta, boyunda, küçük parmak eklemlerinde, el ve ayak başparmak tabanlarında görülür. OA henüz tam tedavisi olmayan multifaktöriyel ve progresif bir hastalıktır. Hastalığın klinik takibinde kullanılacak ölçekler, OA'nın uzun, asemptomatik, yavaş ilerleyen özellikleri ve klinik görüntüleme uyumsuzluğu nedeni ile sınırlı değerdedir. OA en sık görülen ağrılı durumlardan birini temsil eder. Ağrı en sık görülen semptomdur.^{1,2} Ağrının modülasyonunu etkileyen pek çok faktör vardır. Ağrı hem periferik hem de merkezi nörolojik mekanizmaları içermektedir. OA ağrısı, sinovyum, periosteum kemiği ve tendonlarda bulunan, ancak kıkırdakta bulunmayan serbest aksiyon uçlardan başlar. Nosiseptif mesaj, sadece nöromediyatörleri ve nöronal büyüme faktörü gibi düzenleyici faktörleri değil, aynı zamanda ağrı yollarının merkezi modifikasyonlarını içerir. OA ağrısı, nosiseptif ve nöropatik mekanizmaların hem periferik hem de merkezi seviyelerde yer aldığı karma bir olgudur.³

Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda, OA'da eklem nosiseptörlerinde belirgin değişiklikler ve omurilik, beyin sapı ve talamokortikal sistemde nosiseptif işlem değişikliklerini içeren, ağrı yollarının sensitizasyonu ve nöropatik ağrı bileşenleri kanıtlarla gösterilmiştir.⁴ Hayvan çalışmalarında, intraartiküler yapıları inerve eden periferik sinirlerdeki nöropati ve spinal korddaki nöroimmün hücrelerde morfolojik ve proliferatif değişiklikler bulunmuştur.⁵ 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.⁶ Diğer bir çalışmada, sinoviti olan diz örneklerinde sinovyal yüzey inervasyonunun belirgin şekilde azaldığı görülmüştür. Bu bulgular; OA'da intraartiküler somatosensöriyel yapıların plastisite geliştiğini göstermektedir.^{7,8}

Kronik romatizmal pek çok hastalıkta uzun dönemde ağrının kronisite gösterdiğini görmekteyiz. Bu hastalıklarda hastalık kontrol altına alın-

dığı dönemlerde bile ağrının devam etmesi, bize altta yatan başka mekanizmaları düşündürmektedir. Nöropatik ağrı, santral sensitizasyon (SS) ve sendromları kronik romatizmal hastalıklara sıklıkla eşlik etmektedir. OA ağrısı çoklu çevresel, psikolojik ve yapısal faktörlerden etkilenir ve OA ağrı yoğunluğu sadece eklem hasarı ile ilişkili değildir. OA ağrısı farklı klinik özelliklerle ortaya çıkabilir: nöropatik ve SS bileşenli veya bileşen olmadan, sürekli veya aralıklı ağrı gibi. OA'da nöropatik ağrının rolüne dair az sayıda literatür bilgisi olmakla birlikte, SS ile ilgili veri azdır. Nöropatik ağrı ve SS bileşenlerinin eklendiği OA'lı hastaları tanımak, bu hastalarda en önemli şikâyet olan ağrının daha etkili bir şekilde kontrol edilmesine olanak sağlayacaktır. Bu çalışmadaki amacımız, kronik diz OA tanılı hastalarda nöropatik ağrı ve SS varlığının hastalık şiddeti ve radyolojik evreleme ile ilişkisini ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖTEMLER

ÇALIŞMA PLANI

Çalışma prospektif tanımlayıcı olarak tasarlanmıştır.

Katılımcılar

Çalışmaya, Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti diz OA tanı kriterlerine göre primer gonartroz tanısı alan 79 hasta (yaş aralığı 41-70 yıl) dâhil edildi. Kırk bir yaş altı ve 70 yaş üzeri olan hastalar, inflamatuvar romatizmal eklem hastalığı olanlar (romatoid artrit, gut, psödogut, metabolik eklem hastalıkları), majör travma, diz cerrahisi, polinöropati (idiyopatik, alkol, diyabet, herediter), kognitif disfonksiyon, psikiyatrik hastalık, dermatolojik hastalık öyküsü olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Klinik ve Radyolojik Değerlendirme

Çalışmaya dâhil edilen her hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastaların kilosunu ve boyu ölçülerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Hastaların tanı sağ ve sol diz yan, ön-

arka konvansiyonel radyografileri Kellgren-Lawrence (KL) radyolojik sınıflamasına göre bir uzman doktor tarafından sınıflandırılarak kaydedildi. OA ağrı ve özürülük durumları görsel analog skala (VAS, 0-10 cm) ve Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Artrit İndeksi (WOMAC) ile nöropatik ağrı Nöropatik Semptom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi [Self-Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)] ile kinezyofobi Tampa Kinezyofobi Skalası (TKS) ile değerlendirildi. Sosyodemografik özellik sorgulaması ve anketler Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğinde aynı deneyimli hekim tarafından yapıldı. Araştırmada bütçe kullanılmadı.

Kellgren-Lawrence Skalası⁹

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.

Görsel Analog Skala (VAS)

Hastaların istirahat ve hareket sırasındaki ağrı düzeyleri 0-10 arasında puanlandırılan VAS ile değerlendirildi, hasta hiç ağrı hissetmediğinde 0 ve hayatı boyunca karşılaştığı en şiddetli hissettiği ağrı 10 olacak şekilde derecelendirmeleri istendi.¹⁰

Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi (WOMAC), kalça ve diz OA'lı hastaları değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan geçerli ve güvenilir bir yöntemdir. WOMAC, OA indeksi, ağrı, sertlik ve fiziksel fonksiyonu sorgulayan 3 bölüm ve 24 soruyu içermektedir. 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. WOMAC OA indeksinde yer alan tüm parametrelerde likert ağrı skalası kullanı-

lır. Likert Ağrı Skalası: 1 puan: Yok, 2 puan: Hafif, 3 puan: Orta, 4 puan: Şiddetli, 5 puan: Çok şiddetli, şeklindedir.¹¹

Nöropatik Semptom ve Bulguların Özdeğerlendirim (S-LANSS)

S-LANSS, ağırlıklı olarak nöropatik orijinli ağrıyı tanımlamak için geliştirilen 7 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Anketin doldurulması ve puanlanması sadece 5-10 dk 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 alodini ve uyuşukluğu içerir. On iki veya daha yüksek puan, ağırlıklı olarak nöropatik kökenli ağrı çeken hastaları tanımlar.^{12,13}

Santral Sensitizasyon Envanteri (SSE)

SSE, SS sendromları ile ilişkili olduğu düşünülen belirtileri değerlendiren A kısmı ve hastanın daha önce spesifik tanı alıp almadığını hızlıca sorgulayan B kısmı olmak üzere 2 bölümü içerir. A kısmında, SS sendromlarında görülen 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) şek linde kaydedilir. Hastanın SSE puanı arttıkça SS ile ilişkili daha fazla semptomunun olduğu düşünülür. B kısmı ise hastanın daha önce herhangi bir hekim tarafından SS sendromları içerisinde yer alan hastalıklardan herhangi bir tanı alıp almadığı sorgulanır. Bu envanter tarama amaçlı bir envanter olup, kronik ağrılı hastalar için özgül ve duyarlı olduğu bilinmektedir.^{14,15}

Tampa Kinezyofobi Skalası (TKS)

Kinezyofobi, 1990 yılında Amerikan Ağrı Derneği Dokuzuncu Yıllık Bilimsel Toplantısı'nda Miller, Kori ve Todd tarafından tanımlanan 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 akti-

vite kısıtlamasıdır. TKS, kinezyofobinin subjektif derecelendirmesini veya hareket korkusunu değerlendirmek için kullanılan 17 maddelik bir anketir. Orijinal anket “kronik kas-iskelet sistemi ağrılı hastalar arasında aşırı olmayan korku ve fobi arasında ayırım yapmak” için geliştirilmiştir. Puan arttıkça, kinezyofobi şiddeti artar.¹⁶

İSTATİSTİK

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) programıyla yapıldı. Sonuçlar oran, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ve histogram grafiği ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma normal dağılımda olup olmamalarına göre independent sample t-testi, Mann-Whitney U ve ANOVA testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler arası bağımlılık ki-kare testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Çalışmada lokal klinik araştırmalar etik kurul onayı (protokol no: 2018/366) alınmış ve Helsinki Deklarasyon Prensipleri'ne uyulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya, Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 79 diz OA hastası alındı. Katılan 79 hastanın 70 (%88,6)'i kadın, 9 (%11,4)'u erkekti. Hastaların yaş ortalaması $56,45 \pm 7,07$ yıl ve BKİ $32,83 \pm 5,54$ kg/m^2 idi. KL 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) idi (Tablo 1). Yetmiş dokuz hastanın 44 (%55,7)'ünde nöropatik ağrı (S-LANSS skoru ≥ 12); 67 (%84,8)'sinde (SSE skoru ≥ 40) SS gözlenmiştir.

Hastalarda SS sendromları sorgulandığında (SSE Bölüm B); kronik yorgunluk, temporomandibular bozukluk, irritabl bağırsak hastalığı, kimyasal duyarlılık, boyun ağrısı, anksiyete eşlik etmiyordu. Sıklık sırasına göre hasta sayılarına bakıldığında; depresyon 12 (%15,2), fibromiyalji 8 (%10,1), huzursuz bacak sendromu 5 (%6,3), migren 1 (%1,3)

idi (Tablo 2). Grubu cinsiyet olarak ikiye ayırdığımızda SSE skoru ($p < 0,01$) ve BKİ ($p = 0,02$) kadınlarda daha yüksek idi (Tablo 3).

Çalışmada nöropatik ağrı varlığına göre sınıflama yaptığımızda, nöropatik ağrı tanısı konan hastalarda (S-LANSS ≥ 12) KL evreleri yüksek bulunmuştur, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,16$) (Tablo 4). Nöropatik ağrı tanısı konan hastalarda WOMAC ($p < 0,01$) ve SSE skoru ($p < 0,01$) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler benzerdi (Tablo 4). Grubu KL evresine göre sınıfladığımızda; KL ileri evre (evre 3-4), düşük evre (evre 1-2) olan hastalara göre daha ileri yaşta idi ($p = 0,00$) (Tablo 5). BKİ'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 ($p = 0,01$). SS ile ilişkili hastalıkların görülme oranı da her iki grupta benzer idi.

Hastaların KL evrelerinin her biri ayrı değerlendirildiğinde S-LANSS ($p = 0,2$), SSE ($p = 0,27$), BKİ ($p = 0,80$) değişkenleri benzer iken; sadece yaş ($p = 0,000$), TKS ($p = 0,009$) ve WOMAC skoru ($p = 0,00$) KL evre 4 aleyhine anlamlı farklı idi. Grubu SS varlığına göre 2'ye ayırdığımızda, SS tanısı olan hastalarda KL evreleri ($p = 0,06$), WOMAC ($p = 0,01$) anlamlı yüksek idi (Şekil 1, Tablo 6). Diğer parametreler benzerdi. Tüm grupta S-LANSS ile WOMAC ($\rho = 0,348$; $p = 0,002$) (Şekil 2) ve SSE skoru ($\rho = 0,483$; $p = 0,000$) pozitif korele idi. SSE skor WOMAC ($\rho = 0,417$; $p = 0,000$) ve TKS ($\rho = 0,277$; $p = 0,014$) ile pozitif korele idi. TKS ile WOMAC ($\rho = 0,378$; $p = 0,001$) pozitif korele idi (Tablo 7).

TARTIŞMA

OA gün geçtikçe artan sayıda kişiyi etkileyen, kronik kas-iskelet sistemi ağrısının ve dünyadaki işlevsel sakatlığın önde gelen nedenidir. Çeşitli konservatif ve girişimsel tedavi yaklaşımlarına rağmen hastalıkta en önemli klinik sorun olan ağrı, suboptimal olarak kontrol altına alınmaktadır. Güncel çalışmalarda OA ağrısında nöropatik bir bileşen olduğu gösterilmiştir.¹⁷

TABLO 1: KL evrelemesine göre hasta sayı ve yüzdeleri.

KL-evre	n	%
KL-1	1	1,3
KL-2	25	31,6
KL-3	40	50,6
KL-4	13	16,5

KL: Kellgren Lawrance.

TABLO 2: Santral sensitizasyon sendromları görülme oranları.

	n	%
Huzursuz bacak sendromu	5	6,3
Kronik yorgunluk sendromu	0	0
Fibromiyalji	8	10,1
Temporomandibular bozukluk	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

OA'da artiküler kıkırdak hasarının ardından bıçak saplanır tarzı ve künt ağrı ortaya çıkmaktadır. Eklem, eklem kıkırdakının travması veya dejenerasyonu ile birlikte, sinovyum ve subkondral kemikteki A-delta ve C lifleri algojenik maddeler tarafından sensitize olur, böylece normalde zararlı

olmayan yüklenme ve hareket, zararlı uyaranlar olarak algılanır. Normal eklem kıkırdakı herhangi bir inervasyondan tamamen yoksun olduğundan, OA ağrısını harekete geçiren sinir liflerinin kesin yerleri henüz bilinmemektedir. Komşu kemikte bulunan sensitize sinir liflerinin doğrudan mekanik stimülasyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Eğer, artrit 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'da eklem yıkımının derecesi ile eklem ağrısının sıklığı ve ciddiyeti arasında zayıf bir ilişki gözlenmektedir.¹⁸ Bu duruma komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler yol açıyor olabilir. Diz OA'da SS'ye ve nöropatik ağrı gelişimine psikolojik faktörler katkı sağlamaktadır. Psikolojik faktörler nöromatriks aktivitesini çeşitli yollarla etkileyerek OA'da ağrı algılanmasını değiştirmektedir. Depresyon, SS'ye neden olup azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etki etmesi nedeni ile nöropatik ağrının ortaya çıkmasına yol açmaktadır.¹⁹ OA ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumludur.²⁰ Çalışmamızda, literatürü destekler nitelikte, OA'lı hastalarda nöropatik ağrı ve SS hastalık süresi, şiddeti ve radyolojik evre ile korele olarak artmaktadır.

TABLO 3: Çalışma parametrelerinin cinsiyete göre karşılaştırılması.

	Erkek (n=9)	Kadın (n=70)	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	<0,01
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
BKİ* (kg/m ²)	28,96±4,33	33,33±5,51	0,02

KL: Kellgren Lawrence; WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi; FMS: Fibromiyalji; BKİ: Beden kitle indeksi; SSE: Santral sensitizasyon envanteri; TKS: Tampa kinezyofobi skor. *p<0,05, istatistiksel anlamlı farklılık.

TABLO 4: Nöropatik ağrı varlığının diz OA ve SS ile ilişkisi.

	S-LANSS ≥ 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	<0,01
SSE*	61,20 \pm 16,13	47,80 \pm 17,06	<0,01
TKS	33,6 \pm 7,4	32,6 \pm 10,3	0,63
Huzursuz bacak sendromu	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
BKİ	33,36 \pm 5,97	32,17 \pm 4,95	0,35

KL: Kelgren Lawrence; WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi; FMS: Fibromiyalji; BKİ: Beden kitle indeksi; SSE: Santral sensitizasyon envanteri; TKS: Tampa kinezyofobi skor. *p<0,05, istatistiksel anlamlı farklılık.

TABLO 5: Diz OA radyolojik evresine göre parametrelerin karşılaştırılması.

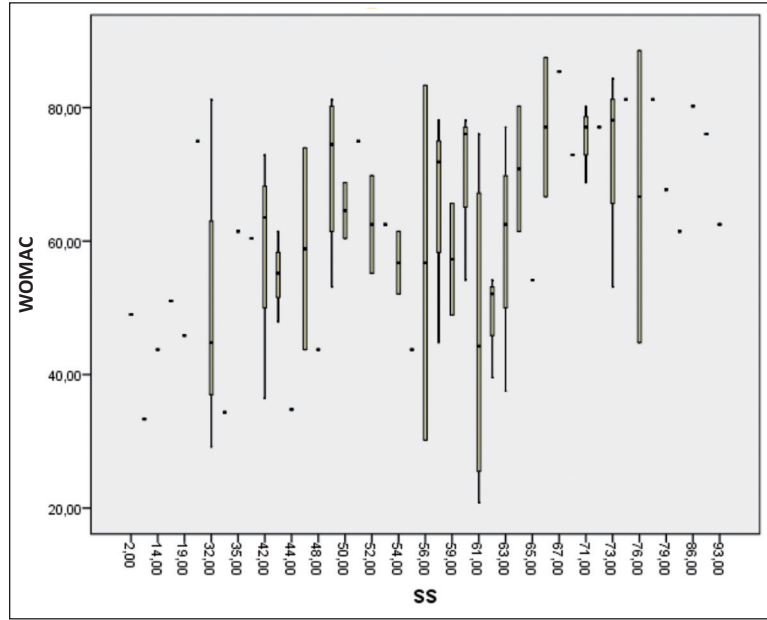
	KL evre 1-2	KL evre 3-4	p
Yaş (yıl)*	51,48 \pm 6,22	58,58 \pm 6,18	<0,01
BKİ (kg/m ²)	32,35 \pm 4,82	33,13 \pm 5,91	0,56
S-LANSS	11,00 \pm 6,82	13,28 \pm 6,99	0,17
WOMAC*	54,62 \pm 15,30	64,78 \pm 16,34	0,01
TKS	32,5 \pm 8,3	33,5 \pm 9	0,63
SSE	53,68 \pm 16,49	57,01 \pm 16,98	0,41
Huzursuz bacak sendromu	1,88 \pm 0,33	1,96 \pm 0,19	0,17
FMS	1,88 \pm 0,33	1,90 \pm 0,29	0,73
Migren	2,00 \pm 0	1,98 \pm 0,13	0,49
Depresyon	1,84 \pm 0,37	1,84 \pm 0,36	0,91

KL: Kelgren Lawrence; WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi; FMS: Fibromiyalji; BKİ: Beden kitle indeksi; SSE: Santral sensitizasyon envanteri; TKS: Tampa kinezyofobi skor. *p<0,05, istatistiksel anlamlı farklılık.

Sinir hasarı OA'nın tanınmış bir özelliği olmasa da OA eklemlere zarar veren küçük periferik sinirlerde subklinik hasara neden olabilir. Hasar görmüş sinirler boyunca ektopik aktivite artmış olabilir ve bu durum devam eden ağrıya katkıda bulunur. Gerçekten de bazı hayvan OA modelleri hasarlı dokuların sinirlerinin, anormal morfoloji ve ağrı iletimi ile ilgili aşırı miktarda nöropeptid içeren sinir hasarı modellerinde görülenlere benzer profillere sahip olduğunu göstermiştir. Alternatif olarak hipoestezinin, sinir hasarından ziyade omurilik seviyesinde ağrıya bağlı somatosensöriyel plastisite belirtisi olabileceği öne sürülmektedir. Kapsaisin modelini kullanarak yapılan deneylerde, kapsaisin enjekte edildiğinde kutanöz enjeksiyonun SS'nin neden olduğu hem mekanik hiperaljezi hem

de taktıl hipoesteziye yol açtığını göstermiştir. Diz OA popülasyonundaki tüm somatosensöriyel anormallikleri değerlendirmek ve nedensel mekanizmaları açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.²¹

OA ile ilişkili ağrıda çok sayıda mekanizma vardır. Valdes ve ark.nın, 139 diz OA'sı olan hastalarla yaptığı bir kohort çalışmasında, hastaların %14,8'inde nöropatik ağrı, %33,8'inde ise muhtemel nöropatik ağrı komponentinin olduğu bulunmuştur.²² Biz bu oranı çok daha yüksek bulduk. Ohtori ve ark.nın, 92 diz OA olan hastalarda yaptığı bir başka kohort çalışmasında, %5,4 hastada nöropatik ağrı, %15,2 hastada olası nöropatik ağrı komponentinin olduğu bulunmuş ve nöropatik ağrının KL evrelemesine göre OA'nın geç evrelerinde



ŞEKİL 1: WOMAC skoru ve SS ilişkisi.

WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; SS: Santral sensitizasyon.

TABLO 6: Parametrelerin santral sensitizasyon varlığına göre karşılaştırılması.

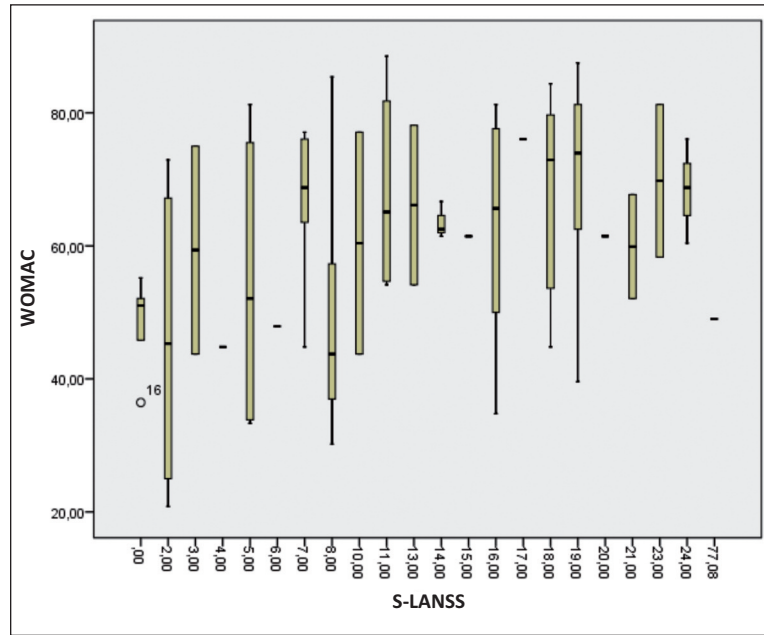
	SSE ≥ 40	SSE < 40	p
KL*	4,00±4,66	2,88±0,70	0,06
S-LANSS	13,42±6,73	13,00±21,94	0,89
WOMAC*	63,22±15,91	49,90±16,65	0,01
TKS	33,9±8,4	28,8±9,9	0,73
Huzursuz Bacak Sendromu	1,92±0,26	2,00±0,00	0,35
FMS	1,88±0,32	2,00±0,00	0,23
Migren	1,98±0,12	2,00±0,00	0,69
Depresyon	1,83±0,37	1,90±0,30	0,55
BKİ	32,91±5,80	32,34±3,71	0,75

KL: Kelgren Lawrence; WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmesi; FMS: Fibromiyalji; BKİ: Beden kitle indeksi; SSE: Santral sensitizasyon envanteri; TKS: Tampa kinezyofobi skor. *p<0,05, istatistiksel anlamlı farklılık.

daha sık görülme eğiliminde olduğu gösterilmiştir.²³ Biz de çalışmamızda daha ileri yaş ve ileri radyolojik evre hastalarda nöropatik ağrı ve SS'nin daha yüksek oranda ve şiddette olduğunu gözledik. Her iki parametre nöropatik ağrı ve SS ise birbirleri ile beklenen şekilde pozitif korele idi. Çalışmamızda, SS'yi kinezyofobi ile de pozitif korele bulduk. Kinezyofobi yaralanmaya yatkınlık inancına bağlı olan irrasyonel bir korkudur. Daha düşük fiziksel aktivite seviyeleri ile ilişkilidir. Kinezyofobi ileri yaş hastaların rehabilitasyon programına uyumunu olumsuz yönde etkilemektedir.²⁴ Biz ça-

lışmamızda, kinezyofobi ile ilgili OA yönünden anlamlı farklılık gözlemedik. Buna göre, SS'si yüksek diz OA'lı bireylerde hastalık şiddetinden bağımsız olarak kinezyofobi yüksek şiddette bulunmaktadır diyebiliriz.

Grupta kadın cinsiyette BKİ ve SS skoru anlamlı yüksek idi. Ağrı yakınması kadın cinsiyette gözle gözlenebilir şekilde her zaman daha yüksek olmuştur. Bunda sosyokültürel, biyolojik sebepler yatmaktadır. Yüksek BKİ kronik ağrı gelişimini etkiliyor olabilir. Diz OA'sı daha yüksek obezite prevalansı ve daha yüksek BKİ ile ilişkili bulun-



ŞEKİL 2: WOMAC skoru ve nöropatik ağrı ilişkisi.

WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmisi.

TABLO 7: Korelasyon analizi.

	S-LANSS skor		SSE skor	
	Rho	P	Rho	P
BKİ	-0,002	0,988	0,095	0,406
WOMAC	0,348	0,002 *	0,417	<0,01*
TKS	0,142	0,213	0,277	0,014*

KL: Kalgren Lawrence; WOMAC: Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi; S-LANSS: Nöropatik Sendrom ve Bulguların Özdeğerlendirmisi; BKİ: Beden kitle indeksi; SSE: Santral sensitizasyon envanteri; TKS: Tampa kinezyofobi skor. *p<0,05, istatistiksel anlamlı farklılık.

maktadır. Obezitenin primer sebep olmanın yanında, proinflatuar etki ile de diz OA gelişimine etki etmektedir. Spesifik olarak, proinflatuar sitokinler periferik nosiseptörleri hassaslaştırabilir ve bu nedenle SS'ye yol açabilir.²⁵ Biz çalışmamızda, BKİ ile SS arasında ilişki bulmadık. Graven-Nielsen ve ark., diz OA'lı hastalarda yaptığı çalışmada, hastalarda santral ağrı mekanizmalarını destekleyen yaygın hiperestezi, artmış temporal sumasyon ve ağrı modülasyonu kaybı gözlemlemişlerdir.²⁶ Harvey ve Dickenson'ın diz eklemine monosodyum iyodoasetat enjekte edip OA oluşturulan farelerde yaptığı çalışmada, farelerde aynı tarafta anlamlı olarak mekanik hipersensitivite saptamışlardır.²⁷ Bu çalışma ile eklemdeki afferent nöronların duyarlılığının artması yolu ile periferik ve

SS'nin eklem hasarıyla ilişkili olduğunu göstermişler.²⁷ Çalışmamızda, KL ileri evre olan hastaların, sadece beklenen şekilde, ileri yaş ve yüksek WOMAC skorlarına sahip olduklarını gözledik. Ayrıca, WOMAC skoru ile nöropatik ağrı ve SS skorları pozitif korele idi. Buna göre diz OA şiddeti arttıkça nöropatik ağrı ve SS şiddeti beklenen şekilde artmaktadır.

SS sadece spinal kordda hassasiyet veya çevresel bölgeden gelen afferent impulsların amplifikasyonunu değil, aynı zamanda beyindeki duyuşal işlemlerin bir değişimini, azalan antinosiseptif mekanizmayı, artırılmış fasilatör ağrı mekanizmasını, artmış temporal sumasyon ya da wind-up ve anterior singulat kortekste nöronal sinapsisin uzun süreli devam etmesini de içerir. SS'nin altında yatan

patofizyolojik mekanizmalar karmaşık ve sayısızdır, ancak net etki, santral sinir sistemi içindeki ağrı aşırı duyarlılığını ortaya çıkaran nöral sinyalleme- nin bir amplifikasyonudur. Bu yüzden, sadece eklem hasarının şiddetine bağlı olarak farklılık göstermez.^{28,29} SS, nöropatik ağrı, fibromiyalji, whiplash, baş ağrısı, kronik pelvik ağrı sendromu, OA, bel ağrısı, epikondilit, omuz ağrısı ve kanser gibi birçok kronik ağrı bozukluğunun altında yatan bir uyumsuz nöroplastisite biçimidir.²⁹ Koh ve ark.nın yaptığı çalışmada, preoperatif SS skorları ile ağrı şiddeti arasında tüm zaman noktalarında pozitif korelasyon olduğu bulunmuş.³⁰ SS grubunda ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 2 yıl boyunca belirgin derecede daha kötü ağrı ve yüksek WOMAC skorları gözlenmiş.^{30,31} Koç- yiğit ve ark.nın yaptığı çalışmada, diz OA hastalarında nöropatik ağrının şiddetli ağrı, azalmış

işlevsellik, yaşam kalitesinde bozulma ve daha yüksek depresyon skorları ile ilişkili olduğu göz- lenmiş.³²

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları olarak; örneklem büyü- lüğünün yetersizliği, grubun kadın cinsiyet ağırlıklı olması, istatistiksel incelemede kullanılan antiepi- leptik ilaçların dikkate alınmaması ve verilerin tek merkez kaynaklı olması sıralanabilir.

SONUÇ

Diz OA'da nöropatik ağrı ve SS hastalık klinik ve radyolojik şiddeti ile koreledir. Hastalığın klinik ve radyolojik değerlendirilmesinde, tedavi kararında bu iki kronik ağrı komponenti göz önüne alınma- lıdır.

KAYNAKLAR

- Zhai G, Randell EW, Rahman P. Metabolomics of osteoarthritis: emerging novel markers and their potential clinical utility. *Rheum (Oxford)*. 2018;57:2087-95. [Crossref] [PubMed]
- Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, et al. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheum*. 2016;35:1579-83. [Crossref] [PubMed]
- Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015;29:90-7. [Crossref] [PubMed]
- Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheum Rep*. 2012;14:549-56. [Crossref] [PubMed]
- Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:374-80. [Crossref] [PubMed]
- Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, et al. Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1423-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Eitner A, Pester J, Nietzsche S, et al. The innervation of synovium of human osteoarthritic joints in comparison with normal rat and sheep synovium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21: 1383-91. [Crossref] [PubMed]
- Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, et al. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110:199-207. [Crossref] [PubMed]
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16:494-502. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:S240-52. [Crossref] [PubMed]
- Tüzün EH, Eker L, Aytaç A, et al. Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:28-33. [Crossref] [PubMed]
- Koc R, Erdemoglu AK. Validity and reliability of the Turkish Self-administered Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (S-LANSS) questionnaire. *Pain Med*. 2010;11:1107-14. [Crossref] [PubMed]
- Bennett MI, Smith BH, Torrance N, et al. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain*. 2005;6:149-58. [Crossref] [PubMed]
- Mayer TG, Neblett R, Cohen H, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract*. 2012;12:276-85. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Düzce E. Turkish validity and reliability of central sensitization inventory. Thesis. Trakya University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation; 2018.
- Lundberg MKE, Styf J, Carlsson SG. A psychometric evaluation of the Tampa Scale for Kinesiophobia from a physiotherapeutic perspective. *Physio The and Prac*. 2004;20:121-33. [Crossref]
- Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:447-57. [Crossref] [PubMed]
- Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci*. 2014;39:508-19. [Crossref] [PubMed] [PMC]

19. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, et al. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:647-54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018;85:429-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21:1236-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Valdes AM, Suokas AK, Doherty SA, et al. History of knee surgery is associated with higher prevalence of neuropathic pain-like symptoms in patients with severe osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:588-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, et al. Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. *Yonsei Med J*. 2012;53:801-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow. *Clin Interv Aging*. 2018;13:251-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. De Oliveira Silva D, Rathleff MS, Petersen K, et al. Manifestations of pain sensitization across different painful knee disorders: a systematic review including meta-analysis and metaregression. *Pain Med*. 2019;20:335358. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, et al. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2002;64:2907-16. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Harvey VL, Dickenson AH. Behavioural and electrophysiological characterisation of experimentally induced osteoarthritis and neuropathy in C57Bl/6 mice. *Mol Pain*. 2009;5:18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Lluch Gírbés E, Nijs J, Torres-Cueco R, et al. Pain treatment for patients with osteoarthritis and central sensitization. *Phys Ther*. 2013;93:842-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Nijs J, Meeus M, Versijpt J, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a driving force behind neuroplasticity in neuropathic and central sensitization pain: a new therapeutic target? *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:565-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Koh IJ, Kim MS, Sohn S, et al. Duloxetine reduces pain and improves quality of recovery following total knee arthroplasty in centrally sensitized patients: a prospective, randomized controlled study. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101:64-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Lespasio MJ, Guarino AJ, Sodhi N, et al. Pain management associated with total joint arthroplasty: a primer. *Perm J*. 2019;23:18-169. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Koçyiğit BF, Koca TT. Neuropathic pain adversely affects functional status, quality of life and depression in patients with knee osteoarthritis. *Ort Tip Derg*. 2019;11:15-2.