T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Murat BİRTANE

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİNİN TÜRKÇE GEÇERLİLİK VE GÜVENİLİRLİĞİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ela DÜZCE

EDİRNE – 2017

TEŞEKKÜR

Tez yöneticisi olarak yardımlarını ve katkılarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat Birtane'ye, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Hakan Tuna, Prof. Dr. Nurettin Taştekin, Prof. Dr. Derya Demirbağ Kabayel ve Yrd. Doç. Dr. Selçuk Yavuz'a, tezimin istatistiklerine katkılarından dolayı Prof. Dr. Galip Ekuklu'ya, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis çalışanlarına ve beni bu günlere getiren ve uzmanlık eğitimim süresince manevi desteğini sürekli hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

AĞRI **3**

SANTRAL SENSİTİZASYON **10**

SANTRAL SENSİTİZASYON SENDROMLARI **14**

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ **16**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **18**

BULGULAR **23**

TARTIŞMA **30**

SONUÇLAR **35**

ÖZET **36**

SUMMARY **37**

KAYNAKLAR **38**

EKLER

SİMGE VE KISALTMALAR

ACR : American College of Rheumatology

AMPA : α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

CAMP : Cyclic Adenosine Monophosphate

CGMP : Cyclic Guanosine Monophosphate

CGRP : Calcitonin Gene Related Peptid

D : Dopamin

FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire

FMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

FMS : Fibromiyalji Sendromu

FTR : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

GABA : Gama-amino Bütirik Asit

GDNF : Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor

HBS : Huzursuz Bacak Sendromu

HHA : Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal

HLA : Human Lökosit Antijen

IASP : International Association for the Study of Pain

IL : İnterlökin

İBS : İritabl Barsak Sendromu

KA : Kronik Ağrı

KYS : Kronik Yorgunluk Sendromu

MSS : Merkezi Sinir Sistemi

NGF : Nerve Growth Factor

NMDA : N-metil-D aspartik asit

NO : Nitrik Oksit

PGE2 : Prostaglandin E2

PGI2 : Prostaglandin I2

PTSB : Posttravmatik Stres Bozukluğu

RA : Romatoid Artrit

SG : Substantia Gelatinosa

SP : Substans P

SS : Santral Sensitizasyon

SSÖ : Santral Sensitizasyon Ölçeği

TMB : Temporomandibuler Eklem Bozuklukları

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TRPV1 : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1

WDR : Wide Dynamic Range

GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı; birçok psikososyal değişkenden etkilenebilen öznel ve bütünüyle kişisel bir tecrübedir. Uluslararası Ağrı Çalışma Grubu (International Association for the Study of Pain=IASP), ağrıyı "var olan veya olası doku hasarının eşlik ettiği, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan duyusal ve emosyonel deneyim" şeklinde tanımlar (1).

Kronik ağrı (KA); beklenenden daha uzun süre veya iyileşme sürecinden sonra devam eden ağrıdır. Bu süre farklı kaynaklarda 3 veya 6 ay olarak tanımlanmaktadır (2). KA en sık özürlülük nedenidir ve yaşam kalitesini bozan en önemli nedendir. KA'nın en sık sebebi bel ağrısıdır (3). KA öğrenilmiş bir davranış olup, fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörler tarafından güçlendirilir.

Santral sensitizasyon (SS); santral sinir sisteminde nöronal disregülasyon ve aşırı uyarılabilirliğin neden olduğu, ağrılı ve ağrısız uyaranlara aşırı duyarlılık ile sonuçlanan fizyolojik bir fenomen olarak ileri sürülmüştür (4).

Santral sensitizasyon, merkezi sinir sisteminde inen ve çıkan yolların nöronal hiperreaktivitesine ve işlev bozukluğuna bağlı olarak gelişen, anormal ağrı artışı ile karakterize bir durumdur (5). Allodini, hiperaljezi, uyaranın ortadan kalkmasından sonra hoşa gitmeyen ağrının devam etmesi SS'nin karakteristik özelliklerindendir. Minör travmadan sonra bile oluşan inflamasyona bağlı olarak salınan mediatörlerin periferal dokulardaki A-delta ve C liflerinin nosiseptörlerini aktive etmesi, nosiseptörlerin uyarılmasının ardından giderek artan elektrokimyasal deşarjlar sonucunda nöronal aşırı uyarılabilirlik tablosunun oluşması SS'nin fizyolojisinin temelini oluşturur (6).

Santral sensitizasyon sendromları (SSS); kökeninde SS'nin olduğu tibbi olarak herhangi bir organik neden ile açıklanamayan bozuklukları tanımlamak için öne sürülmüştür (7). SSS

ailesinin içinde fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yorgunluk sendromu (KYS), temporomandibuler eklem bozuklukları (TMB), migren/gerilim tipi baş ağrısı, iritabl barsak sendromu (İBS), huzursuz bacak sendromu (HBS) vs yer alır. Bu bozukluklar başta ağrı olmak üzere birçok ortak özelliği barındırır ve SS'nin varlığını gösterirler (4).

Santral Sensitizasyon Ölçeği (SSÖ) Mayer ve ark. tarafından 2012 yılında geliştirilmiştir. SS'i olanlarda anahtar semptomları belirleyen ve bu semptomların derecelerini niceleyen bu ölçek farklı derecelerde SS'ye sahip KA'lı hastaların farklı tiplerini ayırt etmeye yarar (8). Bu ölçek ile klinisyenlerin SS ile ilişkili olduğu düşünülen semptomları daha iyi değerlendirmelerine yardımcı olmak, gereksiz teşhis ve tedavi prosedürlerini en aza indirgemek veya mümkünse önlemek amaçlanmıştır.

Yirmi beş sorudan oluşan SSÖ; uygulaması kolay, kısa, ağrıların organik nedene mi yoksa santral sensitizasyona mı bağlı olduğunu ayırt etmede kolaylık sağlayan ve bu doğrultuda hastaların daha hızlı teşhis alıp tedavilerinin düzenlenmesine yardımcı olabilecek bir ölçektir.

Klinik çalışmalarda kullanılmak istenen bir ölçek; kolay ve yaygın kullanılabilir, iyi test-tekrar test güvenilirliğine sahip ve hastalığın progresyonundaki değişiklikleri saptamada hassas olmalıdır. Ayrıca bilimsel çalışmalarda kullanılabilmesi için ölçeğin; uygulanacak toplumun diline çevrilmesi, kültürüne uyarlanması, geçerli ve güvenilir olduğunun test edilmesi gerekir. SSÖ'nün Türkçe uyarlaması ve geçerlilik-güvenilirlik çalışmasına ait yayınlanmış bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, ülkemizde klinik çalışma ve protokollerde kullanımını kolaylaştırmak için Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunu oluşturarak geçerlik ve güvenilirliğini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

AĞRI

"Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na" (International Association for the Study of Pain=IASP) göre ağrı; "Var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, vücudun belli bir bölgesinde hissedilen, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmiş tecrübeleri ile alakalı, emosyonel, sensoryal, hoş olmayan bir duygu deneyimi" olarak tanımlanmıştır (9). Ağrı; herhangi bir dokuda hasar meydana geldiğinde ortaya çıkan, kompleks ve hoş olmayan bir algılama olup, hastayı doktora getiren en önemli sebeptir (10).

Ağrının Sınıflandırılması

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı Taksonomi Alt Komitesi; ağrıyı beş eksenli taksonomi şeklinde, eksen bazında sınıflandırmıştır (11). Sık kullanılan diğer bir sınıflama da ağrının mekanizması, başlama süresi ve kaynaklandığı bölge ele alınarak yapılan sınıflamadır (12).

1. Ağrının başlama süresine göre:

Akut ağrı: Her zaman nosiseptif karakterdedir. Travma, doku hipoksisi, enfeksiyon, enflamasyon veya cerrahi girişimlerden sonra oluşan lezyon sonucunda doku hasarı ile ani olarak başlayan ve yara iyileşme sürecinde giderek azalan ağrı tablosudur (11). Vücuda zarar veren bir hadisenin var olduğunu gösterir. Yer, zaman ve şiddet bakımından ağrı ile lezyon arasında yakın bir ilişki bulunur. Postoperatif akut ağrı en iyi örnektir.

Kronik ağrı: Genellikle nosiseptif karakterde olan uyarıcının etkisi bittikten sonra, kişinin yaşam kalitesini değiştiren, kişilerin anormal davranışlarda bulunmasına neden olan, psikolojik etkenlerin rol aldığı kompleks bir tablodur (13). Üç ile altı aydan daha uzun süren,

devamlı veya ara sıra tekrarlayan rahatsız edici ve yararlı biyolojik amacı olmayan bir durumdur. KA akut ağrı gibi koruyucu değildir. Doku iyileşmesinin üç aydan daha fazla devam ettiği ve tamamlanamadığı durumlarda kronik süreç başlar. Otonomik cevaplar akut ağrıdaki kadar fazla değildir. Nöroendokrin fonksiyonda artış, sempatik tonusun artışı belirgindir.

Biyopsikososyal model holistik bir yaklaşım ile KA'nın yalnızca biyolojik canlı dokuların etkilenme sürecini ve tedavi yöntemlerini incelememekte, aynı zamanda ağrı kaynaklı sorunların ortaya çıkarılmasına yardımcı olmaktadır (14). Herhangi bir nosiseptif uyarı sonrası oluşan ağrı ile bireyin fiziksel veya ruhsal sistemlerinde rahatsız edici yakınmalar oluşur ve istenmeyen, karmaşık, hoşa gitmeyen deneyim başlar. Bu durunumun devamı kişinin yapması gereken aktivitelerini yapmada kısıtlılığa yol açar ki bu KA'ya bağlı özür/dizabilite olarak tanımlanır (15). KA nedeniyle ortaya çıkan bu bozukluklar kronik ağrıyı bir sendrom haline getirmektedir. KA'lara bağlı olarak; uzun süreli fiziksel yakınmalar (halsizlik, bitkinlik), uyku bozuklukları, depresyon, iştahsızlık ve kilo kaybı, irritabilite artışı, uzun süreli ilaç kullanımına bağlı yan etkilerin oluşması, libido ve seksüel aktivite azalması, kabızlık, psikomotor bozukluklar, iletişim problemleri, hareketliliğin azalmasına bağlı eklem bozuklukları, özürlülük, iş verimliliğinin azalması/iş kaybı gibi komplikasyonlar ortaya çıkar.

2. Ağrının mekanizmalarına göre: Ağrı, mekanizmalarına göre; nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deafferentasyon ağrısı, reaktif ağrı, psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı) olmak üzere 5 grupta incelenir (16).

Nosiseptif ağrı: Sinir sistemi dışında tüm doku ve organlara yayılmış olarak bulunan özelleşmiş ağrı reseptörleri (nosiseptörler) tarafından algılanıp, merkezi sinir sistemi (MSS)'ne iletildikten sonra ağrı olarak hissedilen ağrı tipidir. Nosiseptif ağrı, visseral ve somatik ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Somatik ağrı duyusal liflerle, visseral ağrı ise sempatik liflerle taşınır. Vücudun bir bölgesindeki doku hasarı sonucu oluşan uyarının özelleşmiş sinir uçları (nosiseptör) ile alınıp, MSS'ye götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda entegre edilmesi, bu zararlı uyarının (noxious uyarı) algılanması, buna karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir (17). Nosiseptörler periferik terminalleri ağrılı uyaranlara duyarlı primer afferent ve tüm cilt, cilt dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Nosiseptörlerin fonksiyonu; termal, mekanik ve kimyasal enerjiyi transduser olarak elektriksel sinyaller haline çevirip bu uyarıların afferent lifler yolu ile omuriliğe iletilmesini sağlamaktır (18). En fazla bulunan termal stimuluslara yanıt veren mekano−termal nosiseptörler ve mekanik nosiseptörlerdir. Bu nosiseptörler hem miyelinsiz C lifleri hem de miyelinli A−delta (δ) liflerini aktive ederler. Bunlardan insanlarda en fazla görülen: mekano−termal nosiseptörler C grubu

liflerin ucunda yer alırlar ve kimyasal stimuluslara da cevap verirler. Bu nedenle C grubu lifler polimodal nosiseptörler olarak adlandırılırlar (19). Şiddetli mekanik, kimyasal, aşırı soğuk ve sıcak uyaranlarla aktive olurlar. C lifleri, inflamasyondaki gibi gecikmiş, inatçı ve yanıcı karakterdeki ağrıdan sorumludurlar. İmpulsları 0.5-2 m/sn gibi çok yavaş olarak ilerletirler. Bu sebeple daha donuk, daha yaygın ağrı ve hiperestezi oluştururlar (20). A-delta liflerinin uçları genellikle uyarıldıkları tipe göre termal veya mekanik nosiseptörler adını alır ve 30 m/sn hızda ileti oluştururlar. Dolayısıyla bu nosiseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı oluşturur.

Nöropatik ağrı: Nörojenik dokulardaki histopatolojik veya fonksiyonel bir değişim nedeniyle sinir sistemi adaptasyonlarının sebep olduğu ağrıdır (11). Nosiseptif ağrıdan en önemli farkı, devamlı bir nosiseptif uyarının olmamasıdır. Sorunu başlatan fonksiyon bozukluğu sonrasında sinir mekanik olarak duyarlı hale gelir ve ektopik bir uyarı yayar. Sürekli ya da aralıklı olarak hoşa gitmeyen uyuşukluk hissi, karıncalanma, yanma, elektrik çarpması ve keçelenme gibi hisler mevcuttur. Allodini ve hiperaljezi görülür.

Deafferentasyon ağrısı: Periferik ve MSS yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyaranın merkezi sinir sistemine iletiminin kesilmesi ile ortaya çıkar (12). Bir anlamda sinirin elektriksel deşarjında kısa devreler meydana gelmekte ve bu kısa devreler bir odak olarak ağrıya sebep olmaktadır. Yanıcı özelliktedir.

Reaktif ağrı: Vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkan ağrıdır (18). Miyofasiyal ağrı sendromları bu grubun içindedir.

Psikosomatik ağrı (psikojenik ağrı): Hastanın psikososyal veya psişik sorunlarını ağrı şeklinde algılayıp ifade etmesidir. Ağrı oluşturabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmadan ortaya çıkan ya da ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilen ağrı duyusudur (21). Hasta bir nevi ağrıyı kullanarak kişisel, toplumsal ve ekonomik problemlerini ağrı şeklinde ifade edip ilgi çekmeye ve toplumun kendisi üzerindeki dikkatini toplamaya çalışmaktadır.

3. Ağrının kaynaklandığı bölgeye göre: Ağrı, kaynaklandığı bölgeye göre somatik ağrı, viseral ağrı ve sempatik ağrı olmak üzere 3 gruba ayrılır (10, 11, 19).

Ağrı Patogenezi ve İletim Yolları

Normalde ağrı, bilinci yerinde olan beyine impulsların myelinsiz C nosiseptif ve/veya miyelinli A delta sinir lifleriyle iletilmesi sonucu oluşur. Bu afferent liflerin duyusal uçları

fizyolojik şartlarda sadece güçlü ve zararlı uyaranlar ile aktive olurlar ve beyin bu yolla gelen uyarıyı ağrı olarak algılar. Fakat güçlü ve uzun süreli tekrarlayan uyaranlar ağrı sistemini etkileyerek sıklıkla duyarlı hale gelmesine neden olur. Bu durum da, patofizyolojik ağrıya yol açar (17).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır: Birincisi; periferik sensitizasyondur. Periferik sensitizasyon, oluşan hassasiyetin inflamatuar mediyatörlerle indüklendiği bir süreçtir (16).

İkinci patofizyolojik süreç ise; normal olan duyusal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelmesi sonrasında yolları üstündeki normal bölgelerde ektopik deşarjlarlara neden olmaları ile gerçekleşir.

Son patofizyolojik süreç ise; "santral sensitizasyon" dur. Santral sensitizasyon ilerleyen bölümlerde ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

Ağrı İletimi ile İlgili Nöronlar

Spinal gri madde arka boynuz (Lamina I-VI), ara bölge (Lamina VII) ve ön boynuz (Lamina VIII-IX) şeklinde üç fonksiyonel bölgeye ve anatomik olarak 10 laminaya ayrılmaktadır. Ağrı ile ilişki olan laminalardan en önemlileri lamina- I, lamina−II, lamina−IV ve Lamina−V'tir (19, 22).

Ağrılı uyaranları taşıyan periferik liflerin yani ağrı yolunun 1. nöronu arka kök gangliyonlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girerek substantia gelatinosa (SG)'da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar (2. nöron). Yani spinal kord ağrı iletiminde ikinci duraktır. SG'de enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun 3. nöronu ise talamustadır (19, 23). Dorsal boynuzda bulunan nöronlar üç grupta toplanır;

1- Eksitatör nöronlar; A−δ ve C lifleri ile gelen sinyaller ile aktive olan bu nöronlar, ağrılı uyaranları projeksiyon nöronlarına ileterek eksite olmalarını sağlarlar.

2-Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri): Bu nöronlar eksite olduklarında oluşan sinyal ve impulslar anterolateral afferent sisteme geçip üst merkezlere iletirler. Projeksiyon nöronlarını iki alt grupta incelememiz mümkündür;

a. Nosiseptif spesifik nöronlar: Lamina-I'de yoğun olarak bulunan ve sadece A−δ ve C lifleri ile eksite olan bu nöronlar aşırı yüksek eşiğe sahip olup, potansiyel olarak dokuya zarar veren uyarana karşı selektif bir yanıt oluştururlar. Ağrı iletimi için spesifik projeksiyon nöronlarıdır.

b. Wide dynamic range (WDR) nöronları: Hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden lif uyarımı alan nöronlardır (22). Bu nöronlar düşük oranda lamina−I ve

yaygın olarak lamina−V'de bulunur. Hem ağrılı hem ağrısız uyaranlara yanıt vermelerinden dolayı bu şekilde adlandırılmışlardır. Zararlı uyarana karşı cevapları maksimal olup, uyarıyı yoğunluğunun frekansına göre değerlendirdiklerinden dolayı belirli bir nöron miktarının aktivitesinin eşik değeri aşması durumunda aşırı hassas hale gelebilirler ve böylece ağrısız olan dokunma uyaranları da ağrılı olarak algılanarak allodini gelişir.

3. İnhibitör ara nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağrılı uyarıların akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle geniş çapa sahiptirler, miyelinli A-β grubu afferent liflerle uyarılırlar. Bu nöronlar nosiseptif sinyalleri iletmezler. Ancak bu ara nöronlar, geniş çaplı lifler ile eksite olduklarında, projeksiyon nöronunda inhibisyon oluştururlar.

Ağrının Algılanması

Ağrılı uyaran dört aşamada üst merkezlere doğru bir yol izler (18, 19, 24):

Transdüksiyon: Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Nosiseptörlerde, zararlı uyarının elektrik sinyallerine dönüşmesi sürecidir. Diğer duyu reseptörlerinden farklı olarak nosiseptörlerde adaptasyon gelişmez ve devam eden uyarı sonucu sürekli ve tekrarlayan ateşleme olur.

Transmisyon: Nosiseptörlerce algılanan ağrının daha üst merkezlere iletilmesidir.

a. Primer sensoryal afferent nöronların, elektriksel aktiviteyi spinal korda iletmesi

b. Uyarının spinal kordda, assendan ileti sistemi ile beyin sapı ve talamusa iletilmesi

c. Talamokortikal projeksiyon

Modülasyon: Nosiseptif transmisyon nöral etkenlerle değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda daha üst merkezlere iletilmektedir. Özellikle arka boynuz gri cevherde gerçekleşir.

Persepsiyon: Omurilikten geçen uyaranın çeşitli çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere doğru iletilip ağrının algılanmasıdır.

Ağrı Yolakları

Ağrı ile ilgili yolaklar; nosiseptif çıkıcı yolaklar ve antinosiseptif inici yolaklar diye ikiye ayrılır.

Nosiseptif çıkıcı sistemler: Nosiseptif bilgi dorsal boynuzdan çeşitli yollar ile yukarı taşınmaktadır.

Spinatalamik yol: En önemli yolaktır. Laminalardan orijin alan aksonların çoğu bir ya da birkaç segment yukarı ya da aşağı gittikten sonra ön beyaz komissürden karşıya geçerler ve anterolateral çıkıcı sistem içinde yükselerek spinotalamik yolağı oluştururlar. Bu yol ağrının yer, zaman ve şiddet gibi özellikleri ile birlikte algılanmasını sağlar. Bu tanımlayıcı yolak, ağrının yeri hakkındaki bilgiyi bilinç düzeyine ulaştırır.

Spinoretiküler yol: Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Acı yolağı olarak isimlendirilir. Vücudu genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir.

Spino-Mezensefalik yol: Burada analjezik etki sağlayan enkefalinerjik nöronlar vardır. Periaquaduktal gri cevher antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir.

Kortikal sistem: Kortikal ağrı merkezi bulunmamaktadır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ve pozitron emisyon tomografi ile nosiseptif uyarının, sensoryal, motor, premotor, frontal, pariyetal, oksipital ve anterior singulat bölgelerini etkilediği gösterilmiştir.

Antinosiseptif inici yolaklar: 3 gruba ayrılırlar:

1- Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinerjik nöronlar: Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantılıdırlar. Muhtemelen hipotalamus kökenli nöronlar endorfin taşımaktadır. Diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını uyarırlar. Buradan kalkan uyarılar da omurilik arka boynuzu ve trigeminal sinirin sensoriyal çekirdeğine giderek presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon oluşturur. Supraspinal inhibisyondan sorumludurlar.

2- Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, m. spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenerjik nitelikteki lifler: Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür.

3- Spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar: Hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler. Ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inici inhibitör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler.

Ağrı Mekanizmaları

Periferik mekanizmalar:

Periferik sensitizasyon: İnflamatuar süreçte bölgeye gelen lenfosit, makrofaj ve mast hücrelerinden çeşitli intrasellüler maddeler salgılanır. Nosiseptif uyaranın kendisi de nörojenik bir inflamasyon yanıtı meydana getirerek substans P (SP), calcitonin gene related peptid (CGRP), nörokinin A salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salınması sempatik ve sensoriyel sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna, vazodilatasyona ve enflamatuvar hücrelerin bazı kimyasal mediatörler salgılamasına sebep olur. Bu şekilde SP, serotonin, nitrik oksit (NO), K+, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki enflamatuvar medyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyararak periferik sensitizasyon adı verilen olayı meydana getirir (16). Meydana gelen bu nosiseptör hassasiyetindeki artış en az iki farklı mekanizma ile oluşur. Birincisi; bradikininin protein kinaz C'yi aktive etmesi ile ısı ile aktive edilmiş akım güçlenir. İkincisi; prostaglandin E2'nin (PGE2) bazı iyon kanallarının voltaj eşiklerini değiştirmesi sonucu aksiyon potansiyellerinin başlaması kolaylaştırılır (25). PGE2 ve prostaglandin I2 (PGI2), ağrı sensitizasyonunda ve hiperaljezide önemli rol oynayan major enflamatuvar mediyatörlerdir. Kapsaisin reseptörü olan TRPV1, PGI2 veya PGE2 tarafından sensitize edilmektedir (26).

Kapı kontrol teorisi (27): 1965'te Wall ve Melzack tarafından ortaya atılmıştır. Periferden gelen yoğun afferent nosiseptif impulslar ile; eksitan ara nöronlar ve projeksiyon nöronu aktive olmakta inhibitör ara nöronu ise inhibe edilerek ağrılı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açılmaktadır. Fakat aynı zamanda A ve B grubu geniş myelinli liflerin aktivasyonu ile inhibitör ara nöronlar aktive, projeksiyon ara nöronlar ise inhibe edilerek ağrılı impulsların geçişi durdurulmaktadır**.**

Santral mekanizmalar:

1.Ağrıda rol alan nörotransmiterler: Ağrı sinyallerinin iletiminde üç tür kimyasal madde rol almaktadır (28);

Aminoasitler: Bu grupta yer alan nörotransmiter glutamat ve aspartat aminoasitleridir. Bu eksitatör aminoasitler arka boynuzda ağrılı uyarının iletiminde rol alırlar (N-metil-D aspartik asit (NMDA), glutamat ve non-NMDA reseptörleri işin içerisinde yer alır).

Nöropeptidler: Nosisepsiyonda rol alan nöropeptidler arasında; SP, nörokinin-A ve kalsitonin-gene related peptid (CGRP) sayılabilir. Özellikle C liflerinin eksitasyonu ile oluşurlar ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar.

Monoaminler: Monoamin grubunda ise, serotonin, NO, noradrenalin ve asetilkolin gibi aminler örnek verilebilir.

2. Hücre içi olaylar: NMDA reseptörlerinin aktivasyonu hücre içerisinde ağrılı uyaranlara karşı hassasiyeti artırır. NMDA reseptörünün aktivasyonu; nörokinin reseptörlerinin hareketine ve magnezyum blokajının ortadan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine, onkojen indüksiyonuna, NO ve sekonder messengerlerin sentezine, protein kinaz C, polifosfoinosit, fosfolipaz, cGMP ve eikosanoidler gibi maddelerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Bu ikinci mesajcıllar daha sonra hücrenin eksitabilitesini arttırarak onkojen üretimine ve hücrenin yanıt veren yüzünde uzun süreli değişikliklere yol açmaktadır. Hiperaljezide NO'nun rolünü araştırmak amacıyla yapılan bir çalışma; düşük NO seviyelerinin PGE2'nin indüklediği cAMP bağımlı hiperaljeziyi, yüksek NO seviyelerinin ise cGMP bağımlı hiperaljeziyi arttırdığını göstermiştir (29).

3.Santral sensitizasyon: İlerleyen kısımlarda anlatılacaktır.

4.Spinal düzeyde modülasyon: Arka boynuza ulaşan afferent uyarılar çeşitli inhibitör mekanizmaları harekete geçirirerek diğer uyarıların etkisini azaltmaya çalışırlar. İnhibisyon inen yollarla ve lokal inhibitör internöronlarla da arttırılmaya çalışılır.

SANTRAL SENSİTİZASYON

Santral sensitizasyon terimi; 1989'da Clifford Woolf ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan periferik doku zedelenmesiyle uyarılan omurilik nöronlarının hipereksitabilitesini gösterdikleri çalışmalara dayanarak sentezlendi (30). SS terimi, fiziksel uyaranlarla ortaya çıkan yaygın hiperaljezi ve allodiniyi aynı zamanda ses, ışık, kimyasallar gibi çevresel uyaranlara karşı meydana gelen aşırı duyarlılığı açıklamak için klinik bağlamda kullanılmıştır (31). Fizyolojik olarak, SS, tanımlanmış periferik girdilere bakılmaksızın, çeşitli sinaptik ve nörotransmitter aktivitelerin olduğu nöronal sinyallerin amplifikasyonundan dolayı spinal ve supraspinal yapıları içeren MSS aşırı duyarlılık hali olarak tanımlanabilir (32).

Santral sensitizasyon terimi klinik ve fiziksel olarak; hiperaljezi, allodini, reseptif alanda genişleme (periferik sinirin inerve ettiği alanın dışına doğru ağrının yayılımı), uzamış elektrofizyolojik deşarj ve ağrılı uyaranın ortadan kalkmasından sonra ağrının beklenmedik şekilde devam etmesi (yanma, karıncalanma, zonklama ve uyuşma gibi) ile karakterizedir (31, 32).

Santral sensitizasyonda yapısal, fonksiyonel ve moleküler değişiklikler olabilir. SS fizyolojisi; minör travmadan sonra bile meydana gelen iflamasyonu takiben salınan bradikinin, SP ve prostoglandinler ile periferal dokulardaki A-delta ve C liflerinin nosiseptörlerinin aktive

olmasını içerir (31). Bu lifler ağrısız uyaran taşıyan A-beta lifleri ile spinal kordun dorsal boynuzunda yer alan WDR nöronlarında birleşirler. Periferik bir uyaran sonrası A-delta ve C lifleri afferent sinir uçlarından sinaptik boşluğa SP, CGRP, glutamat, aspartat, vasoaktif intestinal peptit, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), NGF salınmasına neden olur (33). Oluşan bu impuls barajı ile birlikte postsinaptik reseptörler aşırı uyarılmaya başlar. Örneğin ; SP nörokinin 1 (NK 1) reseptörlerini aktive eder, glutamat NMDA, AMPA ve metabotropik glutamat gibi birçok resptörü ve NGF, tirozin kinaz B reseptörlerini aktive eder (34). NMDA reseptörlerinin aktivasyonunu postsinaptik hücre membranında permabilite artışı, hücre içine kalsiyum geçişi, protein kinaz aktivasyonu ve c-fos ekspresyonu gibi çeşitli hücresel değişimler izler. Bu değişiklikler, ikincil nöronların aşırı uyarılabilirliğinin ve daha önce belirtilen SS'nin diğer özellikleri ile birlikte periferal uyaranlara karşı hipersensitivitesinin artmasına neden olur (34). Bu nöronlar talamus, hipotalamus, limbik sisteme ve sonunda somatosensoriyel kortekse doğru ilerler. SS ağrı transmisyonu ve inhibisyonu arasındaki dengesizliktir. Çıkan yolaklarda ağrıya neden olan nörotransmisyon olduğu zaman beraberinde inen yolaklardan ağrı inhibisyonunu sağlayan serotonin, enkefalin, norefineprin, GABA ve dopamin mediatörleri salınır (35). Bu durum SS'nin ağrıyı ileten nörokimyasal maddelerin artışından (örn. SP ve NGF) veya serotonin, norepinefrin ve dopamin (D) gibi ağrıyı inhibe eden nörotransmitterlerin azalmasından kaynaklanabileceğini ifade eder (33).

Dopamin de SS'de rol oynar. D1'e benzer reseptörlerin (D1 ve D5) nosiseptif nöronal eksitabiliteyi arttırdığı, buna karşın D2 benzeri reseptörlerin (D2, D3 ve D4) onu inhibe ettiği gösterilmiştir (36). D3 agonisti olan pramipeksolün, randomize çift-kör kontrollü bir çalışmada fibromiyaljide etkili olduğu gösterilmiştir (37).

Wind-up fenomeni; periferal C liflerinin her tekrarlayıcı uyarılmasına (genellikle 3 saniyeden daha yüksek) yanıt olarak elektrik deşarjlarında (ve buna karşılık gelen ağrı artışı) ilerleyici bir artış ile karakterizedir (38). Temporal sumasyon olarak bilinen bu fenomen, SS'ye paralel olarak ortaya çıkar. Spinal kordtaki ağrı artış mekanizması sekonder ağrının temporal sumasyonu ya da wind-up ile ilişkilidir. Kronik ağrı durumlarıyla daha güçlü şekilde bağlantısı olan olan ikincil ağrı, miyelinsiz C lifleri yoluyla dorsal boynuzdaki nosiseptif nöronlara iletilir. C liflerinin uyarıyı taşıması sırasında ikincil nöronlarda bulunan NMDA reseptörleri aktive olur. NMDA reseptörleri temporal sumasyon oluşumuna aracılık ederken, ketamin ve dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilebilir (39). NMDA reseptörlerinin insanların kronik ağrılarında önemli bir rol oynadığına inanılır. Bu reseptörler sinir sistemi işlevleri için hayati önem taşır ve bundan dolayı hem periferik hem de santral sinir sisteminde yaygın olarak bulunurlar.

Ağrı fizyolojisindeki immünolojik mekanizmalar giderek tanınmaktadır. Santral sinir sisteminde bulunan immünolike glial hücrelerin aktivasyonu ile proinflamatuvar sitokinler salınır ve nöronal uyarılabilirliği arttırarak SS ve ağrıya neden olurlar (40).

Ağrının önemli bir psikolojik bileşeninin olduğunu, yani bilişsel yönlerinin yanı sıra duygusal (hoş olmayan emosyonel hisler) boyutunun da santral sinir sistemindeki mekanizmalara dayandığını hatırlamak önemlidir (41).

Çoğunlukla sinir yaralanması, nöropatiler, inflamasyon, kanser ve kronik opioid tedavisi sonrası görülen gliyal aktivasyon; sitokinler (TNF-alfa, IL-6, IL-1beta) büyüme faktörleri (örneğin BDNF) ve proteazlar gibi glial mediyatörlerin salınmasına yol açar (39). Bu mediyatörler hem eksitatör hem de inhibitör sinaptik transmisyona sahiptir. Proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile sekonder amplifikasyon gerçekleşir. Proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler, ekstrasinaptik mekanizmalar yoluyla santral sensitizasyona neden olurlar. TNF-alfa ve IL-1 lamina 2 üzerinde yer alan nöronlardaki NMDA akımılarını indüklerler. TNF-alfa dorsal boynuzdaki ERK'nin fosforilasyonu yoluyla NMDA reseptör (NMDAR) aktivitesini arttırır. TNF-alfa mikroglialar tarafından üretilir ve santral sensitizasyon ile kalıcı ağrıda önemli rol oynar. IL-1b ise, spinal kord nöronlarında nörokinin 1 (NR1) alt biriminin fosforilasyonunu başlatır. Aynı zamanda ekstrasinaptik bölgelerdeki, GABA ve glisin akımları, IL-1b ve IL-6 ile bastırılabilir (42).

Klinik olarak SS; basınç, ısı, soğuk, iskemi, hipertonik salin ve elektrik gibi periferik zararlı uyaranların yanısıra dokunma veya nazikçe sürtünme gibi zararlı olmayan uyaranlara karşı da aşırı duyarlılıkla karakterize edilir. Buna uyaran sonrası yanma, zonklama ve parestezi gibi hoşa gitmeyen hisler eşlik eder (43). Aşırı duyarlılık, sinirin uyarıldığı veya yaralandığı alanın ötesine uzanır ve tek taraflı nosiseptif uyarı veya yaralanma durumunda bile bilateral tutulumun da dahil olabileceği, reseptif alan genişlemesine yol açar (32).

Santral Sensitizasyonu Tetikleyen ya da Katkıda Bulunan Faktörler

Genetik katkı: Ağrının genel olarak genlerle düzenlendiği bilinmektedir (44). FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında semptomları olmasa bile basınca bağlı ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (45). İkizlerde, aileler üzerinde ve moleküler düzeyde yapılmış olan genetik çalışmalarda SSS'nin neredeyse tüm üyelerinde genetik faktörlerin yer aldığı gösterilmiştir. FMS'de genetik markerların serotonin, dopamin, katekol-O-metiltransferaz ve human lökosit antijen (HLA) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (46). FMS, TMB, İBS ve migrende 5-HT2A reseptörünü kodlayan T102C geni, TMB 'de COMT geni, FMS, İBS, gerilim tipi baş ağrısı, migren, KYS, depresyonda; serotonin transport geni, KYS'de

HLA class ll alelleri, posttravmatik stres bozukluğunda (PTSB) dopamin transport geni, HBS'de 12q ve 15q kromozomlarının 9. Lokuslarının polimorfizmi gösterilmiştir (31).

Nöroendokrin disfonksiyon: SSS üyelerinin çoğunda hafif ya da göreceli hipokortizolizmin eşlik ettiği hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın disfonksiyonu yaygın olarak görülmektedir (47). İnsan ve hayvan verilerine dayarak Heim ve arkadaşları erken çocukluk ve diğer streslere bağlı olarak ortaya çıkan hipokortizolizm ve HHA akstaki bozukluğun kronik ağrıdan bağımsız olarak gelecekte SSS gelişimine yol açabiliceğini öne sürmüşlerdir (47). SS ile düşük kortizol seviyeleri arasındaki ilişki şu an için kesin olmamasına rağmen, aralarında stres mekanizmalarını içeren bir etkileşim olması mümkündür.

Psikolojik faktörler: Birçok çalışmada SSS üyelerinde anksiyete, stres, depresyon ve stresle başa çıkma zayıflığının kontrol gruplarından daha sık olduğu gösterilmiştir. Bu etkileşim çift yönlü olmaktadır (48). Stres SSS'de önemli bir rol oynar. FMRG eşliğinde kauçuk bir prob yardımıyla basınç uyarısı verilerek FMS'deki katastrofobizmin, ağrı eşiğinde ve ısıya toleransta azalma, ağrının dikkat, beklenti ve duygusal yönleri ile ilişkili beyin bölgelerinde artmış aktiviteye bağlı olduğu gösterilmiştir (49). Çocukluk dönemi istismarları ile SSS üyeleri arasında ilişki gösterilmiştir. Çocukluk döneminde yaşanan kötü deneyimler erişkinlerde hem fiziksel hem psikolojik belirtilere neden olan nöronal plastisiteye neden olur.

Otonomik sinir sistemi: Fibromiyalji senromu, İBS, HBS ve PTSB'lerde kalp hızı ölçümüne dayalı yapılmış olan birkaç çalışmada sempatik hiperaktivite (genellikle stres faktörlerine karşı sempatik hipoaktivite ile birlikte) ve parasempatik düşük aktivite raporlanmıştır (31). SS'de sempatik aktivitenin artması şiddetli kronik ağrı ve allodini semptomları ile karakterize olan kompleks bölgesel ağrı sendromunda örnek olarak gösterilebilir (50). Sempatik hiperaktivite sadece yaygın ağrıya değil uyku bozukluğu (nokturnal sempatik aktivite artışına bağlı), yorgunluk gibi diğer SSS semptomlarına da neden olur.

İnfeksiyon, inflamasyon, travma, uyku ve çevresel faktörler: Travmanın yanı sıra lokal ve genel viral enfeksiyonlar ile inflamatuvar mediatörlerin aktive olmasıyla muhtemelen SS ile sonuçlanan nosiseptif liflerin uyarılmasına bağlı olarak birçok SSS'yi tetiklediği raporlanmıştır. Ancak FMS'de herhangi bir periferik inflamasyon bulunmamıştır (51). SS osteoartritte ve romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus gibi FMS ile ilişkili olan

birkaç sistemik hastalıkta gösterilmiştir (52, 53). Artritler veya kolonik inflamasyon, özellikle duyarlı bireylerde SS'yi başlatan veya sürdüren lokal nosiseptörleri harekete geçirir. Dinlendirici olmayan uyku SS'ye neden olur. EEG laboratavuarlarında sağlıklı bireyler uyku bozukluğuna maruz bırakılarak başlangıçta olmayan çok sayıda hassas noktaların oluştuğu gösterilmiştir (54).

SANTRAL SENSİTİZASYON SENDROMLARI

Santal Sensitizasyon Sendromları; temelinde santral nöronların çeşitli sinaptik ve nörotransmitter/nörokimyasal aktiviteler yoluyla aşırı uyarılabilir hale geldiği SS mekanizmasının olduğu ve yapısal patoloji içermeyen birbirine benzer sendrom gruplarından oluşur (31). SSS için birçok terim kullanılmıştır. Fonksiyonel, fonksiyonel somatik sendromlar, hastalık değil, popüler tanılar, somatizasyon bozuklukları, psikosomatik sendromlar, medikal olarak açıklanmayan semptomlar ve idiyopatik ağrı bozuklukları bunlardan bazılarıdır. Fakat bu terimler; benzer klinik özellik gösteren ve ortak patofizyolojik SS mekanizmasını içeren, üyelerinin karşılıklı ilişki içinde olduğu SSS konsepti ile ilgisi bulunmamaktadır. SSS tanımı ilk olarak 2000 yılında Yunus tarafından, SSS'nin birkaç üyesi arasındaki ortak patofizyolojik bağ olan SS'nin olduğu gösterilen bir dizi çalışmanın gözlemine dayanarak ortaya atılmıştır (7). Organik patolojinin olmaması dışında SSS hastalıklarının; ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, ağrılı ve ağrısız uyaranlara karşı duyarlılık artışı, beraber görülebilme, parestezi, psikososyal bozukluklar gibi ortak birçok özelliği bulunmaktadır. FMS, KYS, miyofasiyal ağrı sendromu, İBS, TMB, gerilim tipi baş ağrısı, migren, primer dismenore, PTSB, kronik pelvik ağrı (hem kadın hem erkeklerde), HBS, multipl kimyasal duyarlılık sendromu bu ailenin üyeleridir. Bu bozukluklar ağrı da dahil birçok ortak özelliği barındırmakla beraber SS'nin kanıtlarını da göstermektedirler (4).

Fibromiyalji sendromu, İBS, gerilim tipi baş ağrısı ve migren arasındaki ilişkinin gösterildiği sağlıklı grupla karşılaştırılarak yapılmış olan ilk çalışma (55), son 25 yıl içinde hem sağlıklı hem kronik ağrılı (yapısal patoloji ile birlikte) kontrollerle yapılmış birçok çalışma ile desteklenmiştir (56).

Santral Sensitizasyon Sendromlarında Çok Etkileşimli Faktörler

Santral sensitizasyon, SSS hastalıklarının tek patofizyolojik mekanizması olmayabilir. SS ile ilişkili olabilen veya olmayabilen diğer faktörler; genetik, aşırı sempatik aktivite, endokrin disfonksiyon (örneğin; adenal korteksin hipofonksiyonu ve büyüme hormonun azalması gibi), kalitesiz uyku, viral enfeksiyon, periferik nosiseptif kaynaklar (örneğin;

artritler), çevresel uyaranlar (hava, ışık, gürültü vb.), çocukluk dönemindeki kötü tecrübeler ve psikososyal bozukluklardır (31, 57, 58). SSS sadece multifaktöryel olarak değil, aynı zamanda bu faktörlerin birbirleri ile olan ilişkileri ve sinerjileri sonucu SS'ye ya da doğrudan semptomlara neden olabilecekleri düşünülerek ele alınmalıdır.

Fibromiyalji Sendromu

Fibromiyalji sendromu; etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku problemleri, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmalarla seyreden, fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktaların saptandığı, hastalığa özgü laboratuvar bulguların olmadığı klinik bir tablodur (59). Ağrının yanı sıra, hastalarda yaygın allodini ve hiperaljezi varlığı FMS'yi kas-iskelet sisteminin diğer kronik ağrılı durumlarından ayırır (60). Yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, paresteziler, raynaud benzeri belirtiler, depresyon ve anksiyete bozukluğu ağrıya eşlik eden ve sık görülen diğer semptomlardır (61). FMS'nin diğer SSS ile örtüşen ortak özellikleri vardır. FMS prevalansı %2-8 arasında bildirilmektedir (62). FMS'de kesin olarak belirlenmiş risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyettir (63). Kadınlarda erkeklerden 7 kat daha fazla görülmektedir (64). Yapılan çalışmalarda özellikle aksiyel iskelete yönelik olan fiziksel travmalar, trafik kazaları, cerrahi müdahaleler ve enfeksiyonlar sonrasında FMS görülme sıklığında artış saptanmıştır (65). Travmatik çocukluk dönemi, fiziksel veya psikolojik şiddet, cinsel istismar, boşanma, terk edilme, aşırı aktif ve mükemmeliyetçi yaşam tarzı ,iş sorunları, savaş gibi akut veya kronik emosyonel stres faktörlerinin de görülme sıklığını arttırdığı bildirilmektedir (66). Eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe prevalansın arttığı saptanmıştır (67). Ayrıca çalışmalar hastalıkta genetik geçişin de önemli rol oynadığını göstermektedir.

Fibromiyalji sendromunun tanısı; öyküde yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, kognitif bozukluk ve uyku bozukluğu gibi tipik semptomlar, fizik muayenede hassas noktaların varlığı ve benzer semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Tanıyı destekleyecek hiçbir klinik test veya laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır (68). Yapılacak tüm testler ayırıcı tanıda akla gelen hastalıkları dışlamak amacı ile uygulanır. American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırma kriterlerine göre, öyküde en az 3 aydır devam eden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı (vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette), tipik semptomların varlığı ve fizik muayenede tanımlanmış 18 hassas noktanın 11'inde hassasiyet saptanması ile hastada FMS olduğu düşünülebilir (52). ACR 1990 kriterlerindeki bazı eksikler dikkate alınarak, 2010 yılında 1990 ACR sınıflama kriterlerinin yerini almayan ancak klinik uygulamada alternatif metod olabilecek, hassas noktaların olmadığı

ve semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (69). ACR 2010 kriterleri Ek 1'de gösterilmiştir.

Fibromiyalji sendromunun ayırıcı tanısında; MAS, KYS, SLE, RA, polimiyaljiya romatika, osteoartrit ve miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, depresyon, hipotiroidi ve nöropatiler akla gelmelidir. Multipl skleroz ve miyastenia graviste yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu FMS'yi düşündürebilir. Psikojenik ağrının da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Hastalığın doğal seyri, uzun süreli "kronik yaygın ağrı" olmasıdır. FMS kliniğinin kronik ve tekrarlayıcı olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (70). FMS genel olarak selim bir hastalık olmasına rağmen, RA'lılarla karşılaştırmalı yapılan bazı çalışmalarda yaşam kalitesinin, fiziksel özürlülük dışında her iki hastalıkta da aynı düzeyde etkilendiği saptanmıştır (71). Wolfe ve ark. tarafından çok merkezli 1604 FMS'li hastada yapılan çalışmada %64 oranında işe devam saptanarak yüksek oranda özürlülük ve iş kaybı olduğu bulunmuştur (72).

Tedavi

Tedavi yöntemlerini, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yöntemleri olarak iki grupta incelemek mümkündür. (73). FMS'nin ilaç tedavisinde; trisiklik antidepresanlar (74), serotonin geri alım inhibitörleri(75), serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (76), antiinflamatuvar ilaçlar, antikonvülzan ilaçlar (77) opiyatlar (78), dopamin agonisti (37) kullanılabilir. N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri tedavide etkili bulunmuş (79, 80) fakat kognitif yan etkileri, FMS tedavisinde ketamin kullanımını sınırlamıştır. Diğer ilaçlar: FMS hastalarının bir kısmında büyüme hormonu tedavisiyle iyileşme gözlenmiştir (81). Fakat verilerin başka çalışmalarla desteklenmemesi ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeni ile büyüme hormonu tedavi şemasında yerini alamamıştır.

İlaç dışı tedavide; egzersiz (82, 83), kognitif davranışsal terapi, eğitim (84) uygulanabilir.

Ayrıca tamamlayıcı ve alternatif tedaviler de uygulanmaktadır. Fakat hiçbirinin tutarlı olarak etkinliği gösterilememiştir (62).

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ

Santral Sensitizasyon Ölçeği (SSÖ) 2012 yılında Mayer ve ark. tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilmiştir. SSÖ, SS ile ilişkili olduğu düşünülen semptomları daha iyi değerlendirmek, sendromları kategorize etmek, hastalık şiddetini tanımlamak, duyarlılığı ölçmek, gereksiz teşhis ve tedavi prosedürlerini en aza indirgeyerek veya mümkünse önlemeyi sağlayarak tedavinin planlanmasında hekimlere ve klinisyenlere yardımcı olmak amacıyla

tarama aracı olarak geliştirilmiştir (8). SSS olan hastalarda diagnostik testler (kolonoskopi, kalp kateterizasyonu veya görüntüleme gibi), cerrahi prosedürler ya da implante edilebilen cihazlar için bir sürü zaman, efor ve kaynak harcanmaktadır. Fakat bu popülasyon için daha ucuz ve alternatif müdahalelerin (bilişsel davranışçı ve fiziksel terapiler gibi) daha etkili olabileceği ön görülmektedir (4).

Santral Sensitizasyon Ölçeğinin maddeleri yalnızca kronik ağrı durumları ile uğraşan doktor, fizyoterapist, psikolog, psikofizyoloji uzmanlarının olduğu interdisipliner bir ekip tarafından oluşturulmuştur. SSÖ'nün bölüm A'sı bütün SSS semptomlarını içererek SSS hastasını tanımak için klinisyenlere yardımcı olacak olan kısımdır (85). Ölçeğe göre 40'ın üzerinde puan alanlarda SS geliştiği kabul edilmektedir (8). Buna ek olarak ölçeğin B bölümü (skorlama yok), daha önce bir ya da daha fazla SSS veya ilişkili durumlarla ilgili herhangi bir tanı alıp almadığını sorgulayan içinde 7 ayrı SSS bulunan kısımdır. SSÖ bölüm A'da sunulmuştur.

Orijinal dili İngilizce olan SSÖ İspanyolca, Fransızca, Hint Dili ve birkaç dile daha tercüme edilmiştir. Ölçeğin henüz Türkçe versiyonu bulunmamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.03.2016 tarihli TÜTF-BAEK 2016/78 protokol numarası ile aldığı karar sonucunda, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) servis ve poliklinikleri ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi FTR servis ve polikliniklerine başvuran ACR 2010 tanı kriterlerine göre klinik olarak FMS tanısı olan ve organik kaynaklı kronik bel, boyun ve sırt ağrılı hastalar ile sağlıklı gönüllülere yapılması konusunda izin alınarak gerçekleştirildi (Ek 2).

ÇEVİRİ BASAMAKLARI

Amerika Birleşik Devletleri'nde geliştirilmiş olan ölçeğin Türkçe diline uyarlanması ve ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik araştırmasının yapılması için geliştiren kişiden izin istendi ve geliştiren kişi tarafından izin mektubu gönderildi (Ek 3). Orijinal dili İngilizce olan ölçeğin Türkçe'ye çevrilmesi "forward-backward translation" metodu ile gerçekleştirildi (86). İlk basamakta anadili Türkçe olan ve İngilizce'yi çok iyi bilen 2 kişi (2 doktor) tarafından, birbirinden bağımsız olarak İngilizce'den Türkçe'ye çevrildikten sonra ortak dil belirlenerek Türkçe çevirilerin son şekilleri belirlendi. Daha sonra, İngilizce'yi çok iyi bilen 1 doktor (1 FTR Uzmanı) tarafından ölçeğin Türkçe'den İngilizce'ye geri çevrimi yapıldı. Bu 3 kişi tarafından (3 doktor), geri çeviri, orijinal İngilizce formlar ve Türkçe formlar ile karşılaştırılarak ölçeğin son adaptasyonu gerçekleştirildi.

Ölçeğin İngilizce metni Ek 4'te, Türkçe metni Ek 5'te gösterilmektedir.

ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜNÜN TAYİNİ

Ölçeklerin geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarında örneklem sayısının çoğunlukla ölçekte yer alan soru maddeleri sayısının en az 5-10 katı olması önerilmektedir. 25 soruluk bu ölçeğin geçerlilik güvenilirlik çalışmasında örneklem sayısının 200 hasta ve 100 sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 300 katılımcıdan oluşmasına karar verildi.

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya 01.04.2016-01.02.2017 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR polikliniği ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi FTR polikliniklerin başvuran FMS'li, organik kaynaklı kronik bel, boyun ve sırt ağrılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 300 hasta alındı. Hastalara, "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatılarak çalışmaya kendi rızaları ile katıldıklarına dair onamları alındı (Ek 6).

Gruplar

FMS grubu: Bu gruba; ACR 2010 tanı kriterlerine göre klinik olarak FMS tanısı almış olan; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR polikliniklerine başvurmuş 82 FMS ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi FTR polikliniklerine başvurmuş 18 FMS tanılı hasta olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi. Tedavi almakta olan hastaların tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Kronik bel, boyun ve sırt ağrılı grup: Bu gruba 3 ay ve üzerinde bölgesel, mekanik karakterde bel, boyun ya da sırt ağrısı olan başka spesifik ağrı şikayeti olmayan Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR servis ve polikliniklerinde takip edilen 100 hasta dahil edildi. Hastaların altta yatan, klinik ve radyolojik olarak tanıları konulan disk bozuklukları, faset sendromu, spinal stenoz, spondilolistesiz, başarısız omurga cerrahisi, kronik mekanik kas ağrıları patolojileri mevcuttu. Hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı.

Sağlıklı grup: Bu gruba Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesindeki lisans öğrencileri, lisansüstü öğrenciler, sağlık çalışanları, personel, öğretim üyelerinden oluşan toplam 100 gönüllü dahil edildi. Sağlıklı gruptaki kişilerde ağrı şikayeti yoktu ve özgeçmişlerinde ve halen kronik ağrıya yol açabilecek herhangi bir hastalık ve buna bağlı tedavi hikayesi yoktu.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Ana dili Türkçe olup okuma yazma bilmek

18-60 yaş arasında olmak

ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı almış olmak

Organik kaynaklı kronik bel, boyun ve sırt ağrısı (omurga ağrısı) olmak

Araştırmadan Dışlama Kriterleri

60 yaşın üzerinde ve 18 yaşın altında olmak

Kaynağı belli olmayan bel, boyun, sırt ağrısı olmak ve FMS harici kas iskelet sistemi hastalığı olmak

Nörolojik hastalığı olmak

Romatizmal hastalığı olmak

Anemisi olmak,

Vitamin ve/veya mineral eksikliği olmak (D vitamini, demir eksikliği)

Adrenal disfonsiyonu olmak

Kontrolsüz hipotiroidi, hiperparatitoidi, diyabetes mellitus tanısı olmak

Enfeksiyon hastalığı olmak

Malignitesi olmak

Okur-yazar olmamak

Anketi anlayıp doldurmaya engel olacak düzeyde bilişsel bozukluğu olmak

Gönüllü onam formunu imzalamamak

ÖLÇEĞİN UYGULANMASI

Santral Sensitizasyon Ölçeğinin ilk uygulaması (test) araştırmacı tarafından katılımcıya okunarak doldurulduldu. İkinci uygulama (tekrar test) ise ilk uygulamadan 2 hafta sonra aynı araştırmacı tarafından yüz yüze ya da telefonla görüşülerek yapıldı.

DEMOGRAFİK VERİLER

Hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu, mesleki durum, yaşadığı yer, hastalık tanıları, hastalık süreleri, almakta oldukları tedavi, ölçeğin B bölümünde yer alan hastalıkların varlığı kaydedildi.

KULLANILAN ÖLÇEK

Santral Sensitizasyon Ölçeği

Ek 4'te verilmiş olan SSÖ, toplam 25 sorudan oluşmaktadır. Soruların yanıtlarının puanlaması şu şekildedir: her zaman için 4 puan, sık sık için 3 puan, bazen için 2 puan, nadiren için 1 puan ve hiçbir zaman için 0 puan. Toplam puan aralığı 0-100 puan arasındadır. Kesme puanı 40'tır. Toplam puanın artması, semptom derecelerinin de arttığını göstermektedir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bir ölçme aracının kullanılabilmesi için, güvenilirlik ve geçerlilik olmak üzere iki önemli özelliğe sahip olması gerekir. Genel olarak bir ölçeğin geçerliliği; bir ölçme aracının ölçmeyi amaçladığı özelliği, başka herhangi bir özellikle karıştırmadan, doğru ölçebilme derecesini, güvenilirlik ise; bir ölçme aracının ölçme sonuçlarındaki kararlılık derecesini gösterir (87). Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 programı kullanıldı.

Ölçeğin Güvenilirliği

Güvenilirlik bir ölçme aracı vasıtası ile aynı koşullarda tekrarlanan ölçümlerde elde edilen ölçüm değerlerinin kararlılığının göstergesidir. Güvenilirliği test etmek için içsel tutarlılığa (homojenlik-internal consistency) bakılır. Cronbach α katsayısı ile belirlenir, α katsayısı, 0-1 arasında değişen bir değerdir. Bu değerin α değerinin, genel olarak gruplar arası değerlendirme ve karşılaştırma için 0.7'nin, bireysel değerlendirme için ise 0.85'in üzerinde olması gerekir. İç tutarlılığı değerlendirmede formun tekrarı yöntemi (test-retest reliability) veya gözlemciler arası test etme (inter-rater reliability) yöntemleri kullanılır.

Bu çalışmada kullanılan ölçeğin güvenilirlik analizleri için iç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenirliği ölçüldü.

İç tutarlılık ölçek maddelerinin birbirleriyle karşılıklı ilişki içinde olup bir bütün oluşturmasını ölçmekte ve ölçek maddelerinin yaklaşık olarak aynı şeyi ölçüp ölçmediklerini göstermektedir. Bu amaçla, ölçekteki her madde için ayrı ayrı ve tüm alt ölçekler için Cronbach alfa katsayısı ve madde-toplam puan korelasyonları hesaplanmıştır.

Çalışmanın sonucunda ölçeğin iç tutarlılığı (internal consistency) Cronbach alfa katsayısı hesaplanarak bulundu. Test-tekrar test güvenilirliği zaman içinde aynı sonuçların elde edilerek ölçeğin istikrarlılığını değerlendirmektedir. Test- tekrar test güvenilirliği analizi 2 hafta sonra 200 hasta ve 100 kontrol olgusuna SSÖ tekrar uygulanarak ilk değerlendirme ve ikince

değerlendirmedeki toplam puanlar üzerinden yapıldı. Test- tekrar test güvenilirliği için intraclass correlation coefficient (ICC) katsayısı kullanıldı.

Ölçeğin Geçerliliği

Genel olarak bir ölçeğin geçerliliği; bir ölçme aracının ölçmeyi amaçladığı özelliği, herhangi başka bir özellikle karıştırmadan doğru ölçme derecesini gösterir. İkisi ölçüt geçerliliği testi olmak üzere -eşzamanlı (concurrent), önkestirim (predictive)-, içerik (content) ve yapısal (construct) olmak üzere 4 çeşit geçerlik vardır.

Bu çalışmada SSÖ'nün yapı geçerliliği belirlendi ve temel bileşenler faktör analizi yapıldı. Yapı geçerliliğini hesaplayabilmek için kesme puanı 40 olan ölçek FMS grubu, kronik spinal ağrı grubu ve sağlıklı gruba uygulanarak ortalama puanların FMS grubunda en yüksek, kronik spinal ağrı grubunda biraz daha düşük, sağlıklı grubta ise 40'ın altında puan alınması beklendi. Faktör analizi sonunda faktör yükü 0,35'ten büyük olan maddeler değerlendirilmeye alındı. Ayrıca, öz değeri 1'den büyük olan faktörler üzerinde işlem yapıldı.

Ölçeğin Duyarlılık ve Özgüllüğü

Ölçeğin duyarlılık ve özgüllüğünü hesaplayabilmek için FMS'li hastalar ile sağlıklı olguların SSÖ puanları dikkate alındı. FMS'li hastaların 40 ve üzerinde puan alması, sağlıklı olguların ise 40 'ın altında puan alması beklenmekteydi. FMS'li grupta 40 ve üzerinde puan alanlar gerçek pozitif, 40'ın altında puan alanlar yalancı negatif, sağlıklı grupta 40 ve üzerinde puan alanlar yalancı pozitif, 40'ın altında puan alanlar gerçek negatif olarak kabul edildi.

Yukarıda sayılan yöntemler dışında gruplararası karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ki-kare, sürekli değişkenler için ise tek yönlü ANOVA testleri kullanılmıştır. ANOVA'da fark bulunduğu durumlarda farkın kaynağı SNK post hoc testiyle araştırılmıştır. Tüm analizlerde $p<0.05$ istatistiksel düzeyse önemli fark sınırı olarak alınmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmaya Mart 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR servis ve polikliniklerine ve İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi FTR servis ve polikliniklerine başvuran 18-60 yaş arasındaki FMS'li ve organik nedenli (disk bozuklukları, faset sendromu, spinal stenoz, spondilolistesiz, başarısız omurga cerrahisi, kronik mekanik kas ağrıları) kronik spinal ağrılı hastalar ile sağlıklı gönüllülerden oluşan toplam 300 olgu dahil edildi. Olguların 276'sı (%92) kadın, 24'ü (%8) erkekti. Olguların yaşları 21 ile 60 arasında değişmekte olup, FMS'li hastaların yaş ortalaması 45.0, kronik spinal ağrılı hastaların yaş ortalaması 43.8, sağlıklı grubun yaş ortalaması ise 35.2'ydi. Olguların yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek yaşadığı yer ile ilgili sosyodemografik özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 1'de verilmiştir. Bu verilere göre 3 grup arasında cinsiyet açısından fark bulunmamaktaydı. Yaş bakımından FMS grubu ile kronik spinal ağrılı grup arasında fark bulunmamakta iken sağlıklı grup ile aralarında fark mevcuttu.

Tablo 1. Olguların sosyodemografik özellikleri (n=300)

Değişken	FMS grubu	Kronik Spinal Ağrılı grup	Sağlıklı grup	p
Yaş(yıl)±SS	45.0±8.4	43.8±9.7	35.8±10.1	<0.001*
Cinsiyet n(%)				
Kadın	94 (%94)	90(%90)	92(%92)	>0.05
Erkek	6 (%6)	10(%10)	8 (%8)	
Medeni durum n				
Evli	87	80	50	
Bekar	6	12	44	<0.001*
Dul	7	8	6	
Eğitim düzeyi				
Okur-yazar	4	2	0	<0.001*
İlkokul	46	43	4	
Ortaokul	15	8	2	
Lise	16	12	6	
Üniversite	19	35	88	
Meslek				
İşçi	23	30	19	<0.001*
Memur	12	29	68	
Ev hanımı	56	33	5	
Emekli	8	5	2	
Öğrenci	1	3	6	
Yaşadığı yer				
İl merkezi	59	60	84	<0.001*
İlçe merkezi	25	20	15	
Köy	16	20	1	

n: Olgu sayısı, **FMS:** Fibromiyalji sendromu, **SS**: Standart sapma

* Sağlıklı grup genç, bekar, üniversite mezun, memur ve il merkezinde yaşıyor olmak bakımından diğer gruplardan farklıdır. Sayılan değişkenler bakımından FMS ve kronik spinal ağrılı grup benzerdir (p>0.05).

Olguların tanı süreleri FMS grubunda daha fazlaydı. FMS'li hastaların 81'i tedavi alıyorken 19'u tedavi almıyordu. Kronik spinal ağrılı hastaların 65'i tedavi alıyorken 35'i tedavi almıyordu. Hastaların hastalık ile ilgili özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta grubunun tanı süreleri ve aldıkları tedaviye göre dağılımı (n=200)

Değişken	FMS grubu	Kronik spinal ağrılı grup	p
Tanı süresi	33.2±38.4	17.7±18.0	<0.001[a]
Tedavi (n)			
Duloksetin	43	0	
SNRI+TAD	3	1	
Pregabalin	13	3	
NSAİİ	7	47	<0.001[b]
Duloksetin+pregabalin	15	2	
FTR	0	12	
Tedavi almayan	19	35	

n: Olgu sayısı, **FMS**: Fibromiyalji sendromu **SNRI:** Seratonin re-uptake inhibitörü **TAD:** Trisiklik antidepresan **NSAİİ:** Nonsteroidal antiinflamtuvar ilaç [a] Tanı süresi FMS grubunda daha uzundur [b] FMS grubu duloksetin, kronik spinal ağrılı grup NSAİİ'yi daha fazla kullanmaktadır.

İstatiksel Analiz Sonuçları

Ölçeğin güvenilirliği: Ölçeğin toplam puanının Cronbach alfa katsayısı yüksek (0.92) bulundu. Bu değer iç tutarlılığın olduğunu gösterdi. SSÖ 'nün homojenliği madde-test korelasyonları ile değerlendirilmiş; korelasyon katsayıları r=0,34 ile r=0,73 arasında değerler almıştır (soru 24 hariç; r= 0.14). Bütün bu sonuçlar SSÖ ölçeğinin oldukça homojen bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Tablo 3'te Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin maddeleri için düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu ve madde madde Cronbach alfa değerleri gösterilmiştir. Test- tekrar test güvenilirliği için ölçekten alınan toplam puanların korelasyon analizinde iki sonuç arasında oldukça yüksek korelasyon olduğu görüldü (ICC= 0.93; p<0.001). Tablo 4'te ise olguların test-tekrar test sonucunda aldıkları ortalama skorlar gösterilmiştir. Olguların Santral Sensitizasyon Ölçeği'ne verdikleri ortalama puan, standart sapma, minimum, maksimum ve ortanca değerleri ile her maddenin sınıf içi korelasyon katsayısı Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin maddeleri için düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu ve Cronbach alfa değerleri

Madde	Düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu	Madde silindiğinde Cronbach alfa
Madde 1	0.464	0.892
Madde 2	0.705	0.886
Madde 3	0.563	0.889
Madde 4	0.322	0.895
Madde 5	0.341	0.894
Madde 6	0.480	0.892
Madde 7	0.462	0.891
Madde 8	0.452	0.894
Madde 9	0.730	0.885
Madde 10	0.481	0.891
Madde 11	0.437	0.892
Madde 12	0.546	0.889
Madde 13	0.512	0.890
Madde 14	0.365	0.893
Madde 15	0.618	0.888
Madde 16	0.562	0.887
Madde 17	0.639	0.887
Madde 18	0.652	0.887
Madde 19	0.415	0.892
Madde 20	0.387	0.883
Madde 21	0.413	0.892
Madde 22	0.480	0.891
Madde 23	0.541	0.890
Madde 24	0.133	0.897
Madde 25	0.348	0.894

Tablo 4. Grupların ilk ve ikinci uygulama sonunda aldıkları ortalama skorlar (n:300)

SSÖ puanı	FMS grubu	Kronik spinal ağrı grubu	Sağlıklı grup	p
Test	55.00	42.57	24.51	$p<0.001^{*}$
Tekrar test	55.25	42.56	24.57	$p<0.001^{*}$

SSÖ: Santral sensitizasyon ölçeği, **FMS**: Fibromiyalji sendromu *: FMS>kronik spinal ağrı>sağlıklı.

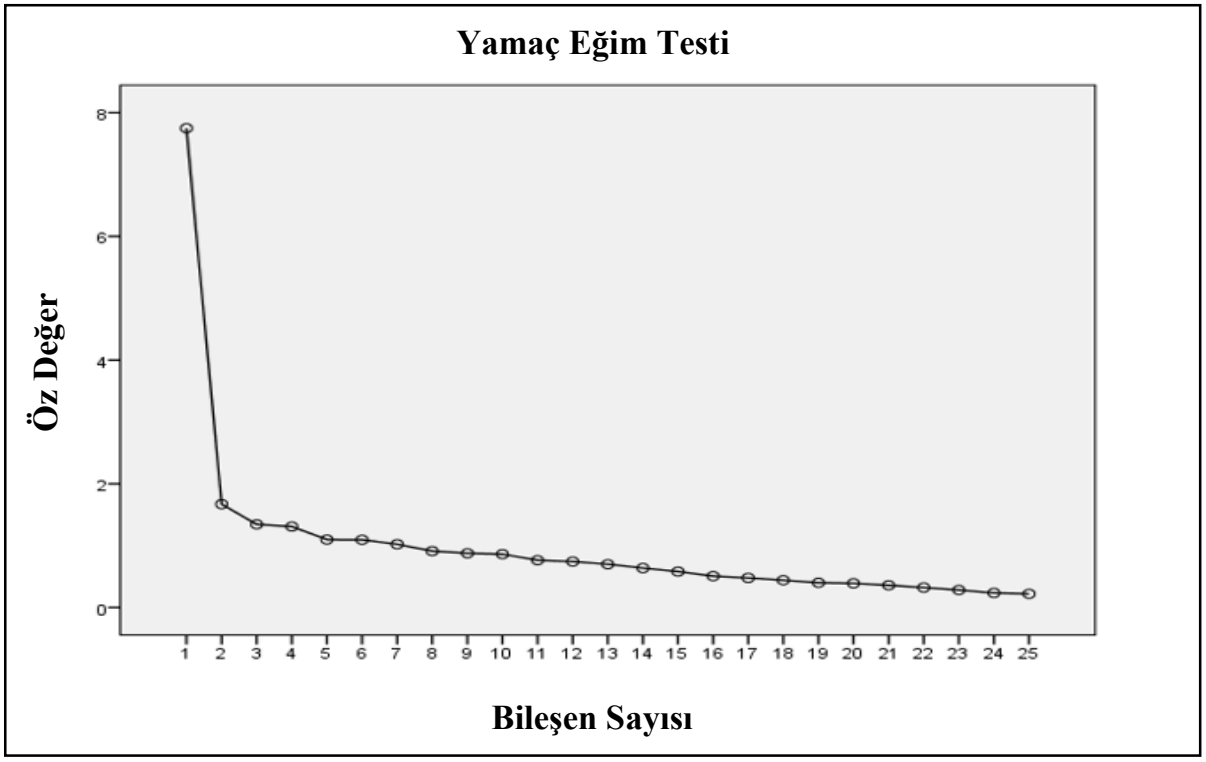
Tablo 5. Katılımcıların Santral Sensitizasyon Ölçeği'nden aldıkları skorlar ve maddelerin ICC analiz sonuçları

Madde	Önce $\bar{x} \pm SS$ (min-med-maks.)	Sonra $\bar{x} \pm SS$ (min-med-ma7ks.)	ICC	p
Madde 1	2.64±1.05 (0-3-4)	2.59±1.09 (0-3-4)	0.76	<0.05
Madde 2	2.46±1.23 (0-3-4)	2.45±1.20 (0-3-4)	0.80	
Madde 3	1.81±1.24 (0-2-4)	1.79±1.20 (0-2-4)	0.79	
Madde 4	1.23±1.50 (0-0-4)	1.21±1.43 (0-0-4)	0.87	
Madde 5	1.48±1.30 (0-1-4)	1.49±1.27 (0-2-4)	0.81	
Madde 6	1.16±1.33 (0-1-4)	1.28±1.32 (0-1-4)	0.79	
Madde 7	1.87±1.45 (0-2-4)	1.85±1.48 (0-2-4)	0.85	
Madde 8	2.36±1.21 (0-2-4)	2.36±1.22 (0-2-4)	0.81	
Madde 9	1.88±1.35 (0-2-4)	1.93±1.26 (0-2-4)	0.83	
Madde 10	1.73±1.02 (0-2-4)	1.76±0.99 (0-2-4)	0.71	
Madde 11	0.72±1.01 (0-0-4)	0.75±1.01 (0-0-4)	0.72	
Madde 12	1.87±1.31 (0-2-4)	1.95±1.26 (0-2-4)	0.78	
Madde 13	1.61±1.31 (0-2-4)	1.61±1.17 (0-2-4)	0.76	
Madde 14	1.00±1.25 (0-0-4)	0.94±1.22 (0-0-4)	0.81	
Madde 15	2.68±1.29 (0-3-4)	2.64±1.28 (0-3-4)	0.80	
Madde 16	1.94±1.17 (0-2-4)	1.95±1.18 (0-2-4)	0.77	
Madde 17	1.79±1.29 (0-2-4)	1.87±1.23 (0-2-4)	0.75	
Madde 18	2.66±1.27 (0-3-4)	2.64±1.27 (0-3-4)	0.81	
Madde 19	0.80±1.17 (0-0-4)	0.88±1.20 (0-0-4)	0.75	
Madde 20	1.45±1.52 (0-1-4)	1.44±1.49 (0-1-4)	0.87	
Madde 21	1.26±1.36 (0-1-4)	1.17±1.25 (0-1-4)	0.76	
Madde 22	1.72±1.45 (0-2-4)	1.73±1.39 (0-2-4)	0.81	
Madde 23	1.86±1.21 (0-2-4)	1.80±1.20 (0-2-4)	0.77	
Madde 24	0.33±0.88 (0-0-4)	0.30±0.86 (0-0-4)	0.74	
Madde 25	0.34±0.80 (0-0-4)	0.32±0.81 (0-0-4)	0.72	
Toplam	40.69±17.13 (6-40-89)	40.79±17.36 (5-40-90)	0.93	

$\bar{x}$: Puan ortalaması **SS:** Standart sapma **Min:** minimum, **Med:** median, **Maks:** maksimum, **ICC:** intraclass correlation coefficient

Ölçeğin geçerliliği: SS Ölçeğinin faktör yapısını belirlemek amacıyla 300 katılımcının ölçeğe verdiği yanıtlardan elde edilen puanlara faktör analizi uygulanmıştır. Bu analizde Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) değeri 0.89 olarak oldukça yüksek bulunmuştur (kabul edilebilir sınır 0,70). KMO testi, verilerin ve dağılımın faktör analizi için uygun olduğunu göstermektedir. Sonraki aşamada verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiş ve Bartlett küresellik testi önemli bulunmuştur (χ 2 = 27.30, p<0.001).

Faktör analizi işlemi için faktör yükünün en az 0,35 olması, varyansı açıklama oranının 0,60 ve üzerinde olması ölçütleri esas alınmıştır. SSÖ'nün faktör yapısı ile ilgili bulgular Şekil 1'de verilmiştir. Şekil 1 incelendiğinde en keskin kırılmanın birinci faktörden sonra gerçekleştiği görülmektedir. Dolayısıyla ölçek tek faktörlüdür ve ve tek faktör toplam varyansın %31'ni, ölçeğin öz değeri 1'den büyük olan ilk 7 faktörü de toplam varyansın %61.1'ini açıklamaktadır.



Şekil 1. Temel bileşenler faktör analizi

Kesme puanı 40 olan SSÖ'nün uygulandığı grupların ortalama skorlar FMS grubunda 55.25, kronik spinal ağrılı grupta 42.56 ve sağlıklı grupta 24.57 olarak hesaplandı (Tablo 6). Sonuçlar beklenenin doğrultusunda FMS grubunda en yüksekti. SSÖ'nün yapı geçerliliği en yüksek skorları alan FMS grubu, biraz daha düşük puan alan kronik bel, boyun ve sırt ağrılı

grup ve en düşük puanları alan sağlıklı bireylerin oluşturduğu 3 gruptan oluşan değerlendirme ile doğrulanmıştır.

Tablo 6. Katılımcıların Santral Sensitizasyon Ölçeği'nde aldıkları skorlar

Değişken	FMS grubu	Kronik spinal ağrı grubu	Sağlıklı grup	p
SSÖ puanı	55.25	42.56	24.57	<0.001*

SSÖ: Santral sensitizasyon ölçeği, **FMS**: Fibromiyalji sendromu *: FMS>kronik spinal ağrı>sağlıklı

Ölçeğin duyarlılık ve özgüllüğü: Ölçeğin duyarlılık ve özgüllüğünü ölçme sonucunda; gerçek pozitiflik %87, yalancı pozitiflik %10, yalancı negatiflik %13, gerçek negatiflik %90 olarak hesaplandı (Tablo 7). Bu durumda SSÖ'nün duyarlılığı %87, özgüllüğü %90 olarak saptandı.

Tablo 7. Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin duyarlılık ve özgüllüğü

SSÖ puanı (n)	FMS grubu	Sağlıklı grup	Toplam
40 ≤	87	10	97
40 >	13	90	103
Toplam	100	100	200

n: Olgu sayısı, **SSÖ:** Santral sensitizasyon ölçeği, **FMS**: Fibromiyalji sendromu

TARTIŞMA

Ağrı; önceki deneyimlerden ve doku hasarına fizyolojik bir cevap olan nosisepsiyondan etkilenen karmaşık bir algıdır (88). IASP ağrıyı var olan ve olası doku hasarına eşlik eden hoşa gitmeyen duyusal ve emosyonel bir deneyim olarak tanımlamıştır. Yaralanmaların nosiseptif yanıtlara ve sonuçta ağrıya yol açtığı bir dizi fizyolojik mekanizma vardır. Bununla birlikte, tüm nosiseptif sinyaller ağrı olarak algılanmaz ve bunun tam tersi, her ağrı hissi nosisepsiyondan kaynaklanmaz (38). Yine de, akut ağrı neredeyse her zaman somatik veya visseral dokudaki nosiseptörlerden kaynaklanır. Kronik ağrılarda karşımıza çıkan tekrarlayan zararlı stimuluslar ise nöronal plastisiteye sebep olarak artmış nöronal yanıta yani SS'ye neden olabilir (89). SS; kimyasal, elektrofizyolojik ve farmakolojik sistemlerde fonksiyon değişikliğini içeren nöroplastisite ve ardından gelişen MSS'de artmış duyarlılık sonucu oluşur. Bu değişiklikler ağrılı uyarıların abartılı algılanmasına (hiperaljezi), ağrısız uyaranın ağrılı olarak algılanmasına (allodini) ve karşı omurga segmentinde yansıyan ağrı ya da hiperaljezinin oluşmasına neden olabilir (90).

Santral sensitizasyon varlığı; ağrısız kontrollerle karşılaştırılan çalışmalarda elektrik, basınç, soğuk ve ısı uyaranları verildiğinde FMS, TMB ve İBS gibi SSS hastalarında ağrı eşiğinin düşmesi ile gösterilmiştir (91). Beyin görüntüleme ve nosiseptif spinal refleks testleri ile objektif ölçümler (sübjektif ölçüm olmadan) yapılmıştır (92). FMS, İBS, KYS gibi SSS'lerin bireysel belirtilerini değerlendirmek, komorbid durumları ölçmek için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Ancak bu ölçeklerin hiçbiri SS ve SSS üzerine yoğunlaşmamıştır. SSÖ, SS ve SSS'lere eşlik eden ve komorbid semptomları tanımlayan, bu semptomları niceleyen ve bu anlamda klinik olarak da yarar sağlayacak tek kişisel değerlendirme ölçeği olarak literatürde yer almıştır (8).

Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Fransa, Hollanda, İspanya ve Hindistan'da çevirileri ve geçerlilik-güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır. Bizler de Türkiye'de kronik ağrı şikayeti ile kliniklerimize başvuran hastalarda SS gelişip gelişmediğini gösteren bir ölçeğin yokluğu ihtiyacından yola çıkarak SSÖ'yü Türkçe diline çevirerek klinik uygulamalarda kullanmayı amaçladık.

Çalışmamıza 100 FMS, 100 kronik bel, boyun ve sırt ağrılı hasta ile 100 sağlıklı olgu dahil edildi. SSÖ tüm katılımcılara iki hafta ara ile uygulandı. Elde edilen veriler doğrultusunda ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik değerleri ile duyarlılık ve özgüllüğü belirlendi.

Çalışmamızda 100 FMS hastasının 94'ü kadın 6'sı erkekti. FMS görülme oranı kadınlarda daha yüksek olduğundan çalışmamızdaki kadın/erkek oranı bu anlamda uyumluydu. Diğer 2 gruptaki kadın/erkek oranlarını da FMS grubu ile benzer olarak oluşturduk. SSÖ'nün geliştirildiği ilk çalışmada FMS grubunda hastaların çoğunluğu kadınlardan oluşurken diğer hasta gruplarında erkek oranı daha fazlaydı (8). Bu gerçekte santral sensitizasyonu değerlendirmede dezavantaj yaratabilir.

Çalışmamızda yaş bakımından hasta grupları ile sağlıklı grup arasında fark bulunmaktaydı. Sağlıklı grubun yaş ortalaması hasta grubuna göre daha düşüktü. Mayer ve ark. yaptığı çalışmada da sağlıklı grubun ortalaması daha düşüktü (8). Kregel ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yaş bakımından sağlıklı grup ile hasta grubu arasında fark bulunmuştur (93). Çalışmalarda sağlıklı grubun yaş ortalamasının daha düşük olmasının yaş ile birlikte ağrıya neden olabilecek faktörlerin orantısal olarak artmasından kaynaklandığı aşikardır.

Çalışmamızda, İngilizce'den Türkçe'ye SSÖ'nün kültürler arası uyarlaması tamamlanmış ve sonuç olarak bu ölçeğin Türkçe sürümü oluşturulmuştur. Ölçeğin Türkçe versiyonunun yapı geçerliliği, iç tutarlılığı ve test-tekrar test güvenilirliği bağımsız olarak belirlenmiş ve üçünün de güçlü olduğu bulunmuştur.

Ölçeğin iç tutarlılık katsayısı olan Cronbach alfa değeri 0.92'dir. Bu değer ölçekteki maddeler arasında kabul edilir bir ilişki olduğunu göstermektedir. Mayer ve ark yaptığı çalışmada Cronbach alfa değeri 0.87, Hindistan'da kronik bel ağrılı hastalar ile yapılan çalışmada ise 0.91 olarak bulunmuştur (8, 94, 95).

Ölçeğin test-tekrar test incelemesi ICC'nin r=0.93 değerini göstermiştir. Bu değer Pearson korelasyonunun (r = 0.82) kullanıldığı Mayer ve ark.nın bulguları ile uyumludur (8). Pearson korelasyonu, test-tekrar test güvenilirlik değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan bir ölçümdür, ancak ICC'yi ölçme zamanı arasındaki herhangi bir sapmaya duyarlılığından dolayı kullanmak daha doğrudur (96). Ölçeğin İspanyolca'ya çevrildiği versiyonda ICC 0.91 olarak bulunmuştur (97). Bu değeri Bid Dibyendunarayan ve ark. yaptıkları çalışmada 0.97

olarak bulmuşlardır (95). Ölçeğin test-tekrar test güvenilirliği bizim çalışmamızda da olduğu gibi benzer çalışmalarda da yüksek olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda test-tekrar test incelemesi hem hasta gruplarına hem sağlıklı gruba uygulanmıştır. Mayer ve ark. tarafından ölçeğin geliştirildiği çalışmada test-tekrar incelemesi sadece sağlıklı kişilere yapılmıştır (8). Çalışmada; güvenilirlik çalışması yüksek madde-içi korelasyonlar sergilemiştir ancak çalışmaya sadece sağlıklı bireyler dahil edildiğinden dolayı maddelerin değişkenliği oldukça düşüktü. Bu nedenle, sonuçlar ağrılı hastalara genelleştirilemez. Hindistan'da yapılan çalışmada ise bu inceleme sadece hasta kişilere uygulanmıştır (95).

Araştırmamızda test-tekrar test uygulaması iki hafta arayla uygulanmıştır. Bu süre ölçeğin güvenilirlik çalışmasının yapıldığı orijinal çalışmada 5 gün, benzer diğer araştırmalarda ise bir hafta olarak seçilmiştir (8, 95, 97, 98). Çalışmamızda ölçüm aralığını iki hafta tutularak ilk değerlendirmede verilen yanıtları hatırlama olasılığı azaltılmıştır. Kregel ve ark. ise yaptıkları çalışmada sorulara verilen cevapları hatırlama ihtimalini azaltmak için iki test arasındaki süreyi üç hafta olarak belirlemişlerdir (93).

Ölçeğin geçerliliğinin belirlenmesi amacıyla üç grubun aldıkları ortalama puanlar kıyaslandı. FMS grubu beklenilenin doğrultusunda en yüksek SSÖ puanına sahipti. Sağlıklı grubun puanının 40 altında olması bekleniyordu. Nitekim sağlıklı grubun puanı 24.57 ile en düşüktü. Bu sonuçlar da ölçeğin yapı geçerliliğini doğrulamıştır. Ölçeğin geliştirildiği çalışmada geçerlilik değerlendirilirken FMS, kronik yaygın ağrılı ve kronik bel ağrılı hastalar ile sağlıklı kişilerden oluşan grupların SSÖ puanları karşılaştırılmış ve sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir (8).

Kronik ağrılı hastalarda SS varlığını gösteren bir tarama aracı olarak geliştirilen bu ölçeğin duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır. SSÖ'nün duyarlılığı %87, özgüllüğü %90 olarak saptanmıştır. Mayer ve ark tarafından yapılan çalışmada ölçeğin duyarlılığı %81, özgüllüğü %79 olarak bulunmuştur (4). Çalışmada ilk bulunan özgüllük %75 iken sağlıklı grupta olup ölçeğin B bölümünde SSS tanısı almış olan kişilerin ROC analizinden çıkarılması sonucu bu değer %79'a yükselmiştir. Bizim çalışmamızda ise sağlıklı gruba kronik ağrı şikayeti olan veya buna neden olabilecek hastalık öyküsü olanlar önceden sorgulanarak dahil edilmemişlerdir. Ölçeğin duyarlılık ve özgüllüğünün hesaplandığı diğer bir çalışma ölçeğin Fransızca diline uyarlandığı 40 FMS hastası ve 40 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmadır. Çalışmada ölçeğin duyarlılığı %95, özgüllüğü ise %90 olarak bulunmuştur (98). Duyarlılık yüzdesinin çalışmamızın sonucundan daha yüksek çıkmasının nedeni örneklem büyüklüğünün bizim oluşturduğumuz örneklemden daha az olması olabilir.

Çalışmamızda ölçeğin faktör analizi de yapılmıştır. Ölçeğin tek faktörlü olduğu görülmüştür. Ayrıca faktör analizinin sonucuna göre tek faktör tatmin edici şekilde varyansın %31'ni (ilk yedi sorusu toplam varyansın %61.1'ni) açıklamaktadır. Çalışmamız ile benzer şekilde ölçeğin tek faktörlü bulunduğu, ölçeğin İspanyolca'ya çevrildiği çalışmada tek faktörün varyansın %25.9'unu açıkladığı bulunmuş (97). Ölçek, Mayer ve ark tarafından yapılan çalışmada dört faktör, Kregel ve ark tarafından ölçeğin çevrildiği çalışmada dört faktör, ölçeğin Fransizca'ya çevrildiği çalışmada beş faktörlü olarak bulunmuştur (8, 93, 97, 98).

Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri hastaların bir kısmının tedavi alıyor olmasıydı. Bu durum çalışmamızın üçüncü basamak tedavi merkezinde yürütülmüş olmasından kaynaklanmıştır. FMS hastalarının çoğu önceden tanı almış ve tedavileri başlanmış olan hastalardı. Kronik spinal ağrılı hastaların %53'ü düzenli olmasa da ilaç kullanıyordu, 12'sinin de fizik tedavi görmelerine rağmen şikayetleri devam etmekteydi. Hastaların tedavi alıyor olması SSÖ'ye verdikleri cevapları etkilemiş olabilir. Özellikle ağrıyı sorgulayan sorulara daha düşük şiddette cevap vermiş olmalarına neden olmuş olabilir. Hastalar tedavi almıyor olsalardı hasta grubunun ortalama SSÖ puanları daha yüksek ve ölçeğin duyarlılığı daha yüksek bulunabilirdi. Bizler ölçeği uyguladığımız sürelerde hastaların mevcut tedavilerinde değişiklik yapmayarak bu kısıtlılığı azaltmaya çalıştık. Zaten hastalar da tedavi almalarına rağmen temel klinik bulguları sergilemeye devam eden hastalardı. Fakat tedavi almalarına rağmen hasta grubun puanları ölçeğin geliştirildiği ve çevrildiği diğer çalışmalarla benzer olarak hesaplandı (8, 93).

Araştırmamızın kuvvetli yönleri, örneklem sayısının fazla olması ve test-tekrar testin tüm katılımcılara uygulanmasıdır. Mayer ve ark test-tekrar testi 149 sağlıklı gönüllüye uygulamıştır (8). Kregel ve ark. yaptıkları çalışmada ise test-tekrar test 36 kronik ağrılı kişiye yapılmıştır (93). Ölçeğin İspanyolca'ya çevrildiği çalışmada 45, Fransızca'ya çevrildiği çalışmada ise 80 kişiye test-tekrar test uygulanmıştır (97, 98).

Test-tekrar test uygulaması arasındaki sürenin çalışmamızda iki hafta olması katılımcıların soruları verdikleri cevapları hatırlama ihtimallerini azaltmıştır. Bu durum da çalışmamızın artıları içindedir. Kregel ve ark. da benzer düşünce ile test-tekrar test arasındaki süreyi üç hafta olarak belirlemişlerdir (93).

Çalışmamızda SSÖ'nün B bölümü de İngilizce'den Türkçe'ye çevrilmiştir. Fakat B bölümünde toplanan veriler değerlendirilmeye alınmamıştır. Daha önceden SSS tanısı alıp almadığını ve tanı aldığı zamanı sorgulayan bu kısmın SSÖ puanlarına bir katkısı bulunmamaktaydı. Ayrıca hastanelerde tanı kodlarının bazen nihayi tanıdan farklılık gösterebilmesi ve hastaların ek tanılarını, bunların sürelerini doğru hatırlayıp hatırlamadıkları

tartışılabir bir durumdur. Fakat klinik uygulamada B bölümünde hastaların birkaç tanı varlığını ifade etmeleri, SSÖ'nün A bölümünde alınan puanları destekleyerek SS lehine ihtimalleri güçlendirebilir.

Ölçeğin iç tutarlılığını değerlendirmek için yapılan düzeltilmiş madde-toplam korelasyonu sonuçlarına göre yirmi dördüncü maddenin r değerinin en düşük olduğu ve ortalamanın altında kaldığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak; "Çocukluğumda travma geçirdim" cümlesinin, kültürler arasında "travma" kelimesinin farklı olarak anlaşılması nedeniyle Türk toplumunda doğru veya tam olarak anlaşılmadığını düşünmekteyiz. Katılımcıların çoğu travma sözcüğünü sadece fiziki bir olay (trafik kazası, bir yerden düşme vs) olarak algılamış, çocukluk çağında yaşanan ruhsal travmaları (sözel şiddet, dayak, duygusal ve cinsel istismar gibi) dikkate almamışlardır. Katılımcıların bazıları tahminen kültürel nedenlerle ruhsal travmaları açıklamaktan çekinmiş oldukları izlenimini yaratmıştır. Tüm bunlardan dolayı yirmi dördüncü sorunun Türk toplumuna uyarlanması konusunda eksikler yaşanmıştır. Dolayısıyla gelecekte anketin uygulanacağı diğer çalışmalarda bu sorunun hastalara ayrıntılı olarak ifade edilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak; Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe versiyonu orijinal versiyonu ile eş değer sonuçlar sergilemiştir. Ölçek yüksek iç tutarlılık, hasta ve sağlıklı kişiler arasında iyi ayırt edebilme gücü ve mükemmel test-tekrar test güvenilirliği göstermiştir. Aynı zamanda yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğinden dolayı Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe versiyonu Türk toplumunda kronik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda santral sensitizasyon varlığını taramak amacıyla geçerli bir yöntem olarak kullanılabilir.

SONUÇLAR

Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yaptığımız çalışmamızın sonunda;

1. Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin Cronbach alfa katsayısı 0.92 olarak bulundu.
2. Ölçeğin test-tekrar test güvenilirliği için kullanılan ICC değeri 0.93 bulundu.
3. Ölçeği geçerliliği, en yüksek skorları alan FMS grubu, biraz daha düşük puan alan kronik bel, boyun ve sırt ağrılı grup ve en düşük puanları alan sağlıklı bireylerin oluşturduğu 3 gruptan elde edilen veriler ile doğrulandı.
4. Ölçeğin duyarlılığı %87, özgüllüğü %90 olarak bulundu.
5. Faktör analizi sonunda ölçeğin tek faktörlü olduğu belirlendi.
6. Elde ettiğimiz veriler göstermektedir ki; Santral Sensitizasyon Ölçeği güvenilir bir testtir, kolay uygulanabilir ve kronik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda santral sensitizasyon varlığını gösterebilme duyarlılığı yüksektir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, ülkemizde kronik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda santral sensitizasyon varlığını araştırmak ve bu bağlamda klinik uygulamalarda kullanımını kolaylaştırmak için Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunu oluşturarak geçerlik ve güvenilirliğini ortaya koymaktı. Çalışmaya American College of Rheumatology 2010 tanı kriterlerine göre tanı almış 100 Fibromiyalji sendromlu hasta (94 kadın, 6 erkek), 100 mekanik karakterde kronik bel, boyun ve sırt ağrılı hasta (90 kadın, 10 erkek) ve 100 sağlıklı gönüllü (92 kadın, 8 erkek) alındı. Santral Sensitizasyon Ölçeği'ni geliştiren kişiden izin alındı ve ölçeğin Türkçe diline uyarlama çalışmaları yapıldı. Tüm katılımcıların demografik bilgileri kaydedildi. Santral Sensitizasyon Ölçeği'nin test-tekrar test güvenilirliği, katılımcıların tümüne ilk uygulamadan iki hafta sonra uygulandı. Ölçeğin iç tutarlılığı (Cronbach alfa) 0.92, intraclass correlation coefficient katsayısı 0.93 olarak yüksek bulundu. Ölçeğin uygulandığı üç grup içinde beklenildiği gibi FMS hastaları en yüksek puanı alırken, sağlıklı gruptaki kişilerin puanları en düşüktü. Yapılan faktör analizi sonucunda ölçeğin tek faktörlü olduğu ve tek faktörün toplam varyansın %31'ni açıkladığı belirlendi. Kesme puanı 40 olan ölçeğin duyarlılığı %87, özgüllüğü %90 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe versiyonu yüksek iç tutarlılık ve test-tekrar test güvenilirliği aynı zamanda yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğinden kronik ağrı şikayeti ile başvuran hastalarda santral sensitizasyon varlığını taramak amacıyla geçerli bir yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: geçerlilik, güvenilirlik, santral sensitizasyon, santral sensitizasyon ölçeği

.

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE TURKISH VERSION OF THE CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY IN TURKISH

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the presence of central sensitation in patients with chronic pain and in this context to construct the Turkish version of Central Sensitization Inventory for its use in clinical settings. Also it was aimed to evaluate the validity and reliability of the test. One hundred fibromialgia patients diagnosed according to 2010 American College of Rheumatology criteria (94 female, 6 male), 100 patients with chronic and mechanic low back, back and cervical pain due to organic reasons (90 female, 10 male) and 100 healty controls (92 female, 8 male) were included in the study. A permission was taken from the inventor of the Central Sensitization Inventory and Turkish translation efforts were started. Demographic characterisctics of all study participitans were asked and noted. The test-retest reliability of Central Sensitization Inventory was determined by reapplying the to all participants 2 weeks after the first application. The internal consistency (Cronbach alpha) was found to be 0.92 and intraclass correlation coefficient to be 0.93. Fibromialgia patients had the highest mean scores as expected while healty controls had the lowest. The inventory was a one factor measure and this one factor explained the 30.1% of total variance according to the factor analysis performed. The cut off score of 40 had 87% sensitivity and 90% specificity. In conclusion Turkish version of Central Sensitization Inventory can be used as a screening to elucidate central sensitization among patients with chronic, pain with its high internal consistency, test-retest reliability, sensitivity and specificity.

Key words: reliability, validity, central sensitization, central sensitization inventory

KAYNAKLAR

1. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008;137(3):473-7.

2. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. 3rd ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2001:17-25.

3. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(2).

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

5. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. Pain Manag Nurs 2011;12(1):15-24.

6. Kuner R. Central mechanisms of pathological pain. Nat Med 2010;16(11):1258-66.

7. Yunus M. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. J Indian Rheum Assoc 2000;8(1):27-33.

8. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. Pain Pract 2012;12(4):276-85.

9. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain, IASP Task Force on Taxonomy. Seattle, WA: International Association for the Study of Pain Press 1994:210.

10. Esener Z. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık,1997:610-1.

11. Raj PP. Ağrı taksonomisi. İstanbul: Alemdar Ofset, 2000:12-8.

12. Bloklar KZS. Klinik Anestezi. 2. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık, 1997:403-28.

13. Kegerreis S. Mechanisms And Management Of Pain For The Physical Therapist. J Orthop Sports Phys Ther 2010;40(10):668-9.

14. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, Fuchs PN, Turk DC. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. Psychol Bull 2007;133(4):581.

15. Kamper SJ, Apeldoorn A, Chiarotto A, Smeets R, Ostelo R, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;350:h444.

16. Erdine S. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul: Gizben Matbaacılık, 2003:1-62.

17. Benjamin W. Pain Mechanisms: Anatomy, physiology and neurochemistry. Pract Manag Pain 2000;3:117-45.

18. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. Adnan Menderes Univ Tıp Fak Derg 2002; 3(2) : 37-48

19. Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Yegül İ (Editör). Ağrı ve tedavisi. İzmir: Yapım Matbaacılık; 1993:1-17.

20. Yücel A. Hasta kontrollü analjezi: Patient-controlled analgesia: PCA. Ufuk Reklamcilik & Matbaacilik; 1997.

21. Berker E. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005;51(1).

22. Kutsal Y, Varlı K, Çeliker R, Özer S, Orer H, Aypar Ü, et al. Ağrıya multidisipliner yaklaşım. Hacettepe Med J 2005;36(2):111-28.

23. Heavner JE, Willis W. Pain pathways: Anatomy and physiology. Pract Manag Pain 2000;3:107-45.

24. Defrin R, Ohry A, Blumen N, Urca G. Sensory determinants of thermal pain. Brain 2002;125(3):501-10.

25. Casey KL. Pain and central nervous system disease: the central pain syndromes: Raven Press (ID); 1991.

26. Cesare P, McNaughton P. Peripheral pain mechanisms. Curr. Opin. Neurobiol 1997;7(4):493-9.

27. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, et al. Sensitization of TRPV1 by EP 1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. Mol Pain 2005;1(1):1.

28. Melzack R. Gate control theory: On the evolution of pain concepts. Pain forum; 1996:5(2):128-38.

29. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Erdine S (Editör). Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. Baskı; 2003.

30. Aley K, McCarter G, Levine JD. Nitric oxide signaling in pain and nociceptor sensitization in the rat. J Neurosci 1998;18(17):7008-14.

31. Woolf C, Thompson S, King A. Prolonged primary afferent induced alterations in dorsal horn neurones, an intracellular analysis in vivo and in vitro. J Physiol 1987;83(3):255-66.

32. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. Semin Arthritis Rheum 2007;36(6):339-56.

33. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain 2011;152(3):2-15.

34. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Semin Arthritis Rheum 2008;37(6):339-352 .

35. B Yunus M. Editorial Review (Thematic Issue: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology). Curr Rheumatol Rev 2015;11(2):70-85.

36. Russell I. Neurotransmitters, cytokines, hormones, and the immune system in chronic nonneuropathic pain. Fibromyalgia and Other Central Pain Syndromes. Philadelphia: Lippincott Williams & WIlkins. 2005:63-79.

37. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. Neurosci Biobehav Rev 2000;24(1):125-32.

38. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. Arthritis Rheum 2005;52(8):2495-505.

39. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Clin Rheumatol 2007;26(4):465-73.

40. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2(2):90-8.

41. Austin PJ, Moalem-Taylor G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. J Neuroimmunol 2010;229(1):26-50.

42. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum 2002;46(5):1333-43.

43. Ji R-R, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? Pain 2013;154:10-28.

44. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. J Pain 2009;10(9):895-926.

45. Zubieta J-K, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects μ-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. Science 2003;299(5610):1240-3.

46. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004;50(3):944-52.

47. Buskila D, Neumann L, Press J. Genetic factors in neuromuscular pain. Cns Spectr 2005;10(4):281-4.

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

49. Winfield JB. Psychological determinants of fibromyalgia and related syndromes. Curr Rev Pain 2000;4(4):276-86.

50. Gracely RH, Geisser M, Giesecke T, Grant M, Petzke F, Williams D, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 2004;127(4):835-43.

51. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? Muscle Nerve 1999;22(6):678-95.

52. Yunus M, Kalyan-Raman U, Masi AT, Aldag J. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1989;16(1):97-101.

53. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. J Rheumatol 2004;31(4):695-700.

54. Middleton GD, Mcfarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1994;37(8):1181-8.

55. Chiu Y, Silman A, Macfarlane G, Ray D, Gupta A, Dickens C, et al. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. Pain 2005;115(3):316-21.

56. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Semin Arthritis Rheum 1981;11(1):151-71.

57. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001;134(9 Pt2):868-81.

58. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experiences. Arthritis Rheum 1999;42(7):1397-404.

59. Bradley LA. Psychiatric comorbidity in fibromyalgia. Curr Pain Head Rep 2005;9(2):79-86.

60. Ali G. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2008:54(1); 4-11.

61. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. CNS Spectr 2008;13(5):12-7.

62. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990;33(2):160-72.

63. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Semin Arthritis Rheum 2008;37(6):353-65.

64. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. Best practice & research Clin Rheumatol 2007;21(3):403-25.

65. White KP, Harth M. Classification, epidemiology, and natural history of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep 2001;5(4):320-9.

66. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia—a different type of pain needing a different type of treatment. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2(7):364-72.

67. Cosci F, Pennato T, Bernini O, Berrocal C. Psychological well-being, negative affectivity, and functional impairment in fibromyalgia. Psychother Psychosom 2011;80(4):256-8.

68. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: A study of 8,186 patients over thirty-five years. Arthritis Care Res 2011;63(1):94-101.

69. McCarthy J. Myalgias and Myopathies: Fibromyalgia. FP Essentials 2016;440:11-5.

70. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010;62(5):600-10.

71. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia–a review. Joint Bone Spine 2008;75(3):273-9.

72. Martínez-Lavin M, López S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. Semin Arthritis Rheum 2003;32(6):407-11.

73. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett R, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. J Rheumatol 1997;24(6):1171-8.

74. Casanueva-Fernández B, Llorca J, i Rubió JB, Rodero-Fernández B, González-Gay MA. Efficacy of a multidisciplinary treatment program in patients with severe fibromyalgia. Rheumatol Int 2012;32(8):2497-502.

75. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. JAMA 2014;311(15):1547-55.

76. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action J. Psychiatry Neurosci 2001;26(1):21.

77. Wolfe F, Cathey M, Hawley D. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. Scand J Rheumatol 1994;23(5):255-9.

78. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. Ann Pharmacother 2003;37(11):1561-5.

79. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ 1995;311(7012):1047-52.

80. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003;114(7):537-45.

81. Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. Pain 2000;85(3):483-91.

82. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. Anesth Analg. 2003;97(6):1730-9.

83. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. Am J Med 1998;104(3):227-31.

84. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults. Sports Med 2002;32(12):741-60.

85. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. The Cochrane Library 2007.

86. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. Arch Intern Med 2007;167(20):2192-200.

87. Neblett R, Hartzell MM, Cohen H, Mayer TG, Williams M, Choi Y, et al. Ability of the central sensitization inventory to identify central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. Clin J Pain 2015;31(4):323-32.

88. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine 2000;25(24):3186-91.

89. Ercan İ, Kan İ. Ölçeklerde güvenirlik ve geçerlik. Uludağ Üniv Tıp Fak Derg 2004;30(3):211-6.

90. Winkelstein BA. Mechanisms of central sensitization, neuroimmunology & injury biomechanics in persistent pain: implications for musculoskeletal disorders. J Electromyogr Kinesiol 2004;14(1):87-93.

91. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. Curr Pain Headache Rep 2002;6(4):259-66.

92. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Peripheral and central sensitization in musculoskeletal pain disorders: an experimental approach. Curr Rheumatol Rep 2002;4(4):313-21.

93. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21(3):481-97.

94. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. J Pain 2011;12(4):436-43.

95. Kregel J, Vuijk PJ, Descheemaeker F, Keizer D, van der Noord R, Nijs J, et al. The Dutch Central Sensitization Inventory (CSI): factor analysis, discriminative power, and test-retest reliability. Clin J Pain 2016;32(7):624-30.

96. Bid Dibyendunarayan D, Soni Neela C, Rathod Priyanshu V, Ramalingam A. Thangamani. Content Validity and Test-Retest Reliability of the Gujarati Version of the Central Sensitization Inventory. Natl J Integr Res Med 2016;7(5):18-24.

97. Keszei AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. J Psychosom Res 2010;68(4):319-23.

98. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. Springer Plus 2016;5(1):1837.

99. Pitance L, Piraux E, Lannoy B, Meeus M, Berquin A, Eeckhout C, et al. Cross cultural adaptation, reliability and validity of the French version of the central sensitization inventory. Man Ther 2016;25:83-4.

EKLER

Ek-1

Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri

1) **Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):**

Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması(0-19 arasında)

Sağ çene	Sağ üst kol	Sağ kalça	Sağ bacak	Karın
Sol çene	Sol üst kol	Sol kalça	Sol bacak	Sırt
Sağ omuz	Sağ ön kol	Sağ uyluk	Boyun	Bel
Sol omuz	Sol ön kol	Sol uyluk	Göğüs	

2) **Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):**
   a) Yorgunluk
   b) Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
   c) Dinlenmeden uyanma

A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması

0 hiç sorun olmadı
1 hafif derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı
2 orta önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede
3 ciddi yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

B) Sahip olunan somatik semptomların* puanlanması

0 hiç semptom yok
1 birkaç semptom var
2 semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut
3 semptomların çoğu mevcut

***Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tad almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker

Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru: Yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik yakınma skoruyla toplamı.
[A + B (a+b+c)] (0-12 arasında puanlama)

Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:

1) Yaygın ağrı indeksi (WPI) $\geq$ 7 ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru $\geq$5 veya WPI = 3-6 ve SSS skoru $\geq$ 9
2) Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
3) Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı.

Ek-2

TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

	PROTOKOL KODU	TÜTF-BAEK 2016/78	
	PROTOKOL ADI	Santral Sensitizasyon Ölçeğinin Türkçe Geçerlilik ve Güvenilirliliği	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Murat BİRTANE	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 05/35** **Tarih:23.03.2016**
	Fakültemiz Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Murat BİRTANE'nin sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr.Ela DÜZCE'nin tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Başkan Yardımcısı	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Salim DÖNMEZ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Muzaffer ESKİOCAK Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E☐ H☐	E☐ H☐	Mazeretli
Yrd. Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E☐ H☒	E☒ H☐	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Prof. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E☐ H☒	E☒ H☐	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. Rektörlüğü	E	E☐ H☐	E☐ H☐	İzinli

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU
Dekan a.
Dekan Yrd.

Ek-3

From: RandyNeblett@pridedallas.com
To: mbirtane@hotmail.com
Subject: CSI translation
Date: Tue, 15 Sep 2015 14:44:51 +0000

Hello, Dr. Murat Birtane,

It is not necessary for you to request permission to translate the CSI. I have attached our first 3 CSI publications and the most recent version of the test (in Word and pdf form) for your convenience. We have submitted a fourth article with proposed severity levels, and are waiting on feedback from reviewers. If you get back to me in a month or two, I will share that paper with you (if it's accepted).

Let me know if you have any questions, and thanks for your interest in the CSI.

Randy Neblett

Ek-4

CENTRAL SENSITIZATION INVENTORY: PART A

Name: _____ Date: _____

Please circle the best response to the right of each statement.

1	I feel tired and unrefreshed when I wake from sleeping.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
2	My muscles feel stiff and achy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
3	I have anxiety attacks.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
4	I grind or clench my teeth.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
5	I have problems with diarrhea and/or constipation.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
6	I need help in performing my daily activities.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
7	I am sensitive to bright lights.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
8	I get tired very easily when I am physically active.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
9	I feel pain all over my body.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
10	I have headaches.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
11	I feel discomfort in my bladder and/or burning when I urinate.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
12	I do not sleep well.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
13	I have difficulty concentrating.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
14	I have skin problems such as dryness, itchiness, or rashes.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
15	Stress makes my physical symptoms get worse.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
16	I feel sad or depressed.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
17	I have low energy.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
18	I have muscle tension in my neck and shoulders.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
19	I have pain in my jaw.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
20	Certain smells, such as perfumes, make me feel dizzy and nauseated.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
21	I have to urinate frequently.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
22	My legs feel uncomfortable and restless when I am trying to go to sleep at night.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
23	I have difficulty remembering things.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
24	I suffered trauma as a child.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
25	I have pain in my pelvic area.	Never	Rarely	Sometimes	Often	Always
					Total=	

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			

Ek-5

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

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ BÖLÜM B

Daha önce bir doktor tarafından aşağıdaki hastalıklardan birinin tanısını aldınız mı?

Her tanı için sağdaki kutucuğu işaretleyin ve tanı yılını yazınız.

		Evet	Hayır	Tanı yılı
1	Huzursuz Bacak Sendromu			
2	Kronik Yorgunluk sendromu			
3	Fibromiyalji sendromu			
4	Temporomandibuler Eklem Bozukluğu			
5	Migren / Gerilim tipi başağrısı			
6	İritabl Barsak sendromu			
7	Multipl kimyasal duyarlılığı			
8	Boyun kamçı travması			
9	Anksiyete / panik atak			
10	Depresyon			

Ek-6

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU[1]

Bu form, yürütülmesi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun … tarih ve … sayılı kararı ile onaylanan bilimsel bir araştırma konusunda sizi bilgilendirmek ve gönüllü katılımınızı sağlamak amacıyla düzenlenmiştir.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılmaya gönüllü olduğunuzda, sağlığınızın ve gönüllü olarak haklarınızın korunması ile gizliliğin sağlanması araştırmacıların ödevidir.

Araştırma, yalnızca uygun bilimsel eğitim ve niteliklere sahip araştırmacılar tarafından yürütülecektir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün.

Açık olmayan bir bölüm varsa, daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırma başladıktan sonra sorularınız olursa istediğiniz zaman bize başvurabilirsiniz.

Katılacağınız araştırma ile ilgili bilgiler aşağıdadır:

1. **Araştırmanın bilimsel adı:** Santral sensitizasyon ölçeğinin güvenilirlik ve geçerliliği
2. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Yaygın ve uzun süren ağrının araştırıldığı anket.
3. **Sorumlu Araştırmacının adı, unvanı ve görev yeri**: Prof. Dr. Murat BİRTANE, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
4. **Araştırmanın konusu ve niteliği (ilaç, klinik, laboratuvar, epidemiyolojik - tez çalışması vb….):** Uzmanlık tezi
5. **Araştırmanın amacı:** Ağrı nedeniyle hekime başvuran hastada, ağrının ne kadarının organik patolojiden ne kadarının da santral sensitizasyondan kaynaklandığını tespit etmek oldukça zordur. Doğru tedaviyi verebilmek için bu ayrımın mutlaka yapılması gerekmektedir. İşte yapacağımız bu çalışma sayesinde bir hastada ağrının santral sensitizasyona bağlı ortaya çıkıp çıkmadığını anlamamızı kolaylaştıracak olan Santral Sensitizasyon Envanterini Türk hekimlerinin kullanımına sunmuş olacağız. Bu araştırma sonucu elde edeceğimiz bilgiler ile hastalarımıza daha iyi ve tanı açısından daha isabetli bir sağlık hizmeti vereceğiz.
6. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi**: 01/04/2016- 8 ay
7. **Araştırmaya katılan gönüllü sayısı:** 300
8. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalı polikliniklerinde takip edilen fibromiyalji hastası veya nedeni belli olan boyun, sırt veya bel ağrısı olması

[1] Formun her sayfasının altı, gönüllü (gerekirse vasisi-yasal temsilcisi ve tanık) tarafından imzalanacaktır.

9. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Anket doldurulacak
10. **Uygulama sırasında karşılaşabileceğiniz riskler, rahatsızlıklar ve olası yan etkiler:** Herhangi bir risk söz konusu değildir**.**
11. **Gönüllü için araştırmadan beklenen yarar:** Bu çalışma ağrınızın santral sensitizasyona bağlı ortaya çıkıp çıkmadığını anlamamızı sağlayacak. . Bu araştırma sonucu elde edeceğimiz bilgiler ile size daha iyi ve tanı açısından daha isabetli bir sağlık hizmeti vereceğiz. Ayrıca hastalığınızın genel bir çerçevesini çizerek fizik tedavi ve rehabilitasyonunuzu buna göre yönlendirebileceğiz.
12. **Araştırma yöntemine alternatif olan tedavi ve girişimler: -**
13. **Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile araştırmaya katılan bir gönüllü olarak diğer hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.** Araş. Gör. Dr. Ela DÜZCE, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 284 235 76 41 – 2736 ve 0534 922 5711
14. **Araştırma bütçesi kimin tarafından karşılanıyor?** Araştırmacının kendisi
15. **(Varsa) Sigortalamaya ilişkin bilgiler: -**
16. **Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Bilgiler dosyalandıktan sonra T.Ü.T.F FTR Anabilim Dalı arşivinde kilit altında tutulacaktır.

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA OLURU

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun tamamının imzalı bir kopyası bana verildi.

Gönüllünün; (bu bölüm gönüllünün kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (bu bölüm veli/vasinin kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Gerekli durumlar için; (bu bölüm görüşme tanığının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Görüşme Tanığının Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (bu bölüm araştırmacının kendi el yazısı ile doldurulacaktır)

Adı- Soyadı, Ünvanı:

İmzası:

Tarih: