



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**POST-COVID HASTALARDA AĞRILARDA NÖROPATİK AĞRI
SIKLIĞI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Emine Burcu ÇOMRUK

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Raikan BÜYÜKAVCI**

Malatya 2022



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**POST-COVID HASTALARDA AĞRILARDA NÖROPATİK AĞRI
SIKLIĞI**

Tıpta Uzmanlık Tezi

**Dr. Emine Burcu ÇOMRUK
ORCID ID: 0000-0003-0940-2084**

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Raikan BÜYÜKAVCI**

Malatya 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. COVID-19 Pandemisi	3
2.1.1. Etyolojik Ajan: SARS-CoV-2 Koronavirüs	3
2.1.2. COVID -19 Semptomlar, Klinik ve Prognoz	4
2.1.3. COVID -19 Tedavi	7
2.1.4. Aşı.....	9
2.2. Nöropatik Ağrı	10
2.2.1. Nöropatik Ağrı Patogenezi	13
2.2.2. Nöropatik Ağrı Tanısı.....	15
2.2.3. Nöropatik Ağrıda Tedavi.....	22
2.3. COVID-19 Ve Nöropatik Ağrı.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Ölçekler ve Formlar	30
3.1.1. Tez Veri Toplama Formu	30
3.1.2. Vizüel Ağrı Skalası (VAS).....	30
3.1.3. Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA)	31
3.1.4. Pain- DETECT Nöropatik Ağrı Anketi (PDQ)	31
3.1.5. LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) skalası.....	31
3.2. İstatistiksel Olarak Değerlendirme.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58
EKLER.....	71

EK-1. Özgeçmiş	71
EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	72
EK-3. Onam Formu.....	73
EK-4. Tez Veri Toplama Formu (Demografik Bilgi Formu)	76
EK-5. VİZUEL ANALOG SKALA	78
EK-6. Genişletilmiş NORDİC Kas İskelet Sistemi Anketi.....	79
EK-7. Pain-DETECT Nöropatik Ağrı Anketi.....	80
EK-8. Lanss Ağrı Skalası.....	82



TEŞEKKÜR

Başta tezimin yazımında, değerlendirmesinde ve de meslek hayatımda bilgi ve tecrübeleri ile bana ışık tutan ve beni yönlendiren, çok değerli danışman hocam Doç. Dr. Raikan BÜYÜKAVCI'ya, ihtisasım süresince mesleki tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, beni gelecekte söz sahibi bilgilerle aydınlatan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Yüksel ERSOY, Prof. Dr. Zuhal ALTAY, Doç. Dr. Semra AKTÜRK ve Doç. Dr. Tülay Yıldırım'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan keyif aldığım, dostluk ve uyum içinde çalıştığımız değerli asistan doktor arkadaşlarım; Dr. Fatma Eren, Dr. Hakan Apaydın, Dr. Hüseyin Çolak, Dr. Ayşe Öz, Dr. Tutku Eroğlu, Dr. Hatice Kübra Yıldırım, Dr. Ali Recai İsmailoğlu, Dr. Könül Abdullayeva, Dr. Meral Kırmızı Bingöl, Dr. Bülent Alyanak, Dr. Mekiye Kasan'a, ayrıca hemşire, fizyoterapist, fizyoterapi teknisyeni, sekreter ve personel arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, destekleriyle her zaman yanımda olan aileme ve varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Post-Covid-19 Hastalarda Ağrılarda Nöropatik Ağrı Sıklığı

Amaç: Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrıdır. COVID-19 enfeksiyonu ise merkezi ve periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilen yaygın bir patolojidir. COVID-19 hastalığı geçirenlerde uzun dönemde ağrı ve özellikle nöropatik ağrının sıklığını araştıran çalışmalar henüz yapılmamıştır. Biz bu çalışmada COVID-19 geçirmiş hastalarda post-Covid dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 18-90 yaş aralığında COVID-19 hastalığı geçiren (pozitif PCR test sonucu olan) hastalar dahil edildi. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri kaydedildi. Geçirdiği COVID-19 hastalık şiddeti (semptomların varlığı ve süresi, tedavi şekli ve süresi, hastane veya yoğun bakım yatışı olup olmadığı vs.) hastanın kendisine sorularak kaydedildi. Aktif hastalık döneminde var olan kan ve radyolojik tetkikleri sağlık kayıt sistemlerinden alındı. Hastaların COVID-19 hastalığının aktif döneminde, son 1 ay içinde ve son 1 haftadaki ağrısı VAS skoru ile sorgulandı. Hastaların kas iskelet sistemi ağrılarını sorgulamak amacıyla “Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA)” kullanıldı. Ayrıca ağrılarının nöropatik komponentini araştırmak amacıyla LANSS(Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) nöropatik ağrı anketi ve Pain-DETECT(PDQ) nöropatik ağrı anketi kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 119’u (%56,9) kadın ve 90’ı (%43,1) erkek olmak üzere toplam 209 katılımcı dâhil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması 37,5±12,0 (min=19-maks=74) yıl, COVID-19 sonrası geçen süreleri ortalaması ise 5,76±2,95 (min=0,5-maks=12) ay olarak bulunmuştur. Hastaların 199’unda (%95,2) COVID-19 semptomları bulunmaktadır. Sadece 10 hasta (%4,8) asemptomatik olarak COVID-19 PCR pozitif saptanan hastalardır. En çok görülen COVID-19 semptomları ağrı (%77), halsizlik (%68,4) ve miyalji (%67,5) dir. Bunları sırasıyla baş ağrısı (%59,3), artralji (%56,0), koku-tat kaybı (%50,7), ateş (%38,3), öksürük (%36,4), nefes darlığı (%22), göğüs ağrısı (%17,2), ishal (%15,3), bulantı (%11,5), kusma (%7,2), cilt sorunları (%6,2), tromboemboli (%1,9), depresyon (%1,4) izlemektedir. LANSS skoruna göre hastaların 6’sında (%2,9) nöropatik ağrı var iken PDQ skoruna göre 12’sinde (%5,7) nöropatik ağrı vardır. COVID-19 sonrası nöropatik ağrı varlığı ile sosyodemografik özellikler, ek hastalık varlığı, tedavi alma durumu, tedavi şekli, labaratuvar parametreleri, akciğer grafi ve tomografisinde enfeksiyonla ilgili tutulum olup olmadığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05). İlave nörolojik bulguları olan (baş ağrısı, tromboemboli, koku tat kaybı ve depresyon) hastalar ile olmayanlar arasında PDQ ve LANSS skalasına göre nöropatik ağrı varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05). Çalışmamızda Genişletilmiş Nordic Kas İskelet sistemi anket verilerinin dağılımına bakıldığında, en çok ağrı yaşanan bölgelerin sırt (%20,1), bel (%15,3) ve diz (%11,5) bölgesi olduğu görülmektedir. PDQ’e göre nöropatik ağrısı olanların boyun

($p=0,012$), sırt ($p=0,017$), dirsek ($p=0,017$), el/el bileği ($p=0,002$), bel ($p<0,001$), diz ($p=0,001$) ve ayak/ayak bileği ($p=0,002$) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. LANSS'a göre ise nöropatik ağrısı olanların bel ($p<0,001$) ve diz ($p=0,021$) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası kas iskelet sistemi ağrılarının en sık sırt, bel ve dizde devam ettiğini, ayrıca değerlendirme parametrelerine bağlı olarak değişmekle birlikte post-COVID nöropatik ağrı sıklığının %2,9-5,7 arasında olduğunu saptadık. Post-COVID dönemde en sık semptomlar; yorgunluk ve kas ağrısı olarak tanımlanırken nöropatik ağrı sıklığı da azımsanamaz düzeydedir. COVID-19 ile ilişkili bilinen nörolojik semptomlarla birlikte post-COVID dönemde nöropatik ağrının etiyolojisini ve sıklığını araştıran çalışmalar faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik Ağrı; COVID-19; LANSS; PDQ.



ABSTRACT

Frequency of Neuropathic Pain in Pain in Post-Covid-19 Patients

Objective: Pain is a sensory, affective and unpleasant sensation originating from any part of the body, associated with actual or potential tissue damage, related to the patient's past experiences. Neuropathic pain is pain associated with injury, dysfunction, or change in excitability of a part of the peripheral or central nervous system. COVID-19 is a common pathology that can affect various organs, including the central and peripheral nervous system, and may present with pain in certain parts of the body. In our country, studies investigating the pain areas caused by COVID-19 disease in the body and the frequency of neuropathic pain have not yet been conducted. In this study, we aimed to determine the frequency of neuropathic pain in ongoing pain in the post-COVID period in patients who had COVID-19.

Methods: Patients between the ages of 18-90 who had covid-19 disease (positive PCR test result) were included in the study. The study was planned as a prospective observational study. Demographic data of the patients included in the study were recorded. The severity of the COVID-19 disease (presence and duration of symptoms, duration and number of treatment, whether there was any infection-related finding in Thorax CT, whether there was hospital or intensive care admission) was recorded by asking the patient himself. The blood and radiological examinations available during the active disease period were obtained from the health registry systems. Pain in the active period of the COVID-19 disease, in the last 1 month, and in the last 1 week was questioned with the VAS score. The "Extended Nordic Musculoskeletal System Questionnaire (GNKISA)" was used to question musculoskeletal pain in patients who have had COVID-19 disease. The LANSS(Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) neuropathic pain questionnaire and the Pain-DETECT(PDQ) neuropathic pain questionnaire were used to investigate the neuropathic component of pain in the musculoskeletal system.

Results: A total of 209 participants, 119 (56.9%) female and 90 (43.1%) male, were included in the study. The mean age of the participants was 37.5 ± 12.0 (min=19-max=74) years. 73 (34.9%) of the patients participating in the study had additional disease. The mean duration of the patients after COVID-19 was found to be 5.76 ± 2.95 (min=0.5-max=12) months. 199 (95.2%) of the patients have symptoms of COVID-19. Only 10 patients (4.8%) were asymptomatic patients who were found to be positive for COVID-19 PCR. The most common COVID-19 symptoms were pain (77%), fatigue (68.4%) and myalgia (67.5%). These are respectively headache (59.3%), arthralgia (56.0%), anosmia-ageusia (50.7%), fever (38.3%), cough (36.4%), shortness of breath (% 22), chest pain (17.2%), diarrhea (15.3%), nausea (11.5%), vomiting (7.2%), skin problems (6.2%), thromboembolism (1%) 9), depression (1.4%). According to the LANSS score, 6 (2.9%) of the patients have neuropathic pain, while according to the PDQ score, 12 (5.7%) of the patients have neuropathic pain. Although it varies

depending on the evaluation parameters, the frequency of post-COVID-19 neuropathic pain was found to be between 2.9-5.7% in our patient group. There was no significant difference between the presence of neuropathic pain after COVID-19 and sociodemographic characteristics, presence of additional disease, treatment status, treatment type, blood values, chest X-ray and CT, whether there is infection-related involvement or not. In our study, headache (59.3%), anosmia-ageusia (50.7%), thromboembolism (1.9%), and depression (1.4%) were found after COVID-19 infection. There was no significant difference between the presence of headache, thromboembolism, anosmia-ageusia, and depression in terms of the presence of neuropathic pain according to the PDQ and LANSS scales. When we look at the distribution of the Extended Nordic Musculoskeletal System questionnaire data in our study, it is seen that the most painful regions in our study were the back (20.1%), lumbal (15.3%) and knee (11.5%). According to PDQ, the rate of having problems in the neck ($p=0,012$), back ($p=0,017$), elbow ($p=0,017$), hand/wrist ($p=0,002$), lumbal ($p<0,001$), knee ($p=0,001$) and foot/ankle ($p=0,002$) regions was found to be significantly higher in those with neuropathic pain. According to LANSS, the rate of having problems in the lumbal ($p<0,001$) and knee ($p=0,012$) regions of those with neuropathic pain was found to be significantly higher.

Conclusion: In our study, we aimed to determine the frequency of neuropathic pain in ongoing pain in the Post-COVID period in patients with COVID-19 infection. According to our results, we found that musculoskeletal pain most frequently persisted in the back, lumbal and knees after COVID-19 infection. In addition, although it varies depending on the evaluation parameters, the frequency of post-COVID neuropathic pain was found to be between 2.9-5.7% in our patient group. The most common symptoms in the post-COVID period; While it is defined as fatigue and muscle pain, the frequency of neuropathic pain is also at a significant level. Studies investigating the etiology and frequency of neuropathic pain in the post-COVID period associated with COVID-19 along with known neurological symptoms will be beneficial.

Key words: Neuropathic pain; COVID-19; LANSS; PDQ.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AC	: Akciğer
ACE-2	: Anjiotensin Converting Enzim-2
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
Ark.	: Arkadaşları
ARDS	: Akut Respiratuar Distres Sendromu
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Cm	: Santimetre
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptit
COVID-19	: Coronavirus Disease-19 (Koronavirüs Hastalığı-19)
CP	: Convelesan Plazma
CQ	: Klorokin
EMG	: Elektromiyografi
FDA	: U.S. Food and Drug Administration
GABA	: Gamaaminobütirik Asit
HCQ	: Hidroksiklorokin
HTLV-1	: Human T-Lenfotropik Virüs Tip 1
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği
IL-6	: İnterlökin-6
JAK	: Janus kinaz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testi
LANSS	: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Scales (Nöropatik Semptom ve Bulgular Skalası)
LEP	: Lazerle Uyandırılmış Potansiyeller
LPV/r	: Lopinavir/Ritonavir
mAb	: Monoklonal Antikor
mRNA	: Mesajcı RNA
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NA	: Nöropatik Ağrı

NMDA	: Nmetil-D-aspartat (NMDA)
NO	: Nitrik Oksit
NRS	: Sayısal Değerlendirme Ölçeği
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDQ	: Pain-DETECT Skalası
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
QST	: Kantitatif Duyusal Test
REGN-COV2:	Casirivimab/Imdevimab
RCT	: Randomize Kontrollü Çalışmalar
SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome (Ciddi Akut Solunum Yetmezliği Sendromu)-Coronavirüs-2
SEP	: Somatosensory Evoked Potential (Duysal Uyarılmış Potansiyel)
SP	: Substans P
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TENS	: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
TRPV-1	: Transient Receptor Potential Vanilloid 1
VAS	: Visual Analogue Scale (Görsel Ağrı Skalası)
VEP	: Visual Evoked Potential (Görsel Uyarılmış Potansiyel)
VRS	: Sözel Değerlendirme Ölçeği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No.</u>	<u>Sayfa No.</u>
Şekil 2.1. Nöropatik ağrı revize edilmiş derecelendirme sistemi	12
Şekil 2.2. Nöropatik ağrı komponentleri	17



TABLolar DİZİNİ

Tablo No.	Sayfa No.
Tablo 2.1. Nöropatik ağrı sınıflandırması	13
Tablo 2.2. Nöropatik ağrıda semptom terminolojisi ve tanımlar	17
Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri	33
Tablo 4.2. Katılımcıların ek hastalık varlığı ve COVID-19 semptomları.....	34
Tablo 4.3. Katılımcıların aktif COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki tedavi durumları ..	34
Tablo 4.4. Katılımcıların aktif COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki kan değerleri ve radyolojik tetkikleri.....	35
Tablo 4.5. Katılımcıların VAS skorları.....	35
Tablo 4.6. Katılımcıların LANSS ve PDQ kategori sayı ve yüzdesi	36
Tablo 4.7. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin PDQ'e göre nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.8. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.9. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki klinik parametreler ile PDQ nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması	37
Tablo 4.10. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki klinik parametreler ile LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması	38
Tablo 4.11. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki laboratuvar ve radyolojik parametrelerin PDQ nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.12. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki laboratuvar ve radyolojik parametrelerin LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması	39
Tablo 4.13. Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler n (%)	40
Tablo 4.14. Bu vücut bölgesinde sorunuz oldu mu (Nordic A) (PDQ'e göre)	41
Tablo 4.15. Bu vücut bölgesinde sorunuz oldu mu (Nordic A) (LANSS'a göre)	41
Tablo 4.16. Son 1 ay süresince herhangi bir ağrınız oldu mu? (Nordic F)(PDQ'e göre)	42
Tablo 4.17. Son 1 ay süresince herhangi bir ağrınız oldu mu? (Nordic F) (LANSS'a göre)	42
Tablo 4.18. Ağrı ne sıklıkla oluyor (Nordic M) (PDQ'e göre).....	43

Tablo 4.19. Ağrı ne sıklıkla oluyor (Nordic M)(LANSS'a göre)	44
Tablo 4.20. Ağrınız tatil günleri (Nordic N) (PDQ'e göre)	45
Tablo 4.21. Ağrınız tatil günleri (Nordic N)(LANSS'a göre)	46
Tablo 4.22. Ağrı şiddeti nedir (Nordic O) (PDQ'e göre).....	47
Tablo 4.23. Ağrı şiddeti nedir (Nordic O) (LANSS'a göre)	47
Tablo 4.24. LANSS skoru, PDQ skorunun diğer parametreler ile ilişkisi	48
Tablo 4.25. Hastaların COVID-19 enfeksiyonu sonrası ağrı varlıklarının yaş, nöropatik ağrı ve radyolojik tetkik durumuna göre karşılaştırılması.....	48
Tablo 4.26. Katılımcıların santral sinir sistemi tutulumu olanlar ile olmayanların nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması (PDQ'e göre)	49
Tablo 4.27. Katılımcıların santral sinir sistemi tutulumu olanlar ile olmayanların nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması (LANSS'a göre).....	49

1. GİRİŞ

COVID-19 pandemisi, Aralık 2019'da yeni keşfedilen ve SARS-CoV-2 (orijinal olarak 2019 -nCoV olarak adlandırılan) olarak bilinen yeni tip bir koronavirüs tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığı olup Çin'in Wuhan şehriden tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığı insanlarda yeni hastalık yapması nedeniyle 'COVID-19' (İngilizce 'coronavirüs disease-2019') olarak adlandırdı (1). Yavaş yavaş tüm dünyaya yayılıp Mart 2020'den itibaren WHO tarafından pandemi olarak kabul edildi.

Yeni keşfedilen SARS-CoV-2 virüsü bir RNA virüsü olup insan vücuduna nüfuz etme yeteneğine sahiptir (2). Hastalık yüksek oranda bulaştırıcı olup mevcut bilgilere göre insandan insana bulaş öksürme ve hapsirme ile oluşan solunum partikülleri, yakın vücut teması ve değişik yüzeyler arası temas transferi ile olmaktadır. Mevcut bilgilere göre WHO hastalığın inkübasyon periyodunun 1-14 gün arasında olduğunu ifade etmektedir (1).

Çoğunlukla asemptomatik olsa da en sık görülen başlangıç semptomları birçok çalışmadan edinilen bilgiye göre ateş, kuru öksürük, halsizlik, yorgunluk, miyaljidir (3). Bunun yanı sıra nefes darlığı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve artralji de sık görülür (3,4). İştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar da sık görülür (4). Dahası hastalık %10 hastada solunum semptomları veya ateş görülmeden sadece gastrointestinal semptomlar ile prezente olabilir (5). COVID-19 artmış venöz tromboembolizme yol açan bir durum ile ilişkilendirilmiştir (6). Nörolojik semptomlar olarak (baş ağrısı, baş dönmesi ve bilinç değişikliğini içeren), iskemik ve hemorajik inme, kas hasarı, daha az sıklıkla ve daha az çalışmada da nöropatik ağrı gibi klinik durumlar bildirilmiştir (7).

İnsan koronavirüslerinin nöroinvazif olduğu, muhtemelen yayılma için aksonal taşıma kullandığı bilinmektedir ve ensefalit, anosmi, akut flask paralizi ve Guillan-Barré sendromu vakaları ile sık görülen nörolojik semptomlar ilişkilendirilmiştir (7).

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonunun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi ile ilgili bir ağrı olup hayat kalitesini ve hastanın ruh halini etkileyen bir ağrıdır.

Bundan yola çıkarak COVID-19 geçirmiş hastalarda Post-COVID dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. COVID-19 Pandemisi

Aralık 2019’da yeni keşfedilen ve SARS-CoV-2 (orijinal olarak 2019 –nCoV olarak adlandırılan) olarak bilinen yeni tip bir koronavirüs tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığı Çin’in Wuhan şehriden tüm dünyaya yayıldı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) hastalığı insanlarda yeni hastalık yapması nedeniyle ‘COVID-19’ (İngilizce ‘coronavirüs disease-2019’) olarak adlandırdı (1).

Yavaş yavaş tüm dünyaya yayılıp Mart 2020’den itibaren WHO tarafından pandemi olarak kabul edildi. 5 aralık itibariyle WHO tarafından dünya çapında 265 milyondan fazla COVID-19 vakası ve 5 milyondan fazla COVID-19’a bağlı ölüm bildirilmiştir (1).

COVID-19 hastalığı bir RNA virüsü tarafından oluşturulmaktadır. Hastalık yüksek oranda bulaştırı olup Mevcut bilgilere göre insandan insana bulaş; öksürme ve hapşıрма ile oluşan solunum partikülleri, yakın vücut teması ve değişik yüzeyler arası temas transferi ile olmaktadır. Hastalığın inkübasyon periyodunun da 1-14 gün arasında olduğu ifade edilmektedir (1).

2.1.1. Etyolojik Ajan: SARS-CoV-2 Koronavirüs

Yeni keşfedilen SARS-CoV-2 virüsü bir RNA virüsü olup insan vücuduna nüfuz etme yeteneğine sahiptir. 3 Şubat 2020’de Nature dergisinde bu yeni tip koronavirüsün tam RNA dizilimi yayınlandı (2). Dizilim analizi SARS hastalığına yol açan SARS-CoV virüsleri ile aynı türe ait olduğunu göstermiştir (8). Bu yeni virüs SARS-CoV’den antiviral immüniteyi baskılayan ve inflamazomları aktive eden belirli viral proteinlere sahip olması ile ayrışıyor (9). Yeni koronavirüs kuzeydoğu Çin’de bilim adamları tarafından yarasalardan topladıkları örnekler ile %96 benzeşiyordu (10). Ara konağı henüz belirlenememiş olsa bile bu virüsün Çin’deki yarasalar koronavirüsleri ile yüksek genetik benzerlik göstermesi virüsün kaynağının yarasalar olabileceğini telkin etmektedir (11). SARS-CoV-2 genetik olarak SARS-CoV ile benzeştiği için S glikoprotein, RNA-bağımlı polimeraz, papain benzeri proteaz ve 3C benzeri proteaz gibi benzer proteinlere sahiptir. Bu nedenle SARS- CoV ile antijenik çapraz reaksiyonu söz konusu olabilir (12-14). Bir çalışma da insan solunum sistemi epitelinde eksprese

edilen anjiyotensin-converting enzim-2 (ACE2)' nin SARS-CoV'de olduğu gibi SARS-CoV-2 içinde vücuda giriş reseptörü olduğunu teyit etmiştir (15,16).

Mevcut bilgiler ışığında ve bazı yazarlara göre laboratuarda üretilen bir virüsün tipik özelliği olan diğer SARS koronavirüs türleri için tüm genom affinitesi göstermediği için SARS-CoV 2'nin kaynağının doğal olduğu tahmin edilmektedir (17,18).

Genetik analizler sonucunda toplumda dolaşan bu yeni koronavirüste Aralık 2019 ile Aralık 2021 süre aralığında düzinelerce mutasyon tespit edilmiştir (18).

2.1.2. COVID -19 Semptomlar, Klinik ve Prognoz

COVID-19 ve mevsimsel influenza hastalığı arasındaki en önemli fark COVID-19'un ek hastalığı olmayan genç erişkinlerde bile ağır seyretme potansiyeli olmasıdır (19). 3 Çin COVID-19 vaka bildirim serisi ve 73 Alman yaşlı hastanesindeki influenza ilişkili pnömoni vakalarının kıyaslandığı çalışmada 60 yaş altı ve ek hastalığı olmayan COVID-19 hastalarında pnömoninin daha ağır seyrettiği görölmüştür. Yoğun bakım tedavisi gören COVID-19 hastalarının %28'inde komorbid hastalık bildirilmemiştir. Akut respiratuar distres sendromu (ARDS) ve mekanik ventilasyon oranları COVID-19 hastalarında belirgin olarak fazlaca tespit edilmiştir (20).

En sık görölen başlangıç semptomları birçok çalışmadan edinilen bilgiye göre ateř, kuru öksürük, halsizlik, yorgunluk, miyaljidir (3). Bunun yanı sıra nefes darlığı, göğüs ağrısı, karın ağrısı, boğaz ağrısı, bař ağrısı, burun tıkanıklığı ve artralji de sık görölür (3-4). İştahsızlık, bulantı, kusma ve diyare gibi gastrointestinal semptomlar da sık görölür, bazı kohortlara göre bu oran neredeyse %40 civarındadır (4). Dahası hastalık %10 hastada solunum semptomları veya ateř görölmeden sadece gastrointestinal semptomlar ile prezente olabilir (5). COVID-19 artmış venöz tromboembolizme yol ačan bir durum ile ilişkilendirilmiştir (6). Nörolojik semptomlar olarak bař ağrısı, bař dönmesi, bilinç değişikliği, iskemik ve hemorajik inme, kas hasarı ve daha az sıklıkla ve daha az çalışmada da nöropatik ağrı gibi klinik durumlar bildirilmiştir (7). Küçük bir İtalyan kohortunda hastaların üçte birinde tat ve koku alamama semptomları görölmüştür (21). Ekstra pulmoner diğer belirtiler deri ve oküler sistem tutulumudur. Bir İtalyan çalışmasında hastaların %20'sinde deri bulguları (parmaklarda renk değişikliği ve kaşıntı gibi) olduğu gözlemlenmiştir (22). Bir Çin vaka serisi çalışmasında konjonktivit ile uyumlu oküler bulgular %32 oranında bildirilmiştir (23).

Klinik prezentasyonu maruziyetten sonraki 14 gün içerisinde görülebilmekle birlikte birçok vakada semptomlar ilk 5 gün içerisinde başlamaktadır. Hastaların %97.5'inde semptom başlama süresi ilk 11.5 gün içerisinde görülmektedir (24).

Hastalığın seyri %80-90 vakada hafif veya asemptomatiktir. %10 civarı hastada hastalık dispne hipoksemi ve yaygın akciğer parankim tutulumu yaparak ağır seyredebilir. %5 vakada pnömoni, solunum yetmezliği, şok, multiorgan yetmezliği gibi kritik durumlar gelişebilir ve ciddi vakalarda ölüm görülür. Ölüm neredeyse tümünde ARDS'ye progresyon ve multiorgan yetmezliği sonucu gelişir (25-27).

COVID-19 ile ilişkili mortalite %3 civarında bildirilmiş olup bu oran SARS-CoV (%10) ve MERS-CoV (%35) mortalitesinden düşüktür (28). Bununla birlikte hastalık yayılımı hızla devam ettiği için aktüel mortalite oranını tahmin etmek zordur. Mevcut bilgiler, kötü prognozla ilişkili en önemli risk faktörlerinin ileri yaş, miyokard iskemisi, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik akciğer hastalığı olduğunu göstermektedir (20).

COVID-19 sonrası ilk semptomların başlangıcından itibaren ilk üç hafta akut COVID-19, üç haftayı aşan süre post-akut COVID-19 ve 12 haftayı aşan süre ise kronik COVID-19 olarak tanımlanmıştır (29). Post-akut COVID-19 semptomları en sık öksürük, subfebril ateş, yorgunluktur. Diğer bulgular nefes darlığı, göğüs ağrısı, baş ağrısı, nörokognitif bozukluklar, kas ağrısı ve güçsüzlüğü, gastrointestinal şikayetler, metabolik, tromboembolik sorunlar, depresyon ve mental sağlıkta sorunlar ve cilt sorunlarıdır (örn: Covid Toe). Kronik COVID-19 semptomları olarak da hastalarda yorgunluk, kas ağrıları, subjektif ateşler, baş ağrıları, ortostatik intolerans, postural taşikardi, hiperadrenerjik dalgalanmalar gibi otonom bozukluk belirtileri, bilişsel işlevlerde yavaşlama, nefes darlığı, göğüste sıkışma, taşikardi ve anksiyete saptanmıştır. Bu semptomların duyarlı hastalarda muhtemelen mikroanjiyopati ve endotel hasarı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (30,31).

COVID-19'da esas olarak akciğerler etkilenmekle birlikte solunum sistemi dışında da belirti ve bulgular görülmekte, bunun başlıca SARS-CoV-2 giriş reseptörü olan ACE-2'nin, vücutta yaygın ekspresyonu ve doku dağılımı ile açıklanabileceği düşünülmektedir. ACE-2 reseptörleri bağırsaklarda, küçük damar endotelinde, düz kas ve iskelet kaslarında ve sinoviyal dokuda bulunmaktadır. Bu nedenle COVID-19 hastalarında öksürük ve nefes darlığına ek olarak ateş, yorgunluk, kas ağrısı, artralji vb.

semptom ve bulgular izlenebilmektedir (32,33,34).

Literatürde, nörolojik sistem ve kas-iskelet sistemi bulgularının, uzamış immobilizasyon veya respiratuar sorunların sonucunda ortaya çıkmış olabileceği düşünülmekle birlikte, bu bulguları taşıyan vakaların çoğunun, kritik durumda olmayan hastalar olduğu da vurgulanmaktadır (35).

COVID-19 ile birlikte en sık görülen kas-iskelet sistemi etkilenimleri artralji, miyalji ve yüksek kreatin kinaz seviyelerinin eşlik ettiği proksimal kas güçsüzlüğüdür (36). COVID-19'un romatizmal tutulumları taklit eden veya hızlandıran bu etkisinin orta veya uzun süreli immün disregülasyon sağlayarak oluştuğu düşünülmektedir (36). İnterlökin (IL)-1, IL-6, monosit kemoatraktan protein 1 gibi inflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınımı ve bunlarla ilişkili olarak yükselmiş ferritin ve azalmış doğal öldürücü hücre fonksiyonları, sitokin fırtınası sendromlarına yol açabilmektedir (37). Sitokin fırtınası sırasında artan IL-6'nın miyalji ve artralji gelişmesinde de rolü vardır (35). Bazı yayınlarda miyalji ve artralji, hastalığın tipik semptomları arasında sayılmaktadır (37). Ayrıca çalışmalarda, miyalji ve bel ağrısının COVID-19'da erken bulgulardan olabildiği gösterilmiştir (38). Abdullahi ve ark.nın yaptığı bir metaanalizde, COVID-19'da miyalji prevalansı %19, bel ağrısı prevalansı %10 olarak belirtilmiştir (35).

Çalışmalara göre hastaların %35'i, nörolojik semptomlar geliştirmektedir ve COVID-19 geçirmiş hastalarda nörolojik semptomların, kas-iskelet sistemi semptomlarından daha fazla olduğu gözlenmiştir. Bunun nedeninin, virüsün nörotrofik bir virüs olması olduğu düşünülmektedir (35). Literatürde, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili olarak ortaya çıktığı bildirilen SSS bulguları olarak; baş ağrısı, ensefalopati, ensefalit, ensefalomiyelit, intraserebral kanama, iskemik inme, miyelit, bilinç bozuklukları, epilepsi görülmüştür. Periferik sinir sistemi (PSS) etkilenimleri olarak; fasial paralizi, koku-tat duyusu kaybı, nöropatik ağrı, gullian-barre sendromu ve alt grupları görülmüştür. İskelet kası belirtileri olarak; miyalji, miyozit ve rabdomiyoliz görüldüğü yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (39).

COVID-19 enfeksiyon sürecine bağlı sinir sistemi hasarının bazı mekanizmaları, nöropatik ağrının gelişiminde kesinlikle rol oynar. Bu, nöropatik ağrının, periferik veya merkezi sinir sisteminin hastalık veya yaralanmasından kaynaklanması ve lezyonların

herhangi bir noktada ortaya çıkması ile ilişkilidir. Bu hasarlı sinir lifleri, nöropatik ağrıya dönüşebilen diğer ağrı merkezlerine yanlış sinyal gönderir (16).

2.1.3. COVID -19 Tedavi

Henüz spesifik tedavisi net olmamakla birlikte insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, bu endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve in vitro olarak SARS-CoV'ye etkili olduğu belirlenmiş hidroksiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir-ritonavir, tosilizumab gibi ilaçlar yeniden konumlandırılarak önerilmiş ve kullanılmış olup, yeni randomize kontrollü çalışmalarda (RCT'ler) Lopinavir-ritonavir, hidroksiklorokin ve azitromisin gibi ilaçların etkisiz olduğu kanıtlanırken, kortikosteroidler, remdesivir, monoklonal antikorlar, Janus kinaz (JAK) inhibitörü barisitinib ve IL-6 reseptör antagonisti tocilizumabın belirli hasta gruplarında fayda sağladığı gösterilmiştir (40,41).

2 kasım 2021 itibarıyla remdesivir FDA tarafından onaylanan tek ilaçtır (42). Plazma tedavisi, remdesivir ve casirivimab/imdevimab (REGN-COV2), bamlanivimab/etesevimab, sotrovimab, Lopinavir/ritonavir, umifenovir, favipiravir, anakinra, klorokin, hidroksiklorokin, tosilizumab, interferonlar, doku plazminojen aktivatörü, intravenöz immünoglobulinler, ruksolitinib, barisitinib ve nafamosat gibi ilaçlar karışık terapötik sonuçlarla etiket dışı kullanılmıştır. Kortikosteroidlerin ek immünmodulator olarak uygulaması da çok yaygındır (43).

Remdesivir, MERS-CoV, SARS-CoV 1 ve 2 dahil olmak üzere bir dizi RNA virüsüne karşı güçlü in vitro aktiviteye sahip bir antiviral ilaçtır. Mevcut pandemi öncesinde, in vitro çalışmalar remdesivirin güçlü antiviral aktivite sergilediğini göstermiştir (44). Daha önce Ebola virüsü enfeksiyonunu tedavi etmek için geliştirilmiş remdesivir, SARS-CoV-2'ye karşı seçici sitotoksik aktiviteye sahiptir. Diğer klinik öncesi hayvan çalışmaları, remdesivirin akciğer dokularındaki viral yükü azaltırken, akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir. Remdesivire verilen yanıtlar karışık olmasına rağmen, ilaç bazen diğer tedavilerle birlikte tedaviye atfedilebilen genel klinik fayda ile güvenli görünmektedir. Ekim 2020'de COVID-19 tedavisi için hastaneye yatmayı gerektiren yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda (≥ 12 yaş ve en az 40 kg) kullanım için FDA tarafından onaylandı (43).

Casirivimab/imdevimab kombinasyonuna (REGN-COV2) Kasım 2020'de ayakta tedavi için bir acil kullanım izni verildi. REGN-COV2, başlangıçta SARS spike proteinini

hedefleyebilen yeni bir antikor karışımı olarak bildirilen iki rekombinant insan monoklonal antikorunu (mAb) birleştirir. İki hayvan modelinde profilaktik casirifimab/imdevimab, solunum yolundaki viral yükü azalttığı ve hastalık ilerlemesini sınırladığı gösterilmiş, bu da REGN-COV2 'nin insanlarda terapötik potansiyelini gösterir (43). Casirivimab/imdevimabın, bağışıklık yanıtı henüz başlamamış hastalarda viral yükte daha büyük bir azalma gerçekleştirdiği saptanmıştır. Ancak casirivimab/imdevimab ile klinik deneyim sınırlıdır ve yayınlanmış klinik çalışmalar seyrek.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r), proteaz inhibitörü olup antiretroviral tedavide kullanımı mevcuttur. LPV/r kullanımına ilişkin çeşitli vaka raporları ve vaka serileri, COVID-19 tedavisinde etkinliği konusunda karışık sonuçlar göstermektedir. Birkaç hastada rapor edilen klinik iyileşme ve negatif dönüşüm kısmen LPV/r'ye atfedilirken, yayınlanmış vakaların bir kısmı aksini gösterdi. Yayınlanmış iki klinik çalışma da karışık veriler gösterdi. Ye ve arkadaşları daha hızlı klinik yanıt ve hastalığın daha kısa seyrini LPV/r kullanımına bağladı (45). Genel olarak LPV/r, COVID-19 tedavisinde yaygın kullanımı destekleyecek ikna edici verilerden yoksundur. Kesin veriler üretmek için daha sağlam ve çeşitli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (43).

Favipiravir, RNA virüslerinin RNA-bağımlı RNA polimerazını (RdRP) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden bir antiviral ilaçtır. Yakın tarihli bir çalışma ayrıca FPV'nin SARS-CoV-2'ye karşı in vitro inhibitör aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (46). İn vitro ve sınırlı klinik veriler umut verici olsa da, favipiravirin COVID-19 tedavisindeki etkinliğini belirlemek için daha fazla klinik değerlendirme ve çalışma gereklidir (43).

Hidroksiklorokin (HCQ) ve ana bileşiği klorokin (CQ), başta sıtma ve bağırsak amebiyazisi olmak üzere protozoal enfeksiyonların tedavisinde uzun bir kullanım geçmişi olan aminokinolin ilaçlardır. Pandeminin ilk günlerinde COVID-19 tedavisi için yaygın olarak popüler hale getirildiler. SARS-CoV-2 replikasyonunun CQ ve HCQ tarafından in vitro inhibisyonuna ilişkin raporlar, bu iki ilacın bilinen immünomodülatör etkilerinin yanı sıra COVID-19 için etkili bir tedavi olabileceği yönündeki spekülasyonlara yol açtı (47). Bununla birlikte, çok sayıda randomize kontrollü çalışmada HCQ, hastalık insidansında ve süresinde azalma, herhangi bir başka klinik iyileşme ölçümü ile ilişkili değildi (43). Destekleyici verilerin eksikliği nedeniyle COVID-19 tedavisinde CQ/HCQ'nun sürekli kullanımına son verilip ve daha önce onaylanmış acil kullanım izninin geri çekilmesine yol açtı (43).

Fazlalığı kötü prognoz ile ilişkilendirilen IL-6'nın inhibisyonu gibi konakçı-hedefli tedavi seçenekleri de araştırılmaktadır. Tocilizumab, IL-6 reseptör antagonisti etkisi gösteren bir monoklonal antikordur. Yayınlanmış birkaç vaka serisi ve raporu, COVID-19 hastalarında tocilizumab kullanımını takiben, septik şokun klinik olarak çözülmesi, inflamasyon belirteçlerinde azalma ve azalmış invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı dahil olmak üzere COVID-19 tedavisinde etkin olduğu gösterildi (48,49).

Ruksolitinib, COVID-19 hastalarında ciddi komplikasyonların tedavisinde potansiyel olarak kullanılabileceği yeni yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (50)

IL-1 inhibitörü anakinranın da şiddetli COVID-19 tedavisinde kullanılabileceği yönünde çalışmalar devam etmektedir (50).

COVID -19 için Mart ayından itibaren plazma tedavisi onaylanmakla birlikte randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştı ve deneysel olarak kabul edilmekteydi. Konvalesan plazma (CP) Çin'de yapılan bir çalışmada COVID-19'lu 245 hastaya uygulanmış ve 91'inde klinik yarar bildirilmiştir (51). 23 Ağustos 2020'de FDA, hastanede yatan COVID-19 hastalarını tedavi etmek için konvalesan plazma tedavisini bir acil kullanım izni olarak onayladı. COVID-19 için diğer kan ürünleri ve terapötiklerle karşılaştırıldığında, konvalesan plazmanın kullanım için net bir bilimsel temeli olduğu görülmektedir. Ciddi derecede hasta olan COVID-19 hastaları için CP, bildirilen ciddi yan etkiler olmaksızın potansiyel bir tedavi gibi görünmektedir (52). Bununla birlikte, değişen donör titre miktarları nedeniyle dozlama ve standardizasyon ihtiyacı ile ilgili endişeler devam etmektedir.

2.1.4. Aşı

COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2'ye karşı çeşitli aşılar geliştirilmiştir. Uygun olan herkes için aşılama önerilmektedir.

mRNA aşıları , SARS-CoV-2 S spike veya "S" proteininin bir kısmını kodlayan ve lipid nanopartiküller içinde kapsüllenen, genetik olarak tasarlanmış haberci RNA zincirleridir.

Adenovirus vektör aşıları, insan vücudunda çoğalmamaları için genetik olarak tasarlanmış adenovirüs vektörlerinden yapılmıştır. Ayrıca S proteini için DNA dizileri içerecek şekilde tasarlanmışlardır.

İnaktive edilmiş aşılarda ise SARS-CoV-2 virüsü, hücresel bir ortamda büyütülür ve daha sonra tamamen denatüre edilir. Enjekte edildiğinde vücut, enfeksiyon meydana gelirse virüsü nötralize edebilen S proteinine karşı bir bağışıklık tepkisi oluşturur.

İlk iki aşı (Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından) mesajcı RNA (mRNA) aşılardır. Diğer aşılar ABD'de Janssen-Johnson & Johnson ve ABD dışında Astra-Zeneca, Sputnik-V ve CanSino tarafından, insan ve primat adenovirüs vektörleri kullanılarak yapılır (53).

2 kasım itibarıyla FDA tarafından tam onay alan ilk ve tek aşı Pfizer-BioNTech'tir (42).

2.2. Nöropatik Ağrı

Ağrı tanımı; Uluslararası Ağrı Çalışma Birliği (IASP) tarafından ağrı; vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili hoş olmayan bir emosyonel durum olarak tanımlanmıştır (54).

Nöropatik ağrı (NA) 1994 yılında IASP tarafından sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyon sonucu oluşan ağrı olarak tanımlanmıştır. 2008 yılında ise somatosensöriyel sistemde bir lezyon veya hastalık sonucunda gelişen ağrı olarak tanımı güncellenmiştir (55). Nöropatik ağrının somatosensöriyel sistemle kısıtlanması çok önemlidir. Örneğin motor sistem bozukluklarından kaynaklanan spastisite gibi kas iskelet sistemi ağrılarına yol açan durumlar nöropatik ağrı olarak kabul edilmemelidir. Ayrıca nöropatik ağrı sebeplerini primer ve sekonder olarak ayırmak çok güçtür. Aynı zamanda Treede ve arkadaşları nöropatik ağrıyı ihtimal dahilinde, muhtemel, kesin olarak 3 kategoriye bölmüştür.

Buna göre nöropatik ağrısı olan her hastada nöropatik ağrıyı değerlendirirken şu kriterler uygulanmalıdır:

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı*
2. Periferik veya santral somatosensöriyel sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye**

3. Kesin nöroanatomik dağılımın en az bir teyit edici testle gösterilmesi***

4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonu en az bir teyit edici testle gösterilmesi****

Kesin nöropatik ağrı: 4 kriterin birlikte olması

Muhtemel nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriter ile 3. veya 4. kriterden birinin olması

İhtimal dahilinde: 1. ve 2. kriterin olması 3. ve 4. kriterlerin olmaması

*: Periferik sinir dağılımına uyan bir bölge veya santral sinir sisteminde (SSS) gövdenin bir parçasının topografik reprezentasyonuna uyan bölge.

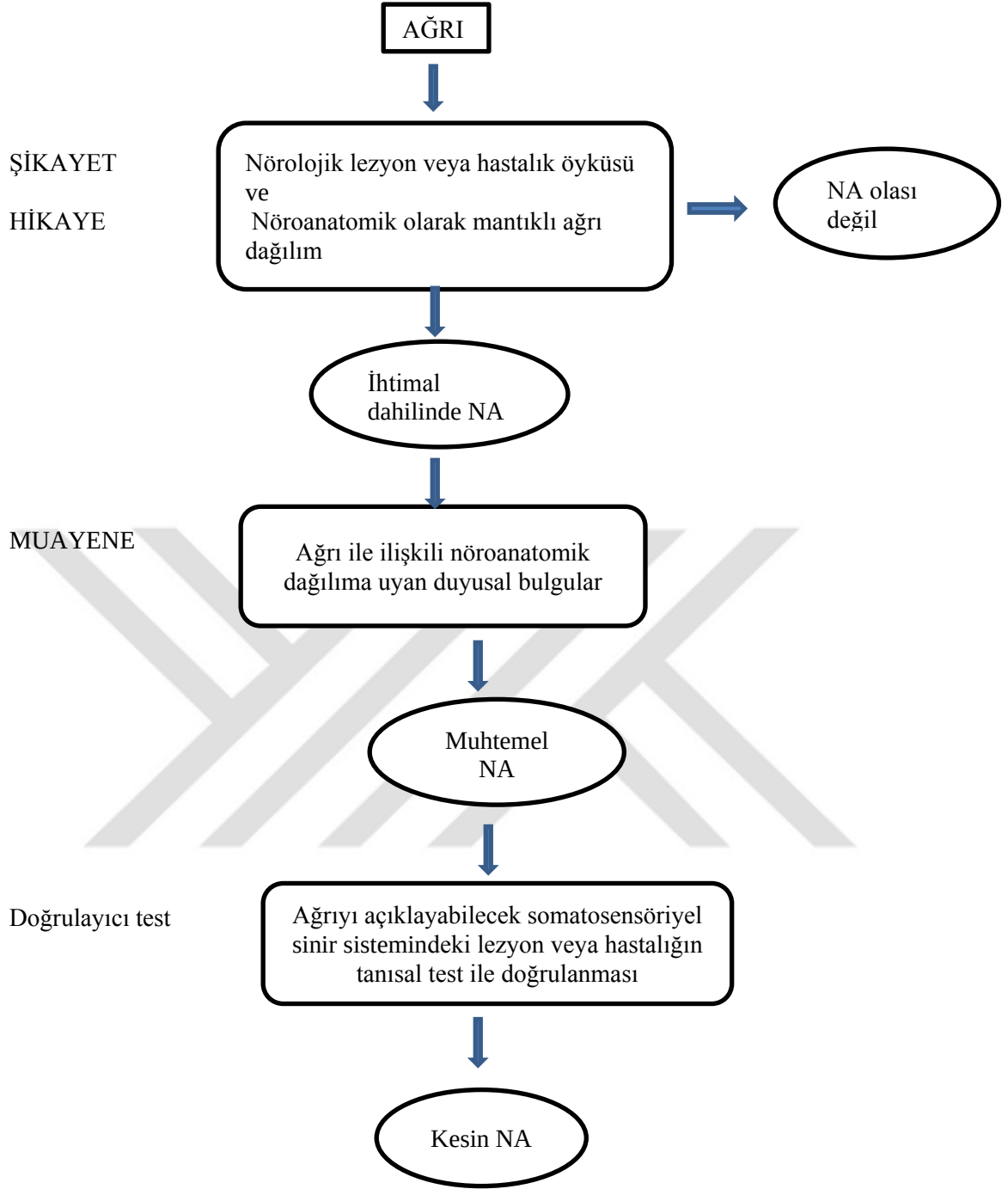
** : Şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrı ile birlikte olması veya en azından geçici bir süre beraber seyredebilmesi

***: Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler ağrının dağılımına uygun olarak pozitif veya negatif nörolojik belirtilerin mevcudiyetini göstermeli. Klinik sensoriyel muayene altında yatabilecek subklinik anormallikleri de ortaya çıkarabilecek testlerle de desteklenmelidir.

****: Nörolojik muayenenin bir parçası olarak, bu testler şüphelenilen lezyon veya hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya neden olan lezyon veya hastalığa yönelik olmalıdır (55,56).

Bu yeni tanıma göre nöropatik ağrının varlığını belirleme güçlüklerini kabul eden IASP nöropatik ağrı grubu 2016 yılında derecelendirme sisteminde revizyon yapmıştır (56) (Şekil 2.1).

Nöropatik ağrı klinik pratikte sık karşılan bir problemdir. Tanı koyma ve değerlendirmedeki zorluklar nedeniyle sıklığı net olarak bilinmemektedir. Genel popülasyonda prevalansı %7-10 olarak tahmin edilmektedir (57). Nöropatik ağrıyı tanımak önemlidir çünkü yaşam kalitesinde azalma, kötü uyku, yüksek anksiyete ve depresyon düzeyi ile ilişkilidir (58).



Şekil 2.1. Nöropatik ağrı revize edilmiş derecelendirme sistemi

Nöropatik ağrı sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olarak ikiye ayrılabilir (59) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Nöropatik ağrı sınıflandırması

Periferik Nöropatik Ağrı	Santral Nöropatik Ağrı
• Kompleks bölgesel ağrı sendromu • Fantom ağrısı • Trigeminal nevralkji • Postherpetik nevralkji • Periferik sinir hasarı • İnflamatuvar nöropatiler (akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati) • Metabolik: Diyabet, amiloidoz, hipotiroidizm, üremi, fabry sendromu • Beslenme bozuklukları: B vitamini eksikliği, tiamin eksikliği • İlaçlar, toksinler (izoniazid, vinkristin, arsenik, talyum) • Malignensiler: Paraneoplastik nöropati, multipl myelom • HIV ilişkili nöropati	• Vasküler: İskemik inme, serebral kanama (özellikle talamus, beyin sapı) • İnflamatuvar: Multiple skleroz, myelit • Travmatik: Spinal kord hasarı • Dejeneratif: Parkinson hastalığı • Malignensiler: Beyin tümörleri • Siringomyeli, siringobulbi

2.2.1. Nöropatik Ağrı Patogenezi

Nöropatik ağrı oluşumunda hem santral hem periferik mekanizmalar rol oynamaktadır.

1. Periferik Kaynaklı

a) Periferik sensitizasyon

b) Ektopik deşarj

2. Santral kaynaklı

a) A-beta liflerinin reorganizasyonu

b) Santral sensitizasyon

c) Spinal kord ağrı yollarındaki değişiklikler (60)

Periferik Sensitizasyon:

Elektrofizyolojik çalışmalar ile sinir hasarından sonra devam eden spontan aktivite, anormal eksitabilite ve kimyasal, termal ve mekanik uyarılara karşı artmış duyarlılığın geliştiği gösterilmiştir. Nosiseptif primer afferentleri kapsayan bu hiperaktivite, periferik sensitizasyon olarak tanımlanmaktadır (61).

Periferik sensitizasyon çeşitli patofizyolojik mekanizmalar sayesinde ortaya çıkar. Sinir hasarını takiben voltaj kapılı sodyum kanalları deşarjı değişikliğe uğrar. Periferik sensitizasyonun gelişmesinde ve sürdürülmesinde inflamatuvar süreçlerde yer alan sitokinler ve küçük proteinler sorumludur. İnflamatuvar süreçlerde salgılanan histamin, bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler ve proinflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmuştur. Bu mediatörler ilgili reseptörlere bağlanıp siniri aktive ederek primer hiperaljezi ve allodiniye sebep olur (60).

Ektopik Deşarj:

Herhangi bir dış uyarı olmadan spontan ağrı hissinin devam etmesi, nosiseptif yollar içinde ektopik impuls tarafından oluşturulur. Nosiseptörler yalnızca periferik sinir sonlanmalarında bulunan ve aktivite başlamasından sorumlu yapılardır. Periferik sinir lezyonundan sonra hem hasarlı hem de hasarsız komşu nosiseptif afferentlerde spontan aktivite olur. Değişen kinetikler nedeniyle ektopik deşarjların oluşmasından sorumlu en önemli yapı voltaj kapılı sodyum kanallarıdır (62). Voltaj kapılı sodyum kanallarının yanı sıra, voltaj kapılı potasyum kanalları, α -adrenoreseptörler ve kalsiyum kanalları da nöropatik ağrı gelişiminde rol oynar (63).

Sinir hasarını takiben çeşitli reseptör proteinlerinin [transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV-1) gibi] konsantrasyonu artar. TRPV-1 zararlı sıcak uyarı tarafından aktive edilir. Sinir lezyonu oluşumundan sonra hasarlı sinir liflerinde TRPV-1 konsantrasyonu azalırken, sağlam liflerde artar. Patolojik durum ısı hiperaljezisi ile sonuçlanır. Ek olarak dorsal kök gangliyonunun etrafında α -adrenoreseptörler oluşur. Gangliyonun sempatik efferent terminalleri onları inerve eder. Arka kök gangliyonundan nöradrenalin sekresyonu, nosiseptif sinyalin merkezi sinir sistemine iletimini tetikler (64).

Santral Değişiklikler:

Primer hiperaljezi hasarlı dokuda gelişirken, sekonder hiperaljezi hasarlı alanın yakınındaki sağlam dokuda gelişir. Sekonder hiperlajezi periferik ve santral değişiklikler sonucu oluşur.

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duyuşal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak arka boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorganizasyona neden olur (65). Bu reseptif alanda genişlik, uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşığının düşmesine sebep olur. Böylece normalde ağrısız

olan bir uyarı, ağrı şeklinde algılanabilir. Nöronlarda uyarılabilirlik artışı ve reseptif alanda genişleme wind-up fenomeni olarak adlandırılır. Uyarım kesilse bile arka boynuz nöronları uyarı yaymaya devam eder, beyine kademeli olarak artan şiddetteki uyarıyı iletirler (66).

Substans P (SP), glutamat, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), gamaaminobutirik asit (GABA) ve nörokinin A disinhibisyon ve santral sensitizasyon oluşumunda önemli rol oynar (65). Substans P nörokinin reseptörüne bağlandığında, glutamat ise Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) ve Nmetil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive edip hücre içine kalsiyum girişi olur. İstirahat durumunda NMDA iyon kanalı magnezyum tarafından bloke edilmektedir. Magnezyum bloğu kaldırıldığında hücre içine kalsiyum girişi olur. Bu durum hücrel uyarılabilirlikte, onkojen ürünlerin sentezinde, nitrik oksit (NO) sentezinde artışa neden olur. NO, presinaptik membran boyunca yayılır ve diğer reseptör bölgelerini sensitize eder. Kalsiyum aynı zamanda protein kinaz C ve fosfolipaz C'yi de aktive eder. Fosfolipaz C'nin aktivasyonu ile prostoglandin sentezi artar, komşu nöronlara uyarı iletilir, reseptör alan genişler, santral sensitizasyon ve sekonder hiperaljezi yayılır. Kronik ağrıda glutamat üzerine inhibitör etkisi olan GABA ile glutamat arasında dengesizlik söz konusudur. GABA, sinir sisteminin uyarıcı etkisini baskılayamaz (64).

Normal durumlarda A-beta lifler arka kolonda lamina III ve IV de sonlanır ve dokunma duyusunu alır. Nöropatik ağrı durumunda bu duyu allodiniye dönüşür. C ve A-beta lifler arasında presinaptik iletişim olduğu, C liflerin A-beta lifleri stimule ettiği ve bu durumun allodiniye neden olduğuna inanılmaktadır (65). Periferik sinir sisteminde kronik inflame nosiseptörler CGRP, substans P ve adenosin trifosfat gibi mediatörler sekrete eder ve ağrı duyusu spinal korda A-beta mekanoreseptörler tarafından iletilir (67).

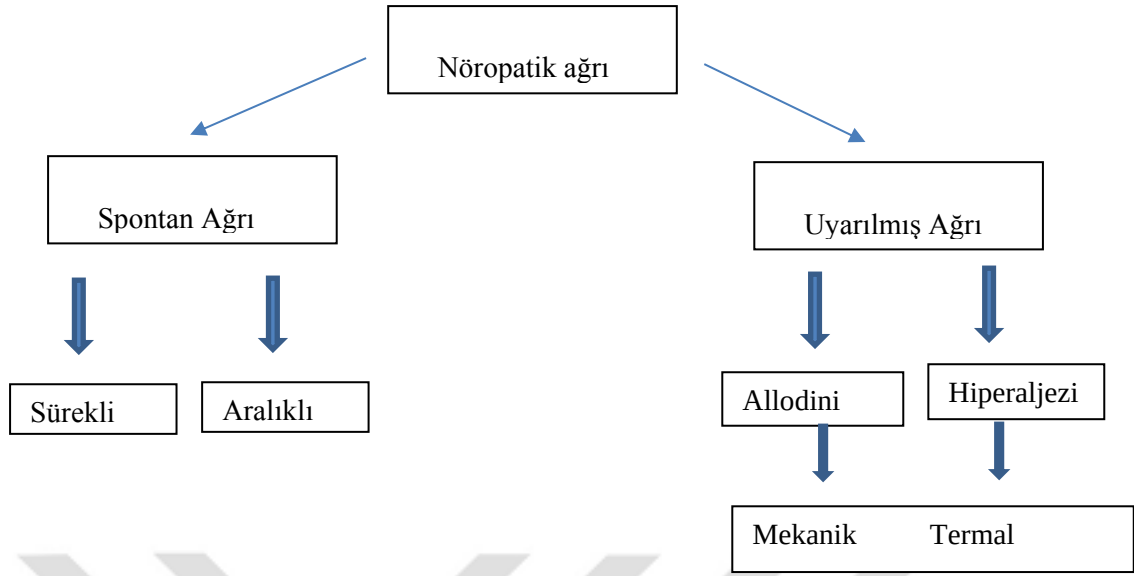
2.2.2. Nöropatik Ağrı Tanısı

Nöropatik ağrı tanısı koymada tek bir tanısal test veya patognomonik semptom bulunmamaktadır. Hastayı değerlendirirken ağrının subjektif bir deneyim olduğu unutulmamalıdır. Ağrı farklı kişiler tarafından farklı tarif edilebilir. Bu yüzden klinisyenler ağrının yoğunluğu, kalitesi, süresi ve semptomların yerine odaklanmalıdır. Hastanın ağrısının süresi, tipi, yeri, lokalizasyonu, yayılımı, arttıran ve azaltan etkenler, kullandığı ilaçlar, ek hastalığı varsa onunla ilişkisi, travma, enfeksiyon öyküsü

sorgulanır. Beraberinde destekleyici muayene ve tanısal testlerin yapılması önemlidir. Nöropatik ağrı ile beraber olan çeşitli semptom tanımlamaları şunlardır;

- Parestezi: İğnelenme, karıncalanma, uyuşukluk gibi subjektif yakınmaların olduğu kendiliğinden veya bir uyararla meydana gelen anormal, ağrılı olmayan duyulardır.
- Allodini: Normalde ağrı uyandırmayan dokunma, fırçalama, soğuk gibi uyarılar hastada ağrıya sebep oluyorsa buna “allodini”denir.
- Hiperaleji: Normalde ağrılı olan bir uyarıya verilen artmış cevaptır. Sebebi periferik reseptörlerin sensitizasyonudur. Genellikle lezyon bölgesine lokalizedir.
- Dizestezi: Sinir trasesinde yanma hissi, daha önce ağrı oluşturmeyen dokunma ve sıkmalarda ile oluşan ağrı, karıncalanma ve algılamada farklılık olmasıdır (Tablo 2.2).

Nöropatik ağrı sendromlarının tanısında ağrının nöroanatomik yayılımı, duysal disfonksiyonun varlığı, mikst sinir travmalarında zayıflık, kas atrofisi ve derin tendon refleksi kaybı gibi semptomların tanınması önemlidir. Nöroseptif ağrının aksine nöropatik ağrı tipik olarak pozitif ve negatif duysal semptomlarla karakterizedir. Pozitif duysal semptomlar arasında parestezi, dizestezi, hiperaleji, hiperestezi ve allodini sayılabilir. Bu pozitif semptomlar uyarılabilirlikte artma veya eşikte düşmeye bağlı olarak duysal yolda artmış aktivite nedeniyle oluşur. Nöropatik ağrıda pozitif duysal bulgular spontan veya uyarılmış olarak ortaya çıkar (Şekil 2.2). Spontan bulgular sürekli veya aralıklı olabilir. Uyarılmış pozitif duysal bulgular ise başlıca allodini ve hiperalejidir (68). Negatif duysal semptomlar arasında ise hipoaleji, analjezi, anestezi, hipoestezi sayılabilir. Ayrıca nöropatik ağrıda eşlik eden otonomik (terleme ve salivasyonda artış, ortostatik hipotansiyon, mesane bağırsak disfonksiyonu, erektil disfonksiyon gibi) bulgular da bulunabilir (69).



Şekil 2.2. Nöropatik ağrı bileşenleri

Tablo 2.2. Nöropatik ağrı semptom terminolojisi ve tanımlar

Hiperestezi: Uyarana artmış duyarlılık

Hiperaljezi: Normalde ağrılı olan bir uyarının daha fazla ağrı oluşturması

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluşturması

Parestezi: İğnelenme, karıncalanma, yanma, keçelenme gibi anormal duyular

Disestezi: Hoşlanılmayan anormal duyu

Hipoestezi: Uyarana azalmış duyarlılık

Hipoaljezi: Ağrılı uyarana azalmış ağrı duyusu

Analjezi: Ağrı duyusunun kaybı

Ağrılı hastayı değerlendirirken ayrıntılı bir fizik ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Nöropatik ağrılı hastanın nörolojik değerlendirmesini yaparken nöropatik ağrının sinir sisteminin her düzeyindeki patolojinin ağrı nedeni olabileceği öncelikle akılda tutulmalıdır. Beyin, beyin sapı, omurilik lezyonları gibi santral sinir sistemi hasarları santral nöropatik ağrı nedenleri olabileceği gibi, periferik sinir sistemini tutan lezyonlar da periferik tipte nöropatik ağrıya neden olacaklardır. Bilinci açık ve oryantasyonu normal olan tüm nöropatik ağrılı hastalarda nörolojik değerlendirme temel

olarak duyuşal sistem, motor sistem ve otonomik sistemin değerlendirmesine dayanır ve böylelikle nörolojik fonksiyon bozukluğunun haritası çıkarılmış olur. Muayenede gerekli olanlar refleks çekici, bir parça pamuk, diyapozon ve toplu iğnedir. Dokunma duyusu pamuk veya fırça ile, ağrı duyusu iğne ile, derin ağrı duyusu kas ve eklemlere uygulanan basınç ile, soğuk ve sıcak duyusu ise termal uyaranlara (örn; 20°C ve 40°C metal nesneler) verilen yanıt ile, vibrasyon duyusu kemik veya eklem üzerine uygulanan vibratör ile değerlendirilir (70,71). Iğne batırma, hafif dokunma ve ısı duyusu küçük miyelinsiz lifler ile spinotalamik yol ile taşınır. Vibrasyon ve propriosepsiyon ise büyük miyelinli lifler ile dorsal kolonda taşınır. Duyu muayenesinde; periferik nöropati araştırmak için distalden proksimale bir sıra izlenmeli, zona gibi sinir alanına uyan duyuşal yakınmaları varlığında ise sinir alanı veya dermatoma yönelik muayene yapılmalı, spinal bir patolojiye yönelik ise düzey veren duyu kusuru araştırılmalı, spinal kord sendromu veya beyin, beyin sapı patolojisine yönelik ise sağ ve sol taraflar karşılaştırılmalıdır. Pamukla duyu muayenesi sırasında ayrıca “allodini” varlığı da araştırılmış olur, ayrıca ağrılı bölgeye 8 baskı uygulanarak “mekanik allodini”de araştırılmalıdır. Derin duyu muayenesi eklem pozisyon duyusu ve diyapozon kullanılarak yapılabilir. Diyapozon ile muayene daha duyarlı olarak derin duyu hakkında fikir verir. Ayakta dururken göz kapalı olduğunda dengenin bozulması derin duyu kusuru için iyi bir kanıttır. Hasta başı testlerinde karakteristik ağrılı semptomların duyu değişikliği olan bir alanla kombine edilmesi nöropatik ağrı tanısı için genellikle yeterlidir. Şüpheli varlığında kantitatif duyu testlerinin kullandığı detaylı incelemeler yardımcı olabilir ancak zaman alıcı ve yüksek maliyetlidirler. Mekanik ve termal allodinin ayırımı klinik olarak önemlidir. Nöropatileri anlamak için refleks, motor ve otonomik muayenelerin yapılması gereklidir. Muayene sırasında cilt ısısı ölçülmelidir. Cilt ısısındaki değişiklikler ağrıya bağlı disotonomiyi gösterebilir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Deride renk değişikliği, ılıkılık, sudomotor değişikliklerde özellikle küçük lif nöropatisi ve kompleks bölgesel ağrı sendromundan şüphelenilmelidir. Motor muayenede kas gücü, tonus, koordinasyon değerlendirilmeli, tendon refleksleri ve kraniyel sinirler muayene edilmelidir (72,73).

Somatosensöriyel sinir sistemindeki hastalık veya lezyonu tespit etmek için şüphelenilen etiyolojiye göre inme, spinal kord hasarı, multiple skleroz gibi durumlarda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme

tekniklerinden yararlanılabilir. Polinöropati düşünölen hastalarda sebebi aydınlatmak için tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, glikoz, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), gama glutamil transpeptidaz (GGT), vitamin B12, serum protein elektroforez, tiroit fonksiyonları gibi laboratuvar testlerine başvurulmalıdır (74). Sinir iletim çalışmaları ve iğne elektromiyografi (EMG) periferik nöropati varlığını saptamakta en yararlı standart yöntemdir. Geniş çaplı non-nosiseptif afferent lifler, küçük çaplı nosiseptif afferentlerden daha düşük elektriksel uyarılma eşiğine sahiptirler. Duyusal ileti incelemeleriyle daha çok A-beta lifleri değerlendirilir, küçük çaplı nosiseptif lifleri incelemek mümkün olmaz. Ancak yine de duyusal sinir ileti ve somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP) incelemelerinin yardımı ile periferik nöropati ve santral duyusal yollardaki bir etkilenim ve bu etkilenimin düzeyi tespit edilebilir. Motor iletiler ve iğne EMG'si altta yatan patolojiyi, motor sinir liflerinde tutulum olup olmadığını ve tutulum düzeyinin periferik sinir, pleksus, radiks ya da ön boynuz düzeylerinden hangisine ait olduğunu ortaya koymada yararlıdır. Motor ileti incelemesi sırasında, proksimal tutulumun belirlenmesinde, rutin olarak H refleksi ve F yanıtları da kullanılır. Motor iletiler ve iğne EMG'si, nöropatik ağırlı hastada birlikte bir motor tutulum varlığının, dolayısıyla etiolojinin aydınlatılmasına yardımcı olur.

Kantitatif duyusal test (QST), duyusal algı düzeyinin tekrarlanan ve azalan ya da artan şiddetlerde uyarımlarla objektife yakın bir şekilde ölçölmesidir. Mekanik ve termal allodini ve hiperaljezi gibi pozitif duyusal fenomenlerin nicel ölçümü için uygun bir inceleme yöntemidir. Fakat bu test sonuçlarını nöropatik olmayan ağırlı durumlar, hastanın teste katılımı, psikolojik faktörler etkileyebilir (58). Aynı zamanda QST; nöropatik ağırıda noninvaziv bir tarama testi özelliği de taşıır (75).

SEP, periferik sinir ya da dermatomunun elektriksel uyarımı sonrası, pleksus, spinal kord ve beyinden kaynaklanan potansiyellerin kaydedilmesidir. SEP daha çok A-beta lifleri değerlendirilir. Selektif spinotalamik trakt lezyonunda, ısı ve ağırı kaybı gibi disosiyel duyusal kayıplarda SEP normal bulunur. Lazerle uyandırılmış potansiyeller (LEP), NA tanısında kullanılabilecek, yüzeysel deri tabakalarındaki Adelta ve C liflerini uyatabilen, günümüzdeki en güvenli ve en sık kullanılan yöntemdir (76).

Deri biyopsisi: Ağırlı alandan alınan biyopsi örneği ile epidermise penetre olmuş durumda olan A-delta ve C nosiseptörlerinin morfolojisi ve patolojisi incelenebilir. Bu yöntemle ayrıca, intraepidermal lif yoğunluğu sayısal olarak ifade edilebilir. Küçük lif nöropatisinin gösterilmesinde yararlı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak lif

yoğunluğu ile ağrı şiddeti arasındaki negatif ilişkinin zayıf olması nedeniyle, ağrı ölçümünde kullanılamayacağı gösterilmiştir (77).

Nöropatik ağrı tanısını kolaylaştırmak için çeşitli tarama testleri geliştirilmiştir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllükleri %80-90 arasında değişir (78). Fakat tarama testleri fizik muayenenin yerini tutmamalıdır. Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde çeşitli ağrı skalaları kullanılmaktadır. En basit ve yaygın kullanılanı vizüel analog skala (VAS) olup, ağrı yok (0) ile dayanılmaz ağrı (100) arasında bir puana karşılık gelecek şekilde 100 mm'lik bir çizgide hastanın ağrısını işaretlemesine dayanır. VAS ile beraber sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) ve sözel derecelendirme ölçeği (VRS) en bilinen tek boyutlu ölçeklerdir. Sayısal ölçeklerde en çok kullanılan derecelendirme 11 puanlık Likert ölçeği olup 0 puan "ağrı yok", 10 puan "olabilecek en şiddetli ağrı" için kullanılır. NRS'de çoklukla 0-10 puanları arası 11 puanlık Likert ölçeği kullanılırken VRS'de 0-3 arası 4 puanlık Likert ölçeğine karşılık gelen ağrı ifadeleri (ağrı yok=0, hafif ağrı=1, orta şiddette ağrı=2, şiddetli ağrı=3) kullanılır. Günlük klinik pratikte en sık kullanılanı VAS ve NRS'dir (79).

Diğer kullanılan skalalar;

1. LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) skalası
2. PainDETECT skalası (PDQ)
3. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) skalası
4. Standardized Evaluation of Pain (StEP)
5. McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ) ve kısa formu (SFMPQ)
6. Nöropatik ağrı skalası (NPS)
7. Nöropatik ağrı semptom envanteri (NPSI)
8. McGill anketi kısa form-2 (SF-McGill-2)

1. LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) skalası:

Hastaya uygulanabilecek, kısa süreli, anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçektir. Özellikle nosiseptif ağrı ile nöropatik ağrının ayırımını yapmada oldukça faydalıdır. LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan 5'i ağrı semptomlarını sorgulayan sorular içerir. Diğer 2'si ise allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini

içeren duysal muayeneye yöneliktir. Skala 0-24 arasında skorlanır ve 12 ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür. Nöropatik ağrı ayırıcı tanısı için kullanılan Türkçe validasyonu 2004 yılında yapılmıştır(80). Sensitivitesi %85 ve spesifitesi %80' dir (81).

2. PainDETECT skalası (PDQ): Nöropatik ağrının tipik semptom ve bulgularını, ağrının yayılım paternini taramak amaçlı kullanılır. Birinci basamak sağlık merkezlerinde bile kolaylıkla uygulanabilir. Kronik bel ağrılı hastalarda nöropatik ağrı tespitinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Duyarlılığı %85, özgüllüğü %80, pozitif prediktif değeri %83'tür. Anket sonucu elde edilen skorun ≥ 19 olması nöropatik ağrıyı güçlü bir şekilde düşündürür, 13-18 skoru ise nöropatik ağrı bileşeninin mevcut olabileceğini düşündürür. Alkan ve arkadaşları tarafından ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği yapılmıştır (82). Bununla birlikte, PDQ skorunun tedaviye yanıtı öngörmek için kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (83).

3. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) skalası: Semptom hakkında 7 soru, klinik muayene için 3 soru olmak üzere 10 soru içerir (her soru bir puandır), ≥ 4 skor nöropatik ağrı olarak kabul edilir (84).

Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirliği Çevik ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (85).

DN4'ün sensitivitesi %80 ve spesifitesi %92 olduğu gösterilmiştir (86).

4. Standardized Evaluation of Pain (StEP) skalası: Ağrının karakterini sorgulayan 6 soru, 9 duyu testi ve düz bacak kaldırma testinden oluşur. Lomber bölge dışındaki nöropatik ağrılarda validasyonu yapılmamıştır. Radiküler ağrılı hastalarda yüksek sensitivite (%92) ve yüksek spesifisite (%97) saptanmıştır (87).

5. McGill Ağrı Anketi (McGill Pain Questionnaire-MPQ): Çok boyutlu anketler içinde ağrıyı en ayrıntılı sorgulayan ağrı anketi olup tedavi çalışmaların da çok kullanılır. Ağrının çok boyutlu duysal ve duygusal boyutları üzerine bilgi sağlar. Her tür ağrı için geliştirilmiş jenerik bir ölçektir. Ağrının yerini, karakterini, zamansal değişimini ve şiddetini değerlendiren duysal, duygusal ve değersel ağrı ifadelerinin yer aldığı, 78 maddeden oluşan bir ankettir. Ancak nöropatik ağrıyı değerlendirmek üzere özelleşmiş bir anket değildir (88).

6. Nöropatik ağrı skalası (NPS): Nöropatik ağrı kalitesinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş ilk ölçektir. Kendi kendine değerlendirme anketidir. Ağrı kalitesi ile ilgili 10 madde içerir. Her madde 0-10 arasında ki sayısal ölçek ile değerlendirilir.

Nöropatik ağrı çalışmalarında çoğunlukla sekonder sonuç ölçütü olarak, bazılarında primer sonuç ölçütü olarak kullanılmıştır. Ancak bazı yetersizlikleri vardır: Sadece multiple sklerozda tam geçerliliği gösterilmiştir ve nöropatik ağrı sendromların da sık görülen allodini ve paroksizmal ağrı özelliklerini kapsamamaktadır. Bu sorunların üstesinden gelebilmek için bu skalaya nöropatik ağrı kalitesi ile ilgili 10 ek madde eklenerek “Ağrı Kalitesi Değerlendirme Ölçeği [Pain Quality Assessment Scale (PQAS)] oluşturulmuştur. Ancak değişime duyarlılığı tam olarak ortaya konamamış ve sadece karpal tünel sendromunda geçerliliği gösterilmiştir (88,89).

7. Nöropatik ağrı semptom envanteri (NPSI): NPS gibi kendi kendine değerlendirme anketidir. Nöropatik ağrının farklı mekanizmalara bağlı farklı yönlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Her biri 5 farklı ağrı kalitesini (spontan yanıcı ağrı, spontan derin ağrı, paroksizmal ağrı, uyartılmış ağrı ve parestezi/disestezi) sorgulayan 10 madde ve ağrının zamansal özellikleri ile ilgili 2 madde (son 24 saat için de devam eden spontan ağrı süresi ve ağrı ataklarının sayısı) içerir (89).

8. McGill anketi kısa form-2 (SF-MCGİLL-2): Kısaltılmış McGill Anketi’nin, nöropatik ağrıya özgü 7 yeni madde eklenerek genişletilmiş halidir. Her semptom 0-10 arasında sayısal olarak derecelendirilir. İlk geçerlilik çalışması diyabetik polinöropatiye yönelik bir ilaç çalışmasında yapılmıştır (90).

2.2.3. Nöropatik Ağrı Tedavi

Nöropatik ağrılı hastalarda tedavi interdisipliner bir yaklaşımla mümkündür. Hedef ağrıyı hafifletmek ya da dindirmek, yaşam kalitesini yükseltmektir. Tedavi yöntemleri; fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları, bilişsel ve davranışsal tedavi, farmakolojik tedaviler, invaziv yöntemler şeklinde sıralanır.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Fizik tedavi modalitelerinden TENS, yüzeysel ve derin ısıtıcılar, elektrik stimülasyonu, akupunktur, vibrasyon, masaj, kontrast banyo ağrının azaltılmasında kullanılan yöntemlerdir.

İnfraruj, hotpack, hidroterapi yüzeysel ısıtıcılardan olup lokal etkileriyle ağrı ve kas spazmını azaltırlar.

Ultrason derin ısıtıcı olup daha derin dokular olan kaslar, kemik ve ligamanları etkiler. Lokal kan dolaşımını, ağrı eşiğini ve sinir ileti hızını artırır. Bunun yanı sıra

periferik sinir ve pleksuslarda kortizol seviyesini artırır, böylece spinal ağrıyı azaltıp hareket açıklığını artırır.

TENS, diadinamik ve faradik gibi alçak frekanslı akımların analjezik etkisinden yararlanır.

Masaj ağırlı kas spazmını hafifletir, dolaşımı arttırır, varsa kontraktürleri azaltır ve hastaya psikolojik rahatlık verir. Masaj, mekanik ve refleks etkiyle kas içiği aktivitesini inhibe ederek veya geniş duyuşal afferent fibrilleri stimüle ederek, dolaşımı ve relaksasyonu arttırıp ağrıyı azaltır.

Egzersizle ağrı azalır, fleksibilite sağlanır, kas gücü artar. Diğer tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanmaktadır. Egzersiz programı servikal, lomber, dorsal bölgenin ve alt ekstremitelerin kas gücünü, mobilitesini, fleksibilitesini ve endüransını arttırmaya ve aerobik kapasiteyi iyileştirmeye yönelik olmalıdır (91,92).

Bilişsel ve Davranışsal Tedavi

Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, meditasyon gibi bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri kullanılabilir (93).

Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar antidepresanlar, antikonvulzanlar, opioidler, topikal ajanlardır. Standart analjeziklerin NA tedavisinde yeri yoktur. Antidepresan ve antikonvulzan ilaçlar NA'da farmakolojik tedavinin temelini oluşturur (94).

1. Antidepresanlar

a. Trisiklik Antidepresanlar (TSA): Nöropatik ağrıda en çok kullanılan ilaçlardır. Sinaptik aralıkta serotonerjik ve noradrenerjik geri alımı azaltmasının yanında α -adrenerjik blokaj ve NMDA reseptör antagonizması da yaparlar. Amitriptilin en yaygın kullanılan antidepresandır. Diyabet ve postherpetik nevraljide ağrıyı azaltır. İnmeli hastalarda görülen inme sonrası santral ağrıda plaseboya üstün bulunmuştur (94). Ağrıyı azaltmak için önerilen ortalama doz antidepresan etkiye ulaşmak için gereken dozlardan daha düşüktür. Trisiklik antidepresanlar ile NA'ya yanıt 3-10 gün içerisinde ortaya çıkar. Desipramin, nortriptilin, amitriptilin ve imipramin başlangıç dozu 10mg/gün olup akşam yatarken verilir. Her 5-7 günde bir 10-25 mg artırılır. En sık görülen yan etkiler antikolinerjik etkilere bağı gelişen ağız kuruluğı, konstipasyon,

taşikardi, bulanık görme, bilişsel değişiklikler, idrar retansiyonudur. Diğer yan etkiler ortostatik hipotansiyon, düşmeler, kilo alma, sedasyondur (93-95).

b. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Trisiklik antidepresanlara nazaran daha az etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup yan etkileri daha azdır (93-95). Yan etkiler; sersemlik, terleme, sedasyon, ajitasyon, gastrointestinal yakınmalardır (93,96).

c. Selektif noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI): Nöropatik ağrı tedavisinde duloksetin ve venlafaksin kullanılabilir. Yapılan metaanalizlerde TSA'lar daha etkili ve uygun maliyetli, SNRI'lar daha iyi yan etki profiline sahip bulunmuştur (96).

2. Antiepileptik ilaçlar: Çoğu antikonvülsan ilaç voltaja bağımlı sodyum kanallarını bloke etmek yoluyla membran depolarizasyonunu stabilize ederek ve sinaptik inhibisyonu arttırarak ya da sinaptik eksitasyonu azaltarak etki gösterir. Keskin, delici ya da elektrik şok benzeri ağrıda antiepileptik ilaçlar faydalıdır (94).

a. Karbamazepin: Hastada keskin, batıcı ya da elektrik şok benzeri komponenti olan ağrı varsa denenmelidir. Günde iki kez 50-100 mg'lık dozlarda başlanır ve giderek artırılır. Genellikle etkin doz 400-1000 mg/gündür. Maksimum 1200 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Özellikle kemik iliği süpresyonu ve karaciğer toksisitesi oluşturma riski nedeniyle tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ile karaciğer fonksiyon testlerine mutlaka bakılmalıdır (94).

b. Fenitoin: Sodyum kanalı üzerine etkili bir ilaç olup nöronal eksitabiliteyi azaltır ve hücre membranı stabilizasyonunu sağlar (94).

c. Lamotrijin: Presinaptik voltaj kapılı sodyum kanallarını inhibe eder. İnme sonrası talamik ağrıda ve HIV'e bağlı duyusal nöropatide etkin olduğu görüşü kabul edilmektedir (97).

d. Gabapentin: Presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α -2-delta alt birimine bağlanarak presinaptik nörotransmitter salınımını azaltır (98). Kontrollü klinik çalışmalarda gabapentinin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve hiperaljeziyle seyreden diğer nöropatik ağrılı durumlarda etkinliği kanıtlanmıştır. Gabapentinin diğer ilaçlara üstünlükleri arasında yan etki profilinin düşük olması, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi, idame dozunun ayarlanabilmesi ve gerektiğinde doz arttırımının hızlı yapılabilmesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe

etmemesi sayılabilir. Başlangıç dozu günde üç kere olmak üzere 100-300 mg/gün'dür. Yeterli etki sağlanana dek 3-5 günde bir 100-300 mg artırılmalıdır. Ortalama günlük doz 900- 1800 mg/gün'dür. 3600 mg/gün'e kadar güvenle çıkılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda doz ve sıklık azaltılmalıdır. Yan etkileri somnolans, bulantı, vertigo, baş ağrısı, konfüzyondur (94).

e. Pregabalin: Gabapentine büyük benzerlikler göstermektedir. δ -aminobutirik asidin (GABA) yapısal bir analogudur (99). GABA benzeri mekanizmalar üzerine direkt etkisi yoktur. Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının α -2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterin salımını azaltır (100). Yüksek biyoyararlanıma (%83) sahiptir. Önemli oranda metabolize olmamaktadır. In vitro ve in vivo çalışmalarda farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin anlamlı olmadığı gösterilmiştir (101). 300-600 mg'lık dozlarda ağrı tedavisinde plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (103). Pregabalinin; sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immün antijen, herpes virus enfeksiyonu, artritis, diyabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif özellikleri azalttığı gösterilmiş ancak, duyuşal olarak akut nosisepsiyonu etkilememiştir (102). Pregabalinin analjezik etkisinin yanı sıra antikonvülzan ve anksiyolitik etkinlikleri de gösterilmiştir.

3. Lokal Anestezikler: Günümüzde en sık kullanılanlar lidokain ve kapsaisindir. Lidokain, sodyum kanal inhibisyonu ile süperfisiyal sinirlerdeki ektopik deşarjları azaltmaktadır. Lidokain ve diğer lokal anestezikler akut nöropatik ağrıda etkilidir. Kapsaisin, miyelinsiz C liflerindeki bir reseptöre bağlanır, tekrar tekrar kullanıldığında bu liflerdeki substans P'yi ve diğer nörotransmitter düzeylerini azaltır ve hipotaljezi meydana gelir (92).

4. Opioidler: Akut şiddetli ağrı ve kanser ağrısındaki yeri çok iyi tanımlanmış olmakla birlikte nöropatik ağrıda kullanımları tartışmalıdır. Tramadol, noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörüdür ve major metaboliti μ opioid agonistidir. Diyabetik nöropatili hastalarda ağrının giderilmesinde, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri gösterilmiştir (102). Tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afinitede bağlanma gösterir. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır (94). Opioidlerin en sık yan etkileri konstipasyon, sedasyon, bulantı ve kimyasal bağımlılıktır.

5. NMDA reseptör antagonistleri (dekstrometorfan, ketamin): Santral sensitizasyonda rol alan eksitatör reseptörleri bloke ederek etki gösterirler. Ataksi, motor koordinasyon bozukluğu ve ağır sedasyon yapmaları yan etkileridir, NA'da dikkatli kullanılmalılardır (94).

İnvaziv Yöntemler

Medikal tedaviye dirençli nöropatik ağrıda ya da yan etki nedeniyle ilaç tedavisi verilemeyen hastalarda tercih edilebilir. Periferik sinir blokları (pleksus, miks somatik sinirler, saf duyuşal sinirler, sempatik sinirler), kimyasal nöroliz (alkol, fenol, %5 lidokain), fiziksel nöroliz (kriyoanaljezi), santral sinir blokajı (epidural, intratekal), nöroaksiyal ilaç uygulaması (lokal anestezikler, adrenerjik agonistler, baklofen, opioidler), nöroaugmentasyon (spinal kord stimölasyonu, periferik sinir stimölasyonu), nörocerrahi teknikler (dekompressif laminektomi, mikrovasküler dekompresyon, foraminotomi) uygulanan yöntemlerdir (91).

2.3. COVID-19 Ve Nöropatik Ağrı

İnsan koronavirüslerinin nöroinvazif olduğu, muhtemelen yayılma için aksonal taşıma kullandığı bilinmektedir ve ensefalit, anosmi, akut flask paralizi ve Guillan-Barré sendromu vakaları ile sık görülen nörolojik semptomlar ilişkilendirilmiştir (20).

Bu konuda yapılan çalışmalarda patolojik mekanizma, SARS ve MERS virüslerine benzer şekilde SARS-CoV-2'nin SSS istilasından olabilir şeklindedir. Diğer solunum virüslerinde olduğu gibi SARS-COV-2 de hematogen veya retrograd nöronal yoldan SSS'ye girebilir. SARS-COV2 aynı SARS-COV gibi ACE-2 reseptör üzerinden etki ettiğı kabul edilir. ACE-2 temel olarak akciğerlerde tip 2 alveoler hücrelerden eksprese olur, bunun yanı sıra ince barsak, böbrekler, beyin ve diğer organlarda da bulunur. Vücudun virüse karşı gelişen etkili immun cevabı ağırlıklı olarak Tip 1 interferon yolağı üzerinden olur. SARS-COV ve MERS-COV Tip 1 interferon yolağını baskırlar. SARS-COV2'nin de bu yolak üzerinden etki edip doğal immun cevabı bozduğı düşünölmektedir. Kronik ağrının immun sistem üzerine etkisi vardır ve bazı kişilerde immunosüpresyona yol açar. İmmun hücreler ve ürünlerinin inflamasyon ve nöropatik ağrı üzerine rolleri olduğu bilinmektedir. (16)

Koronavirüs enfeksiyonu ile ilgili olarak sinir sistemi hasarına yol açan başka mekanizmalar da aşağıda sıralanmıştır(104):

1. Doğrudan yaralanma: Virüsün proteini ve genetik materyali, beyin omurilik sıvısı veya beyin dokusunda saptanabilir, bu da virüslerin neden olduğu hasarlı sinir sistemini gösterir.
2. Hematojen yolla: Kan dolaşımı yoluyla santral sinir sistemine giren bir virüs daha sonra, vücuttaki mononükleer makrofajlarda çoğalmak üzere kana salınır ve bu daha sonra kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırır, böylece virüsün beyne girmesine neden olur ve viral ensefalite neden olur. Araştırmalar, SARS CoV-2'nin bu yoldan sinir sistemine nadiren girdiğini göstermiştir.
3. Nöronal yolla: Virüsler duyuşal veya motor sinir uçlarını retrograd veya anterograd olarak motor proteinler yani dynein ve kinesin yoluyla enfekte ederler. Olfaktör nöron taşınması, nöronal yollardan biridir. Nazal kavitedeki olfaktor sinir ve olfaktor bulbusun anatomik düzeni, CoV'nin beyne girmesini sağlayan SSS ile nazal epitel arasındaki geçişi oluşturur. Virüs nazal hücreleri enfekte ettikten sonra beyne ve beyin omurilik sıvısına ulaşmak için hem olfaktor sinire hem de olfaktor bulbusa girer.
4. Hipoksik yaralanma: Virüs, akciğer dokusunda çoğalarak alveollerin zara görmesine neden olur. Bu, SSS'de hipoksiye yol açacaktır. Asit ortamı beyinde vazodilatasyona, interstisyel ödemlere, serebral kan akımının azalmasına ve hatta iskemiye bağlı baş ağrısına neden olur. Aslında, COVID-19 hastaları sıklıkla sinir sistemi hasarına neden olabilen şiddetli hipoksiden muzdariptir.
5. İmmünite: Bir viral enfeksiyon, şiddetli pnömonide Sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna (SIRS) neden olabilir. SARS ve COVID-19 yüksek mortalite nedenidir. CoV'nin SSS'deki makrofajları, mikrogliya ve astrositleri enfekte etme yeteneği yüksektir. Nörotropik virüsler, glial hücreleri aktive edebilir ve bir proinflamatuvar durumu indükleyebilir. İnterlökin-6, bu yanıtta önemli bir bileşendir. Yapılan bir çalışmada, COVID-19 enfeksiyonunda çok sayıda inflamatuvar faktörün artmış olduğunu doğrulamıştır(105).

6. Diğer nedenler: SSS, virüslerin bu katmandan geçmesine engel olan çok sayıda parankimal yapıya sahiptir. Bununla birlikte, virüs SSS'ye eriştikten sonra onu ortadan kaldırmak zordur. Nöronlarda kompleks antijen ağı olmadığından, virüsün yok edilmesi yalnızca sitotoksik T hücrelerinin rolüne bağlıdır (105).

COVID-19 enfeksiyon sürecine bağlı sinir sistemi hasarının bazı mekanizmaları, nöropatik ağrının gelişiminde kesinlikle rol oynar. Bu, nöropatik ağrının, periferik veya merkezi sinir sisteminin hastalık veya yaralanmasından kaynaklanması ve lezyonların herhangi bir noktada ortaya çıkması ile ilişkilidir. Bu hasarlı sinir lifleri, nöropatik ağrıya dönüşebilen diğer ağrı merkezlerine yanlış sinyal gönderir (16). Biz de bu çalışmada COVID-19 geçirmiş hastalarda post-COVID-19 dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/1682 protokol koduyla onay alındı (bkz. Ek-2). Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı (Bkz.Ek-3). Helsinki deklarasyon gözetildi.

Çalışmaya 18-90 yaş aralığında COVID-19 hastalığı geçiren (pozitif PCR test sonucu olan) hastalar dahil edildi. Çalışma prospektif gözlemsel bir çalışma olarak planlandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- 1) 18-90 yaş aralığında
- 2) Her iki cinsiyet
- 3) Son 1 yıl içinde COVID-19 PCR test pozitif olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1) Önceden bilinen nöropatik ağrı yapabilecek hastalık varlığı (polinöropati, inme, MS, diyabet ve benzeri hastalıklar.)
- 2) Covid pnömoni tutulumu olup COVID-19 PCR negatif olan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, geçirdiği COVID-19 hastalık şiddeti (semptomların varlığı ve süresi, tedavi süresi ve sayısı, Toraks BT'de enfeksiyonla ilişkili bulgu olup olmadığı, hastane veya yoğun bakım yatışı olup olmadığı) hastanın kendisine sorularak, aktif hastalık döneminde var olan kan ve radyolojik tetkikleri sağlık kayıt sistemlerinden sorgulanarak çalışmamız için hazırladığımız tez veri toplama formuna (bkz. Ek-4) kaydedildi. Hastalara COVID-19 hastalığının aktif döneminde, son 1 ay içinde ve son 1 haftadaki ağrısı VAS (Vizüel ağrı skalası) skoru ile sorgulandı ve tez veri toplama formuna (bkz. Ek-4) kaydedildi.

COVID-19 hastalığı geçirmiş olan hastalara kas iskelet sistemi ağrıları "Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA)" ile sorgulandı. GNKİSA, dokuz vücut bölgesinde (boyun, omuzlar, sırt, dirsekler, el bilekleri/eller, bel, kalçalar/uyluklar, dizler, ayak bilekleri/ ayaklar) kas iskelet sistemi ağrılarının başlangıcı, prevelansı ve sonucu ile ilgili güvenilir bilgi sağlayan, kendi kendine veya kişisel görüşme tekniği ile doldurulabilen bir ankettir. Kas iskelet sistemi içinde olan

ağrıların nöropatik komponentini araştırmak amacıyla LANSS nöropatik ağrı anketi ve PDQ nöropatik ağrı anketi kullanıldı. Tüm soruların cevaplanması 25-30 dakika gibi kısa bir zaman aldı. Okuma yazma bilen hastalar formları kendisi doldururken, bilmeyen hastalara yakını veya hekim yardım etti.

3.1. Ölçekler ve Formlar

3.1.1. Tez Veri Toplama Formu (Bkz.Ek-4)

Çalışma için gerekli bilgiler bu form kullanılarak sorgulandı. Formda demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, meslek, yaşadığı yer, medeni durum, eğitim durumu), COVID-19 hastalık özellikleri (hastalığı ne zaman geçirdiği, aktif hastalık dönemindeki semptomlar, tedavisinin nerede yapıldığı, hastane veya yoğun bakım yatışı olup olmadığı, COVID-19 için kullandığı tedaviler, akciğer grafisi veya toraks BT çekilip çekilmediği, çekildiyse hastalıkla veya enfeksiyonla uyumlu bulgular olup olmadığı, COVID-19 hastalık sürecinde hemogram, biyokimya, D vitamini düzeyi bakılıp bakılmadığı bakıldıysa düzeyi vs.), hastaların COVID-19 hastalığının aktif döneminde, son 1 ay içinde ve son 1 haftadaki VAS skoru bilgilerine yer verilmiştir.

3.1.2. Vizüel Ağrı Skalası (VAS) (Bkz. Ek-5)

Vizüel ağrı skalası, tüm ağrı çeşitleri için kullanılabilen birçok farklı versiyonları da olan ayrıca ACR (Amerikan Romatoloji Derneği) tarafından hastalık aktivitesi tayininde de kullanılmasının önerildiği bir skaladır (106). Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. Vizüel ağrı skalası basitçe 100 mm'lik horizontal düz bir hattan oluşur, ağrı derecesi, sağlıklılık seviyesi gibi çeşitli özellikleri değerlendirirken çoğunlukla soldan sağa doğru; iyiden kötüye doğru derecelendirilir (107). 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir (108). Bazı çalışmalarda sağdan sola, dikey veya resimli olan versiyonları da kullanılmıştır fakat çizgi eksenin yönünün ölçümü önemli derecede etkilemediği sonucuna varılmıştır (109).

3.1.3. Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi (GNKİSA) (Bkz. Ek-6)

Hastalara kas iskelet sistemi rahatsızlıklarını sorgulamak amacıyla kullanılan bir ankettir. GNKİSA, dokuz vücut bölgesinde (boyun, omuzlar, sırt, dirsekler, el bilekleri/eller, bel, kalçalar/uyluklar, dizler, ayak bilekleri/ ayaklar) kas iskelet sistemi ağrılarının başlangıcı, prevelansı ve sonucu ile ilgili güvenilir bilgi sağlayan, kendi kendine veya kişisel görüşme tekniğı ile doldurulabilen bir ankettir. Kişilere son 12 ayda, son 4 haftada ve değerdendirmenin yapıldığı sırada günlük aktiviteyi engelleyecek ağrı veya rahatsızlık hissedip hissetmediğı sorulur ve evet/hayır şeklinde işaretlenir (110). Ağrının kaç senedir devam ettiğı, ağrıya bağılı olarak iş değışimi yapıp yapmadığı, ilaç kullanımı ve bu ağrıya bağılı olarak rapor alınıp alınmadığı da ayrıca 17 sorgulanmıştır. Bu anket rahatsızlıkların başlangıcı, prevelansı ve sonucu ile ilgili güvenilir bilgi sağlar ve kişisel görüşme tekniğı ile doldurulmaktadır (111).

3.1.4. Pain- DETECT Nöropatik Ağrı Anketi (PDQ) (Bkz. Ek-7)

Ölçek 13 sorudan oluşur ve maksimum puan 38'dir. Freynhagen ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Türkiye' deki geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Alkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (82). Elde edilen puana göre aşağıdaki şekilde yorumlanır:

0-12 puan: nöropatik ağrı bileşeni negatif

12-18 puan: belirsiz nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir

18-38 puan: nöropatik ağrı bileşeni pozitif

3.1.5. LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) skalası (Bkz.Ek-8)

Ölçek toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan beşi ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içerir. Diğerd ikisi ise allodini ve iğne duyusu testini içeren duysal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar evet–hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır, 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürür. LANNS ağrı skalasının Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğı Yücel ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (80).

3.2. İstatistiksel Olarak Değerdendirme

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerdendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik

verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma ($Ort \pm SS$) ve minimum-maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İekli grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin birbiriyle ilişkisinin incelenmesinde Spearman korelasyon testinden yararlanılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya 119'u (%56,9) kadın ve 90'ı (%43,1) erkek olmak üzere toplam 209 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş ortalaması $37,5 \pm 12,0$ (min=19-maks=74) yıl olarak bulunmuştur. Katılımcıların 174'ü (%83,3) aktif çalışıyor iken 35'i (%16,7) aktif çalışmıyordu (emekli/ev hanımı/işsiz). Çalışmaya dahil edilen katılımcıların eğitim durumu 26'sı (%12,4) ortaokul ve altı (ortaokul/ilkokul mezunu/okuryazar değil), 37'si (%17,7) lise mezunu ve 146'sı (%69,9) üniversite mezunudur. Katılımcıların medeni durumu ise 74'ü (%35,4) bekar ve 135'i (%64,6) evli olup bunlardan 111'inin (%53,1) çocuğu vardır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

		Sayı	%
Yaş, Ort±SS		37,5±12,0	
Cinsiyet	Kadın	119	56,9
	Erkek	90	43,1
Meslek	Çalışıyor	174	83,3
	Çalışmıyor	35	16,7
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	26	12,4
	Lise	37	17,7
	Üniversite	146	69,9
Medeni durum	Bekâr	74	35,4
	Evli	135	64,6
Çocuk	Var	111	53,1
	Yok	98	46,9

Çalışmaya katılan hastaların 73'ünde (%34,9) ek hastalık (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, major depresyon, malignite, diğer) bulunmaktadır. Yine 199'ünde (%95,2) COVID-19 semptomları bulunmaktadır. En çok görülen COVID-19 semptomun ağrı (%77), halsizlik (%68,4) ve miyalji (%67,5) olduğu görülmüştür (Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan hastaların 182'si (%87,1) tedavi almıştır. En fazla oranda Favipiravir (%61,5) tedavisi alınmıştır. Tedavilerin 194'ü (%92,8) ayaktan yapılmışken; 13'ü (%6,2) serviste ve 2'si (%1) yoğun bakımda tedavi olmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Katılımcıların ek hastalık varlığı ve COVID-19 semptomları

		Sayı	%
Ek hastalık	Var	73	34,9
	Yok	136	65,1
COVID-19 Semptomları		199	95,2
Ağrı		161	77,0
Artralji		117	56,0
Miyalji		141	67,5
Halsizlik		143	68,4
Ateş		80	38,3
Nefes darlığı		46	22,0
Öksürük		76	36,4
Göğüs ağrısı		36	17,2
Bulantı		24	11,5
Kusma		15	7,2
İshal		32	15,3
Baş ağrısı		124	59,3
Tromboemboli		4	1,9
Cilt sorunları		13	6,2
Koku tat kaybı		106	50,7
Depresyon		3	1,4

Tablo 4.3. Katılımcıların aktif COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki tedavi durumları

		Sayı	%
Tedavi alma durumu	Evet	182	87,1
	Hayır	27	12,9
Alınan tedavi	Hidroksiklorokin	16	8,8
	Favipiravir	112	61,5
	Parasetamol	29	15,9
	NSAİİ	4	2,2
	Antikoagülan	8	4,4
	Steroid	3	1,6
	Antibiyotik	2	1,1
	Vitamin destekleri	8	4,4
	Ayaktan	194	92,8
Tedavi şekli	Servis	13	6,2
	Yoğun bakım	2	1,0

Hastaların 13'ünün (%6,2) hemogram değeri düşük, 72'sinin (%34,4) normal ve 3'ünün (%1,4) ise yüksek iken 76'sının (%36,4) karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri

(KCFT/BFT) normal ve 11'inin (%5,3) ise yüksektir. Yine katılımcıların 9'unun (%4,3) D vitamini düşük, 12'sinin (%5,7) normal ve 1'inin (%0,5) ise yüksektir. Hastaların 19'unun (%9,1) normal Akciğer (AC) grafisi, 3'ünün (%1,4) anormal AC grafisi, 49'unun (%23,4) normal Torax bilgisayarlı tomografisi (BT) ve 32'sinin (%15,3) anormal Torax BT'si bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Katılımcıların aktif COVID-19 enfeksiyonu sırasındaki kan değerleri ve radyolojik tetkikleri

		Sayı	%
Hemogram	Düşük	13	6,2
	Normal	72	34,4
	Yüksek	3	1,4
	Tetkik yapılmamış	121	57,9
KCFT/BFT	Normal	76	36,4
	Yüksek	11	5,3
	Tetkik yapılmamış	122	58,4
D vitamini	Düşük	9	4,3
	Normal	12	5,7
	Yüksek	1	,5
	Tetkik yapılmamış	187	89,5
Radyolojik tetkik	Normal AC grafisi	19	9,1
	Anormal AC grafisi	3	1,4
	Normal Torax BT	49	23,4
	Anormal Torax BT	32	15,3
	Tetkik yapılmamış	106	50,7

Hastaların aktif COVID-19 döneminde VAS skoru ortalaması $5,44 \pm 3,06$ olarak son 1 ay VAS skor ortalaması $1,16 \pm 1,99$ olarak ve son bir hafta VAS skoru ortalaması ise $1,09 \pm 1,99$ olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Katılımcıların VAS skorları

	Ort $\pm$ SS	Minimum-Maksimum
Aktif COVID döneminde VAS	$5,44 \pm 3,06$	0-10
Son 1 ay VAS	$1,16 \pm 1,99$	0-8
Son bir hafta VAS	$1,09 \pm 1,99$	0-9

Hastaların COVID-19 sonrası geçen süreleri ortalaması $5,76 \pm 2,95$ (min=0,5-maks=12) ay olarak bulunmuştur. Aynı zamanda hastaların 41'inde (%19,6) COVID-19 enfeksiyonu sonrası ağrılar devam etmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların LANSS skor ortalaması (min-max) $1,42 \pm 3,39$ (0-16) olarak PDQ skor ortalaması (min-max) ise $2,38 \pm 4,78$ (0-25) olarak bulunmuştur. LANSS skoruna göre hastaların 6'sında (%2,9) nöropatik ağrı var iken PDQ skoruna göre 12'sinde (%5,7) nöropatik ağrı vardır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Katılımcıların LANSS ve PDQ kategori sayı ve yüzdesi

		Sayı	%
LANSS kategorisi	Nöropatik ağrı yok	203	97,1
	Nöropatik ağrı var	6	2,9
PDQ kategorisi	Negatif	197	94,3
	Şüpheli/Pozitif	12	5,7

PDQ'e göre nöropatik ağrı varlığı arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

LANSS'a göre nöropatik ağrı oranı bekarlarda %6,8 iken evlilerde %0,7 olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,022$). LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı arasında diğer sosyodemografik özellikler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin PDQ'e göre nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		37,2±12,0		42,5±9,9		0,052**
Cinsiyet	Kadın	109	91,6	10	8,4	0,073
	Erkek	88	97,8	2	2,2	
Meslek	Çalışmıyor	31	88,6	4	11,4	0,121
	Çalışıyor	166	95,4	8	4,6	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	24	92,3	2	7,7	0,894
	Lise	35	94,6	2	5,4	
	Üniversite	138	94,5	8	5,5	
Medeni durum	Bekar	69	93,2	5	6,8	0,758
	Evli	128	94,8	7	5,2	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Tablo 4.8. Katılımcıların sosyodemografik özelliklerinin LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Yok		Var		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Yaş, Ort±SS		37,4±11,9		39,5±12,2		0,533**
Cinsiyet	Kadın	114	95,8	5	4,2	0,239
	Erkek	89	98,9	1	1,1	
Meslek	Çalışmıyor	33	94,3	2	5,7	0,264
	Çalışıyor	170	97,7	4	2,3	
Eğitim durumu	Ortaokul ve altı	25	96,2	1	3,8	0,951
	Lise	36	97,3	1	2,7	
	Üniversite	142	97,3	4	2,7	
Medeni durum	Bekar	69	93,2	5	6,8	0,022
	Evli	134	99,3	1	,7	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır.

PDQ ve LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı ile aktif hastalık dönemindeki klinik parametreler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.9-4.10).

Tablo 4.9. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki klinik parametreler ile PDQ nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Ek hastalık	Var	66	90,4	7	9,6	0,116
	Yok	131	96,3	5	3,7	
Tedavi durumu	Evet	170	93,4	12	6,6	0,372
	Hayır	27	100,0	0	,0	
Tedavi şekli	Ayaktan	183	94,3	11	5,7	0,601
	Servis	12	92,3	1	7,7	
	Yoğun bakım	2	100,0	0	,0	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.10. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki klinik parametreler ile LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Yok		Var		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Ek hastalık	Var	70	95,9	3	4,1	0,423
	Yok	133	97,8	3	2,2	
Tedavi durumu	Evet	176	96,7	6	3,3	0,338
	Hayır	27	100,0	0	,0	
Tedavi şekli	Ayaktan	189	97,4	5	2,6	0,364
	Servis	12	92,3	1	7,7	
	Yoğun bakım	2	100,0	0	,0	

*Kikare analizi yapılmıştır.

PDQ ve LANSS'a göre nöropatik ağrı varlığı ile aktif hastalık dönemindeki laboratuvar ve radyolojik parametreler açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.11-4.12)

Tablo 4.11. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki laboratuvar ve radyolojik parametrelerin PDQ nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Hemogram	Düşük	13	100,0	0	,0	0,765
	Normal	68	94,4	4	5,6	
	Yüksek	3	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	113	93,4	8	6,6	
KCFT/BFT	Normal	72	94,7	4	5,3	0,882
	Yüksek	11	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	114	93,4	8	6,6	
D vitamini	Düşük	8	88,9	1	11,1	0,540
	Normal	12	100,0	0	,0	
	Yüksek	1	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	176	94,1	11	5,9	
Radyolojik tetkik	Normal AC grafisi	18	94,7	1	5,3	0,166
	Anormal AC grafisi	2	66,7	1	33,3	
	Normal Torax CT	48	98,0	1	2,0	
	Anormal Torax CT	29	90,6	3	9,4	
	Yapılmamış	100	94,3	6	5,7	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.12. Katılımcıların aktif hastalık dönemindeki laboratuvar ve radyolojik parametrelerin LANSS nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması

		Yok		Var		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Hemogram	Düşük	13	100,0	0	,0	0,639
	Normal	71	98,6	1	1,4	
	Yüksek	3	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	116	95,9	5	4,1	
KCFT/BFT	Normal	75	98,7	1	1,3	0,575
	Yüksek	11	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	117	95,9	5	4,1	
D vitamini	Düşük	9	100,0	0	,0	0,867
	Normal	12	100,0	0	,0	
	Yüksek	1	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	181	96,8	6	3,2	
Radyolojik tetkik	Normal AC grafisi	19	100,0	0	,0	0,057
	Anormal AC grafisi	2	66,7	1	33,3	
	Normal Torax CT	49	100,0	0	,0	
	Anormal Torax CT	32	100,0	0	,0	
	Yapılmamış	101	95,3	5	4,7	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Genişletilmiş Nordic Kas İskelet sistemi anket verilerinin dağılımına bakıldığında, en çok ağrı yaşanan bölgelerin sırt (%20,1), bel (%15,3) ve diz (%11,5) bölgesi olduğu görülmektedir. Ancak bu sorunlar nedeniyle hastaneye yatış oranının (en yüksek %1,4) ve iş ya da görev değiştirme oranının (en yüksek %0,5) düşük olduğu tespit edilmiştir. Yaşanan kas iskelet sistemi ağrıları nedeniyle son 12 ay, son 1 ay ve ölçüm yapılan günde de en çok sorun yaşanan bölgelerin yine sırt, bel ve diz olduğu belirlenmiştir. Bu problemler sebebiyle son 12 ayda evde ya da ev dışında işlerin aksama oranıyla, yine aynı problemler sebebiyle son 12 ay içerisinde sağlık hizmetlerine başvuru oranının düşük olduğu görülmüştür. Sırt, bel ve diz bölgesi sorunları nedeniyle ilaç kullanımının diğer bölgelere göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Ağrı şiddetinin sırt, bel ve diz bölgesinde fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Genişletilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi Verilerine Ait Tanımlayıcı İstatistikler n (%)

	Boyun	Omuz	Sırt	Dirsek	El/el bileği	Bel	Kalça/uyluk	Diz	Ayak bilek
Bu vücut bölgesinde sorununuzEvet	18 (8,6)	14 (6,7)	42 (20,1)	4 (1,9)	12 (5,7)	32 (15,3)	11 (5,3)	24 (11,5)	11 (5,3)
Hayır	191 (91,4)	195 (93,3)	167 (79,9)	205 (98,1)	197 (94,3)	177 (84,7)	198 (94,7)	185 (88,5)	198 (94,7)
Bu sorun nedeniyle hiç hastanedeEvet	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hayır	208 (99,5)	209 (100,0)	207 (99,0)	209 (100,0)	209 (100,0)	206 (98,6)	209 (100,0)	209 (100,0)	209 (100,0)
İşinizi ya da göreviniziEvet	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
değiştirmek zorunda kaldınız mı?Hayır	208 (99,5)	209 (100,0)	208 (99,5)	208 (99,5)	209 (100,0)	208 (99,5)	209 (100,0)	209 (100,0)	209 (100,0)
Son 12 ay içerisinde herhangi birEvet	18 (8,6)	13 (6,2)	39 (18,7)	4 (1,9)	12 (5,7)	25 (12,0)	9 (4,3)	20 (9,6)	11 (5,3)
Hayır	191 (91,4)	196 (93,8)	170 (81,3)	205 (98,1)	197 (94,3)	184 (88,0)	200 (95,7)	189 (90,4)	198 (94,7)
Son 1 ay içinde herhangi birEvet	18 (8,6)	11 (5,3)	38 (18,2)	3 (1,4)	10 (4,8)	25 (12,0)	8 (3,8)	21 (10,0)	10 (4,8)
Hayır	191 (91,4)	198 (94,7)	171 (81,8)	206 (98,6)	199 (95,2)	184 (88,0)	201 (96,2)	188 (90,0)	199 (95,2)
Bugün sorununuz oldu mu?	12 (5,7)	7 (3,3)	21 (10,0)	2 (1,0)	6 (2,9)	16 (7,7)	3 (1,4)	13 (6,2)	6 (2,9)
Hayır	197 (94,3)	202 (96,7)	188 (90,0)	207 (99,0)	203 (97,1)	193 (92,3)	206 (98,6)	196 (93,8)	203 (97,1)
Son 12 ay içerisinde evde ya daEvet	8 (3,8)	6 (2,9)	15 (7,2)	3 (1,4)	4 (1,9)	15 (7,2)	5 (2,4)	11 (5,3)	4 (1,9)
Hayır	201 (96,2)	203 (97,1)	194 (92,8)	206 (98,6)	205 (98,1)	194 (92,8)	204 (97,6)	198 (94,7)	205 (98,1)
Son 12 ay içerisinde sağlıkEvet	6 (2,9)	5 (2,4)	15 (7,2)	2 (1,0)	3 (1,4)	8 (3,8)	3 (1,4)	13 (6,2)	2 (1,0)
hizmetlerine başvurduğunuz mu? Hayır	203 (97,1)	204 (97,6)	194 (92,8)	207 (99,0)	206 (98,6)	201 (96,2)	206 (98,6)	196 (93,8)	207 (99,0)
Son 12 ay içerisinde ilaç aldınızEvet	8 (3,8)	9 (4,3)	20 (9,6)	3 (1,4)	3 (1,4)	16 (7,7)	7 (3,3)	14 (6,7)	3 (1,4)
Hayır	201 (96,2)	200 (95,7)	189 (90,4)	206 (98,6)	206 (98,6)	193 (92,3)	202 (96,7)	195 (93,3)	206 (98,6)
Son 12 ay içerisinde hastalıkEvet	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,5)
Hayır	208 (99,5)	207 (99,0)	207 (99,0)	208 (99,5)	208 (99,5)	208 (99,5)	209 (100,0)	207 (99,0)	208 (99,5)
Sürekli	6 (2,9)	2 (1,0)	7 (3,3)	1 (0,5)	2 (1,0)	6 (2,9)	2 (1,0)	7 (3,3)	1 (0,5)
Sık sık	10 (4,8)	9 (4,3)	28 (13,4)	2 (1,0)	6 (2,9)	11 (5,3)	4 (1,9)	10 (4,8)	6 (2,9)
Nadiren	2 (1,0)	3 (1,4)	7 (3,3)	1 (0,5)	4 (1,9)	14 (6,7)	5 (2,4)	7 (3,3)	5 (2,4)
Olmuyor	191 (91,4)	195 (93,3)	167 (79,9)	205 (98,1)	197 (94,3)	178 (85,2)	198 (94,7)	185 (88,5)	197 (94,3)
Azalıyor	8 (3,8)	4 (1,9)	16 (7,7)	1 (0,5)	3 (1,4)	10 (4,8)	4 (1,9)	11 (5,3)	2 (1,0)
Değişmiyor	10 (4,8)	10 (4,8)	26 (12,4)	3 (1,4)	9 (4,3)	21 (10,0)	7 (3,3)	13 (6,2)	10 (4,8)
Sorun olmuyor	191 (91,4)	195 (93,3)	167 (79,9)	205 (98,1)	197 (94,3)	178 (85,2)	198 (94,7)	185 (88,5)	197 (94,3)
Ağrı şiddeti nedir	,49±1,66	,36±1,43	1,03±2,26	,11±,83	,29±1,29	,75±1,99	,27±1,25	,57±1,73	,27±1,18

PDQ'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun (p=0,012), sırt (p=0,017), dirsek (p=0,017), el/el bileği (p=0,002), bel (p<0,001), diz (p=0,001) ve ayak/ayak bileği (p=0,002) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Tablo 4.14). LANSS'a göre ise nöropatik ağrısı olanların bel (p<0,001) ve diz (p=0,021) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.14. Bu vücut bölgesinde sorununuz oldu mu (Nordic A) (PDQ'e göre)

	Negatif		Şüpheli/Pozitif		p *
	Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	14	7,1	4	33,3	0,012
Omuz	12	6,1	2	16,7	0,187
Sırt	36	18,3	6	50,0	0,017
Dirsek	2	1,0	2	16,7	0,017
El/el bileği	8	4,1	4	33,3	0,002
Bel	23	11,7	9	75,0	<0,001
Kalça/uyluk	9	4,6	2	16,7	0,124
Diz	18	9,1	6	50,0	0,001
Ayak/bilek	7	3,6	4	33,3	0,002

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.15. Bu vücut bölgesinde sorununuz oldu mu (Nordic A) (LANSS'a göre)

	Yok		Var		p *
	Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	17	8,4	1	16,7	0,421
Omuz	13	6,4	1	16,7	0,344
Sırt	40	19,7	2	33,3	0,347
Dirsek	4	2,0	0	,0	0,728
El/el bileği	12	5,9	0	,0	0,540
Bel	26	12,8	6	100,0	<0,001
Kalça/uyluk	11	5,4	0	,0	0,558
Diz	21	10,3	3	50,0	0,021
Ayak/bilek	10	4,9	1	16,7	0,280

*Kikare analizi yapılmıştır.

PDQ'e göre nöropatik ağrısı olanların son bir ay içerisinde boyun (p=0,012), sırt (p=0,01), el/el bileği (p=0,014), bel (p<0,001), diz (p<0,001) ve ayak/ayak bileği (p=0,014) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Tablo 4.16).

LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların son bir ay içerisinde bel ($p<0,001$) ve diz ($p=0,014$) bölgesinde sorun olma oranı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Son 1 ay süresince herhangi bir ağrınız oldu mu? (Nordic F)(PDQ'e göre)

	Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	14	7,1	4	33,3	0,012
Omuz	9	4,6	2	16,7	0,124
Sırt	32	16,2	6	50,0	0,01
Dirsek	2	1,0	1	8,3	0,163
El/el bileği	7	3,6	3	25,0	0,014
Bel	17	8,6	8	66,7	<0,001
Kalça/uyluk	6	3,0	2	16,7	0,070
Diz	15	7,6	6	50,0	<0,001
Ayak/bilek	7	3,6	3	25,0	0,014

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.17. Son 1 ay süresince herhangi bir ağrınız oldu mu? (Nordic F) (LANSS'a göre)

	Yok		Var		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	17	8,4	1	16,7	0,476
Omuz	10	4,9	1	16,7	0,280
Sırt	36	17,7	2	33,3	0,299
Dirsek	3	1,5	0	,0	0,764
El/el bileği	10	4,9	0	,0	0,577
Bel	19	9,4	6	100,0	<0,001
Kalça/uyluk	8	3,9	0	,0	0,620
Diz	18	8,9	3	50,0	0,014
Ayak/bilek	9	4,4	1	16,7	0,258

*Kikare analizi yapılmıştır.

PDQ'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun ($p=0,003$), sırt ($p=0,005$), dirsek ($p=0,017$), el/el bileği ($p=0,003$), bel ($p<0,001$), diz ($p<0,001$) ve ayak/ayak bileği ($p=0,002$) bölgesinde görülen ağrının sıklığı nöropatik ağrısı olmayanların sıklığından fazla görülmüştür (Tablo 4.18). LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların sırt ($p=0,039$), bel ($p<0,001$) ve diz ($p=0,01$) bölgesinde görülen ağrının sıklığı nöropatik ağrısı olmayanların sıklığından fazla görülmüştür (Tablo 4.19).

Tablo 4.18. Ağrı ne sıklıkla oluyor (Nordic M) (PDQ’e göre)

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	Sürekli	3	1,5	3	25,0	0,003
	Sık sık	9	4,6	1	8,3	
	Nadiren	2	1,0	0	,0	
	Olmuyor	183	92,9	8	66,7	
Omuz	Sürekli	1	,5	1	8,3	0,083
	Sık sık	8	4,1	1	8,3	
	Nadiren	3	1,5	0	,0	
	Olmuyor	185	93,9	10	83,3	
Sırt	Sürekli	4	2,0	3	25,0	0,005
	Sık sık	25	12,7	3	25,0	
	Nadiren	7	3,6	0	,0	
	Olmuyor	161	81,7	6	50,0	
Dirsek	Sürekli	0	,0	1	8,3	0,017
	Sık sık	1	,5	1	8,3	
	Nadiren	1	,5	0	,0	
	Olmuyor	195	99,0	10	83,3	
El/el bileği	Sürekli	1	,5	1	8,3	0,003
	Sık sık	4	2,0	2	16,7	
	Nadiren	3	1,5	1	8,3	
	Olmuyor	189	95,9	8	66,7	
Bel	Sürekli	2	1,0	4	33,3	<0,001
	Sık sık	7	3,6	4	33,3	
	Nadiren	13	6,6	1	8,3	
	Olmuyor	175	88,8	3	25,0	
Kalça/uyluk	Sürekli	2	1,0	0	,0	0,124
	Sık sık	3	1,5	1	8,3	
	Nadiren	4	2,0	1	8,3	
	Olmuyor	188	95,4	10	83,3	
Diz	Sürekli	4	2,0	3	25,0	<0,001
	Sık sık	9	4,6	1	8,3	
	Nadiren	5	2,5	2	16,7	
	Olmuyor	179	90,9	6	50,0	
Ayak/ayak bileği	Sürekli	1	,5	0	,0	0,002
	Sık sık	3	1,5	3	25,0	
	Nadiren	4	2,0	1	8,3	
	Olmuyor	189	95,9	8	66,7	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.19. Ağrı ne sıklıkla oluyor (Nordic M)(LANSS’a göre)

		Yok		Var		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	Sürekli	5	2,5	1	16,7	0,235
	Sık sık	10	4,9	0	,0	
	Nadiren	2	1,0	0	,0	
	Olmuyor	186	91,6	5	83,3	
Omuz	Sürekli	1	,5	1	16,7	0,095
	Sık sık	9	4,4	0	,0	
	Nadiren	3	1,5	0	,0	
	Olmuyor	190	93,6	5	83,3	
Sırt	Sürekli	5	2,5	2	33,3	0,039
	Sık sık	28	13,8	0	,0	
	Nadiren	7	3,4	0	,0	
	Olmuyor	163	80,3	4	66,7	
Dirsek	Sürekli	1	,5	0	,0	0,989
	Sık sık	2	1,0	0	,0	
	Nadiren	1	,5	0	,0	
	Olmuyor	199	98,0	6	100,0	
El/el bileği	Sürekli	2	1,0	0	,0	0,945
	Sık sık	6	3,0	0	,0	
	Nadiren	4	2,0	0	,0	
	Olmuyor	191	94,1	6	100,0	
Bel	Sürekli	2	1,0	4	66,7	<0,001
	Sık sık	10	4,9	1	16,7	
	Nadiren	13	6,4	1	16,7	
	Olmuyor	178	87,7	0	,0	
Kalça/uyluk	Sürekli	2	1,0	0	,0	0,952
	Sık sık	4	2,0	0	,0	
	Nadiren	5	2,5	0	,0	
	Olmuyor	192	94,6	6	100,0	
Diz	Sürekli	5	2,5	2	33,3	0,01
	Sık sık	9	4,4	1	16,7	
	Nadiren	7	3,4	0	,0	
	Olmuyor	182	89,7	3	50,0	
Ayak/ayak bileği	Sürekli	1	,5	0	,0	0,302
	Sık sık	5	2,5	1	16,7	
	Nadiren	5	2,5	0	,0	
	Olmuyor	192	94,6	5	83,3	

*Kikare analizi yapılmıştır.

PDQ'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun (p=0,002), sırt (p=0,0011), dirsek (p=0,017), el/el bileği (p=0,003), bel (p<0,001), diz (p<0,001) ve ayak/ayak bileği (p=0,002) bölgesinde tatil günlerinde ağrının değişmeme oranı nöropatik ağrısı olmayanların oranından anlamlı şekilde fazla görülmüştür (Tablo 4.20). LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların bel (p<0,001) ve diz (p=0,006) bölgesinde tatil günlerinde ağrının değişmeme oranı nöropatik ağrısı olmayanların oranından anlamlı şekilde fazla görülmüştür (Tablo 4.21).

Tablo 4.20. Ağrınız tatil günleri (Nordic N) (PDQ'e göre)

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	Azalıyor	8	4,1	0	,0	0,002
	Değişmiyor	6	3,0	4	33,3	
	Sorun olmuyor	183	92,9	8	66,7	
Omuz	Azalıyor	4	2,0	0	,0	0,187
	Değişmiyor	8	4,1	2	16,7	
	Sorun olmuyor	185	93,9	10	83,3	
Sırt	Azalıyor	15	7,6	1	8,3	0,011
	Değişmiyor	21	10,7	5	41,7	
	Sorun olmuyor	161	81,7	6	50,0	
Dirsek	Azalıyor	1	,5	0	,0	0,017
	Değişmiyor	1	,5	2	16,7	
	Sorun olmuyor	195	99,0	10	83,3	
El/el bileği	Azalıyor	2	1,0	1	8,3	0,003
	Değişmiyor	6	3,0	3	25,0	
	Sorun olmuyor	189	95,9	8	66,7	
Bel	Azalıyor	9	4,6	1	8,3	<0,001
	Değişmiyor	13	6,6	8	66,7	
	Sorun olmuyor	175	88,8	3	25,0	
Kalça/uyluk	Azalıyor	4	2,0	0	,0	0,071
	Değişmiyor	5	2,5	2	16,7	
	Sorun olmuyor	188	95,4	10	83,3	
Diz	Azalıyor	10	5,1	1	8,3	<0,001
	Değişmiyor	8	4,1	5	41,7	
	Sorun olmuyor	179	90,9	6	50,0	
Ayak/ayak bileği	Azalıyor	2	1,0	0	,0	0,002
	Değişmiyor	6	3,0	4	33,3	
	Sorun olmuyor	189	95,9	8	66,7	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.21. Ağrınız tatil günleri (Nordic N)(LANSS'a göre)

		Yok		Var		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Boyun	Azalıyor	8	3,9	0	,0	0,421
	Değişmiyor	9	4,4	1	16,7	
	Sorun olmuyor	186	91,6	5	83,3	
Omuz	Azalıyor	4	2,0	0	,0	0,344
	Değişmiyor	9	4,4	1	16,7	
	Sorun olmuyor	190	93,6	5	83,3	
Sırt	Azalıyor	16	7,9	0	,0	0,226
	Değişmiyor	24	11,8	2	33,3	
	Sorun olmuyor	163	80,3	4	66,7	
Dirsek	Azalıyor	1	,5	0	,0	0,942
	Değişmiyor	3	1,5	0	,0	
	Sorun olmuyor	199	98,0	6	100,0	
El/el bileği	Azalıyor	3	1,5	0	,0	0,828
	Değişmiyor	9	4,4	0	,0	
	Sorun olmuyor	191	94,1	6	100,0	
Bel	Azalıyor	9	4,4	1	16,7	<0,001
	Değişmiyor	16	7,9	5	83,3	
	Sorun olmuyor	178	87,7	0	,0	
Kalça/uylu k	Azalıyor	4	2,0	0	,0	0,842
	Değişmiyor	7	3,4	0	,0	
	Sorun olmuyor	192	94,6	6	100,0	
Diz	Azalıyor	11	5,4	0	,0	0,006
	Değişmiyor	10	4,9	3	50,0	
	Sorun olmuyor	182	89,7	3	50,0	
Ayak/ayak bileği	Azalıyor	2	1,0	0	,0	0,302
	Değişmiyor	9	4,4	1	16,7	
	Sorun olmuyor	192	94,6	5	83,3	

*Kikare analizi yapılmıştır.

PDQ'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun ($p=0,001$), sırt ($p=0,003$), dirsek ($p<0,001$), el/el bileği ($p<0,001$), bel ($p<0,001$), diz ($p<0,001$) ve ayak/ayak bileği ($p<0,001$) bölgesinde ağrı şiddeti nöropatik ağrısı olmayanların şiddetinden anlamlı şekilde fazla görülmüştür (Tablo 4.22). LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların bel ($p<0,001$) ve diz ($p=0,002$) bölgesinde ağrı şiddeti nöropatik ağrısı olmayanların şiddetinden anlamlı şekilde fazla görülmüştür (Tablo 4.23).

Tablo 4.22. Ağrı şiddeti nedir (Nordic O) (PDQ'e göre)

	Negatif	Şüpheli/Pozitif	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Boyun	,39±1,45	2,17±3,38	0,001
Omuz	,30±1,25	1,33±3,14	0,124
Sırt	,89±2,09	3,25±3,55	0,003
Dirsek	,05±,46	1,17±2,86	<0,001
El/el bileği	,19±1,03	1,83±3,10	<0,001
Bel	,51±1,62	4,67±3,23	<0,001
Kalça/uyluk	,22±1,11	1,08±2,61	0,063
Diz	,48±1,63	2,08±2,47	<0,001
Ayak/bilek	,17±,88	1,83±3,10	<0,001

*Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Tablo 4.23. Ağrı şiddeti nedir (Nordic O) (LANSS'a göre)

	Yok	Var	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Boyun	,48±1,64	1,00±2,45	0,456
Omuz	,33±1,37	1,17±2,86	0,293
Sırt	1,00±2,23	2,00±3,16	0,355
Dirsek	,11±,85	,00±,00	0,729
El/el bileği	,30±1,31	,00±,00	0,541
Bel	,61±1,81	5,67±1,63	<0,001
Kalça/uyluk	,28±1,26	,00±,00	0,559
Diz	,51±1,65	2,67±2,94	0,002
Ayak/bilek	,25±1,13	1,00±2,45	0,218

*Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Yapılan korelasyon analizinde LANSS skoru ve PDQ skoru ile aktif COVID-19 dönemindeki VAS, son 1 ay VAS ve son 1 hafta VAS skoru arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. LANSS skoru, PDQ skorunun diğer parametreler ile ilişkisi

		LANSS skoru	PDQ skoru
Yaş	R	,067	,131
	P	,336	,059
Aktif COVID-19 döneminde VAS	R	,239	,292
	P	,000	,000
Son 1 ay VAS	R	,415	,559
	P	,000	,000
Son bir hafta VAS	R	,438	,580
	P	,000	,000
COVID-19 sonrası geçen süre (ay)	R	-,076	-,121
	P	,275	,080

Akciğer grafisi (%31,6) ve Toraks CT (%18,4) sonucu normal olanların COVID-19 sonrası ağrı görülme oranı en yüksek bulunmuştur. Fakat radyolojik tetkik arasında COVID-19 sonrası ağrı varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0647) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Hastaların COVID-19 enfeksiyonu sonrası ağrı varlıklarının yaş, nöropatik ağrı ve radyolojik tetkik durumuna göre karşılaştırılması

			COVID sonrası ağrı varlığı				p*	
			Var		Yok			
			Sayı	%	Sayı	%		
Yaş, Ort±SS			37,1±12,1		37,6±11,9		0,750**	
Nöropatik (PDQ)	ağrı	Negatif	32	16,2	165	83,8	<0,001	
		Şüpheli/Pozitif	9	75,0	3	25,0		
Nöropatik (LANSS)	ağrı	Yok	36	17,7	167	82,3	0,001	
		Var	5	83,3	1	16,7		
Radyolojik tetkik			Normal AC grafisi	6	31,6	13	68,4	0,647
			Anormal AC grafisi	0	0,0	3	100,0	
			Normal Torax CT	9	18,4	40	81,6	
			Anormal Torax CT	5	15,6	27	84,4	
			Yapılmamış	21	19,8	85	80,2	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi yapılmıştır.

Baş ağrısı, tromboemboli, koku tat kaybı ve depresyon varlığı arasında PDQ ve LANSS skalasına göre nöropatik ağrı varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 4.26-4.27).

Tablo 4.26. Katılımcıların santral sinir sistemi tutulumu olanlar ile olmayanların nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması (PDQ’e göre)

		Negatif		Şüpheli/Pozitif		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Baş ağrısı	Var	115	92,7	9	7,3	0,367
	Yok	82	96,5	3	3,5	
Tromboemboli	Var	4	100,0	0	,0	0,618
	Yok	193	94,1	12	5,9	
Koku tat kaybı	Var	99	93,4	7	6,6	0,587
	Yok	98	95,1	5	4,9	
Depresyon	Var	3	100,0	0	,0	0,667
	Yok	194	94,2	12	5,8	

*Kikare analizi yapılmıştır.

Tablo 4.27. Katılımcıların santral sinir sistemi tutulumu olanlar ile olmayanların nöropatik ağrı varlığına göre karşılaştırılması (LANSS’a göre)

		Yok		Var		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Baş ağrısı	Var	120	96,8	4	3,2	0,710
	Yok	83	97,6	2	2,4	
Tromboemboli	Var	4	100,0	0	,0	0,728
	Yok	199	97,1	6	2,9	
Koku tat kaybı	Var	104	98,1	2	1,9	0,441
	Yok	99	96,1	4	3,9	
Depresyon	Var	3	100,0	0	,0	0,764
	Yok	200	97,1	6	2,9	

*Kikare analizi yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

SARS-CoV-2 enfeksiyonu sonrası nöropatik ağrı sıklığı hakkında çalışmalar yeni ancak kısıtlı sayıdadır. Biz çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda post-COVID dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre COVID-19 enfeksiyonu sonrası kas iskelet sistemi ağrılarının en sık sırt, bel ve dizlerde devam ettiğini saptadık. Ayrıca değerlendirme parametrelerine bağlı olarak değişmekle birlikte çalışmamızda post-COVID-19 dönemde nöropatik ağrı sıklığı %2,9-5.7 arasında bulunmuştur.

Bilindiği gibi viral enfeksiyonlar, periferik veya merkezi sinir sistemi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir veya bir postviral bağışıklık sendromunu indükleyebilir. Örneğin, herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda postherpetik nevralji gelişebilir. Enterovirüsler ve Human T-lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1) miyelit nedeniyle ağrıya neden olabilir. SARS-CoV-2 ve diğer bazı virüsler gullian barre sendromu ve nöropatik ağrıya neden olabilir (112).

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin yer aldığı CoV ailesi zarflı RNA virüsleridir. Zarflarında spike proteinleri adı verilen bir grup membranöz protein içerirler. Bu proteinlerin esas görevi, konak hücre tropizmi ve reseptör bağlanmasında görev almalarıdır. Özellikle akciğer dokusunda yoğun olarak bulunan ACE-2 reseptörlerinin, bu virüsler için potansiyel bir hedef olduğu düşünülmektedir (113). COVID-19'da esas olarak akciğerler etkilenmekle birlikte solunum sistemi dışında da belirti ve bulgular görülmekte, bunun başlıca SARS-CoV-2 giriş reseptörü olan ACE-2'nin, vücutta yaygın olarak bulunan ekspresyonu ve doku dağılımı ile açıklanabileceği düşünülmektedir (114). ACE-2 reseptörleri bağırsaklarda, küçük damar endotellerinde, düz kas ve iskelet kaslarında ve sinovyal dokuda bulunabilmekte ve bu nedenle COVID-19 hastalarında öksürük ve dispnenin yanı sıra ateş, yorgunluk, miyalji, artralji vb. semptom ve bulgular izlenebilmektedir (32). Virüsün sinir sistemi üzerindeki etkisi ise doğrudan veya dolaylı yollarladır. Koronavirüslerin, sitokin salgıları, virüsün genel dolaşımı veya olfaktor epitelinin doğrudan istilası dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla periferik sinir sistemini veya santral sinir sistemini enfekte ettiği bilinmektedir (115). COVID-19 hastalarında, SARS-CoV-2 ile ilgili diğer semptomların ortaya çıkmasından önce veya bu belirtiler olmadan bile koku ve tat algısında (anosmi,

hipozmi, aguzi) ortaya çıkan değişiklikler bu hastalığın seyrinde olası bir duysal işlev bozukluğunu düşündürür (116). Bu amaçla yapılan bir çalışmada beyin omurilik sıvısı numunelerinin hiçbirinde viral RNA tespit edilememiştir (117). SARS-CoV-2'nin periferik sinir sistemini nasıl etkilediğinin kesin mekanizması ise henüz bilinmemekle birlikte, Shiers ve arkadaşları insan dorsal kök ganglion nöronlarının bir alt kümesinin, SARS-CoV-2 reseptörü ACE2'nin mRNA'sını exprese eden nosiseptörler olduğunu bulmuşlardır. Nosiseptörlerin, SARS-CoV-2 enfeksiyonu için vücuda giriş görevi gören cilt ve luminal organlarda serbest sinir uçları oluşturabileceği öne sürülmüştür (118). Wuhan'da 2019 da 214 hastanede yatan COVID-19 hastasında yapılan retrospektif çalışmada nörolojik bulgular incelenmiştir (7). 78 (% 36,4) hastada nörolojik bulgular tespit edilmiştir ve bunların sadece 5'inde (%2.3'ünde) nöropatik ağrı saptanmıştır. Bu grupta miyaljili olan hasta sayısı 23 (%10.7)'tür. Bu çalışmada nörolojik semptomlar üç kategoride sınıflandırılmıştır:

1. 53 (% 24,8) hastada SSS semptom veya bulguları (baş ağrısı, baş dönmesi, bilinç bozukluğu, ataksi, akut serebrovasküler bozukluk veya epilepsi) tespit edilmiştir.
2. 19 (% 8,9) hastada nöropati semptomları (hipogeusi, hipozmi veya nöropatik ağrı) tespit edilmiştir.
3. 23 (% 10.7) hastada iskelet kası semptomları tespit edilmiştir.

Bu çalışmada SSS tutulumu olan hastalarda en sık görülen semptomlar baş dönmesi (36;% 16.8) ve baş ağrısı (% 28;% 13.1) idi. Öte yandan hipogeusia (% 12;% 5,6) ve hipozmi (% 11;% 5,1) PSS tutulumuna bağlı en sık görülen semptomlardı. Hipertansiyon gibi komorbid hastalıkları olan ciddi hastaların, ateş ve öksürük gibi tipik semptomlar olmaksızın sinir sistemi tutulumu olma olasılığının daha yüksek olduğu kaydedilmiştir. Romero-Sanchez ve arkadaşlarının yaptığı daha geniş hasta tabanlı bir kohortta Wuhan'daki çalışmaya kıyasla daha fazla oranda nörolojik belirtiler tespit edilmiştir (117). Bu çalışmada 841 hasta incelenmiş ve nörolojik bulguların oranı %57,4 olarak bulunmuştur. Miyalji (%17.2), baş ağrısı (%14.1) ve baş dönmesi (%6.1) gibi spesifik olmayan semptomlar, anosmi (%4.9) ve disguzi (%6.2) çoğunlukla enfeksiyonun erken evrelerinde mevcut olup (ilk klinik bulgu olarak %60) daha az şiddetli vakalarda daha sık tespit edilmiştir. Bilinç bozukluklarının çoğunlukla yaşlı hastalarda, şiddetli ve ileri COVID-19 evrelerinde yaygın olarak (%19.6) meydana

geldiği tespit edilmiştir. Daha az sıklıkta olmak üzere miyopati (%3.1), disotonomi (%2.5), serebrovasküler hastalıklar (%1.7), nöbetler (%0.7), hareket bozuklukları (%0.7), ensefalit (n=1), Guillain-Barré sendromu (n=1) ve optik nörit (n = 1) de bildirilmiştir. Nörolojik komplikasyonlar 4 hastada ana ölüm nedenidir (117). Ancak bu çalışmada periferik nörolojik belirtilerden bahsedilip nöropatik ağrıdan ayrıca bahsedilmemiştir.

Genel popülasyonda ise nöropatik ağrının kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda 209 hastanın 119'si (%56,9) kadın, 90'i (%43,1) erkekti. Çalışmamıza benzer çalışmalar genellikle vaka bazlı çalışmalar, meta analizler ve yeni bir geniş tabanlı kohort çalışma protokolü mevcuttur. Bu çalışmalarda kadın erkek oranı belirtilmemiştir. Ancak çalışmamızda cinsiyetler arası nöropatik ağrı sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalaması $37,5 \pm 12,0$ yıl olarak bulundu ancak PDQ'e göre nöropatik ağrısı olan hastaların yaş ortalamaları $42,5 \pm 9,9$ yıldır. Hastaların COVID-19 sonrası geçen süre ortalama $5,76 \pm 2,95$ (min=0,5-maks=12) ay olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların 199'ünde (%95,2) COVID-19 semptomları bulunmaktadır. Sadece 10 hasta (%4,8) asemptomatik olarak COVID-19 PCR pozitif saptanan hastalardır. En çok görülen COVID-19 semptomun ağrı (%77), halsizlik (%68,4) ve miyalji (%67,5) olduğu görülmüştür. Bunları sırasıyla baş ağrısı (%59,3), artralji (%56,0), koku-tat kaybı (%50,7), ateş (%38,3), öksürük (%36,4), nefes darlığı (%22), göğüs ağrısı (%17,2), ishal (%15,3), bulantı (%11,5), kusma (%7,2), cilt sorunları (%6,2), tromboemboli (%1,9), depresyon (%1,4) şeklinde izlemektedir. Hastalarımızın 194'ü (%92,8) ayaktan takip edimiş, 13'ü (%6,2) serviste ve 2'si (%1) yoğun bakımda tedavi almıştır.

LANSS skoruna göre hastalarımızın 6'sında (%2,9) nöropatik ağrı var iken PDQ skoruna göre 12'sinde (%5,7) muhtemel-kesin nöropatik ağrı tespit ettik. Benzer çalışma yapılmamış olmakla birlikte nöropatik ağrı sorgularken herhangi bir objektif parametre kullanılmadan, hastaneye yatırılan ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastaları içeren araştırmada kohortun sadece %2.3'ünün nöropatik ağrı yaşadığı bildirilmiştir. Ancak santral ve periferik sinir sistemi bulgusu olan hastaların %80'inde solunum sıkıntısının eşlik ettiği ciddi SARS-CoV-2 enfeksiyonu tespit edilmiştir (7). Correia ve arkadaşlarının yaptığı 409 hastayı içeren bir derlemede 7 çalışma incelenmiş.

En sık eşlik eden nörolojik bulgular bakılmış ve baş ağrısı birinci sırada görülmüş. Dizziness, bilinç bulanıklığı, bulantı, epileptik şikayetler baş ağrısını izlerken nöropatik ağrı %1.2 oranında görülmüştür. Ancak bu çalışmada da nöropatik ağrıyı belirleyen parametreler net değildir (120). Özdağ Acarlı ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışma ise ülkemizden; COVID-19'un nörolojik semptomlarının derlemesi şeklinde tasarlanmıştır. Baş ağrısı (%52.1) sıklık olarak ilk sırada yer almıştır. Baş dönmesi (%18.7), bilinç bozukluğu (%11.2), kas iskelet sistemi semptomları (%6.1), tat kaybı (%3.2), koku kaybı (%2.9), akut serebrovasküler hastalık (%1.2), ensefalit (%0.8), epilepsi (%0.5), Gullian-Barre sendromu (%0.3), miyelit (%0.3), ataksi (%0.3), okulomotor sinir palsi (%0.3), respiratuvar refleks kaybı (%0.3) ve nöropatik ağrı %1.3 oranında görülmüştür (121). Odozor ve arkadaşları tarafından 2021 nisan ayında yeni bir kohort ön çalışma protokolü yayınlanmıştır. Bu çalışma Washington Üniversitesi/Barnes-Yahudi Hastanesinde SARS-CoV-2 için rt-PCR yapılan hastalar dahil edilecek olup SARS-CoV-2 test sonucu pozitif/negatif olanların oranı 1:2 olacak şekilde yaklaşık 1320 katılımcı dahil edilecektir. Her katılımcı, ilk SARS-CoV-2 testinden 30 ila 90 gün sonra nöropati ile ilgili semptomlarını değerlendirmek için DN4 nöropatik ağrı anketi ve nöropatik ağrı semptom envanteri (NPSI) anketi doldurmaya davet edilecektir. Bu şekilde COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş ve negatif hastalar kıyaslanarak nöropatik ağrı taraması ve şiddet değerlendirilmesi yapılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları henüz açıklanmamıştır (116). Aksan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gabapentine yanıt veren yeni bir SARS-CoV-2 ile ilişkili nöropatik ağrı ve allodini vakası bildirilmiştir. 40' lı yaşlarda bir kadın hasta ateş ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla hastaneye başvurup, COVID-19 tanısı almış. 2 gün sonra radiküler tarzda olmayan çok şiddetli bel ağrısı (nöropatik ağrı) şikayeti ile Gabapentin tedavisinden fayda gördüğü tespit edilmiş. Hastaya nöropatik ağrı tanısı konulup tedavisi verilmiştir (122). McWilliam ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer vaka bildirisinde COVID-19 enfeksiyonu geçiren 61 yaşında bir erkek hasta ateş, baş ağrısı ve nefes darlığı şikayetiyle hastaneye başvurup hastaya COVID-19 rt-PCR testi yapılmıştır, sonucun pozitif çıkması üzerine hafif hastalık aktivitesi nedenli evde izolasyon kararı verilmiştir. Testin pozitif çıkmasından bir hafta sonra, tüm vücudunu etkileyen ve daha sonra ekstremitelerin distalinde lokalize olan akut şiddetli yanma tarzında ağrı şikayeti olması üzerine hastaya COVID-19 sonrası nöropatik ağrı tanısı konulmuş ve bu nöropatik ağrının postenfeksiyöz otoimmün küçük lifli polinöropati ile

ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Pregabalin, amitriptilin, nortriptilin tedavisi başlanmış ancak yanıt alınamamıştır. Bunun üzerine hastaya başlanan steroid dozunu azaltırken hastanın ağrı düzeyi on üzerinden yedi iken ikiye gerilediği görülmüştür (112). Bizim çalışmamızda COVID-19 sonrası nöropatik ağrı varlığı ile sosyodemografik özellikler, ek hastalık varlığı, tedavi şekli (ayaktan, servis, yoğun bakım yatışı), laboratuvar parametreleri, akciğer grafi ve BT de enfeksiyonla ilgili tutulum olup olmadığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Nöropatik ağrıda altın standart tanı testlerinin olmaması, tanınmayan vakaların potansiyelini artırabilir. Bu nedenle, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP), klinik değerlendirme ve teşhise rehberlik edecek bir derecelendirme sistemi oluşturmuştur. Bu yaklaşım birden fazla adımı içerir: negatif veya pozitif duyuşal semptomların belirlenmesi, ağrının nöroanatomik olarak akla yatkınlığının değerlendirilmesi, sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesi için klinik duyu muayenesinin yapılması ve sinir sistemi lezyonlarını veya hastalığını doğrulayan tanısal testlerin yapılması (örn: nörogörüntüleme veya nörofizyolojik testler) dir. Bu tür derecelendirme esas olarak klinik deneyime, becerilere ve değerlendirme için mevcut kaynaklara dayanır. Birçok ülkede zaman kısıtlılıkları ve uzmanlık gerektirmesi nedeniyle IASP derecelendirme sistemi ilk değerlendirmede kullanılmayabilir. Bu nedenle daha kolay kullanıma sahip tarama araçları geliştirilmiştir (123). Bizim çalışmamızda nöropatik ağrı sorgulaması tarama testleri olan LANSS ve pain-DETECT anketleri üzerinden yapılmış olup çalışmamızda olduğu gibi literatürde de çok farklı nöropatik ağrı insidans ve prevalans rakamları bulunmaktadır. Bunun nedeni nöropatik ağrı ve nöropatik özelliklere sahip ağrı tanımlarının farklılığı, nöropatik ağrı ile ilişkili klinik durumların/hastalıkların tanımları, vakayı tespit yöntemleri, vaka tespit araçları farklılığı (örneğin, elektronik veri tabanlarından kodlanmış vakalara karşı tarama araçları) dir (124). Nöropatik ağrı prevalansının genel popülasyonda %6,9 ile %10 arasında olmasının da bundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (124).

Çalışmamızda Genişletilmiş Nordic Kas İskelet sistemi anket verilerinin dağılımına bakıldığında, çalışmamızda en çok ağrı yaşanan bölgelerin sırt (%20,1), bel (%15,3) ve diz (%11,5) bölgesi olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sonrası baş ağrısı (%59,3), koku-tat kaybı(%50,7), tromboemboli (%1,9), depresyon (%1,4) oranında bulunmuştur. Bizim

çalışmamızda baş ağrısı, tromboemboli, koku tat kaybı ve depresyon varlığı arasında Pain-DETECT ve LANSS skalasına göre nöropatik ağrı varlığı açısından anlamlı farklılık görülmemiştir. COVID-19'un koku ve tat reseptörleri üzerinden doğrudan hasar yoluyla sinir sistemine girişi yakın tarihli çok merkezli bir Avrupa çalışmasında gösterilmiştir. Bu çalışmayla SARS-CoV-2'li hastaların %11.8'inin diğer semptomlardan önce koku alma bozukluğu ile karşılaştığı bildirildi. Ayrıca SARS-CoV-2'li hastalar arasında yüksek bir oranla (yaklaşık %85) olfaktör veya tat alma disfonksiyonu gösterilmiştir (125). Türkiyeden yeni yayınlanmış bir retrospektif çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalar 1,5 ila 3 ay sonrasında telerehabilitasyonla değerlendirilmiş. 266 hastadan toplam 222'si çalışmaya dahil edilmiş; 110 hastada (%49.6) miyalji, 109 hastada (%49.1) baş ağrısı, 55 hastada (%24.8) nöropatik ağrı ve 30 hastada (%13.5) poliartralji bildirilmiştir. Kadın cinsiyet, astenik vücut yapısı, öksürük, boğaz ağrısı, anozmi, baş ağrısı, miyalji ve başvuru sırasında yüksek ferritin seviyesi olan hastaların nöropatik ağrıya eğilimi olduğu görülmüş. Bu çalışmada baş ağrısı ve boğaz ağrısı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde nöropatik ağrı ile ilişkilendirilmiş olup özellikle nöropatik ağrı ile baş ağrısı arasında güçlü bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (126). Ayrıca miyaljinin kadın cinsiyet, yüksek ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı ve poliartralji ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (126).

Bizim çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu sırasında miyalji (%67,5) ve artralji (%56,0) oranlarında görülmüştür. 209 hastanın 41'inde (%19,6) ise COVID-19 enfeksiyonu sonrası ağrılar devam etmiştir. Pain-DETECT'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun, sırt, dirsek, el/el bileği, bel, diz ve ayak/ayak bileği bölgesinde ağrı varlığı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların bel ve diz bölgesinde ağrı varlığı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. Tuzun ve arkadaşlarının yaptığı yeni bir çalışmada COVID-19 rt-PCR pozitif olan 150 hasta şiddetli ve hafif hastalık şeklinde gruplara ayrılmıştır (127). Kas iskelet sistemi semptomları, yorgunluk ve kas gücü arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Bu çalışmada en sık görülen kas-iskelet sistemi semptomu yorgunluk (%85,3), ardından miyalji (%68,0), artralji (%43,3) ve sırt ağrısı (%22,0) izlemektedir. Bu semptomlardan sadece artralji insidansında şiddetli ve hafif COVID-19 hastaları arasında anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada musculoskeletal semptomların lokalizasyonuna bakıldığında % 41,3 hastada yaygın miyalji %13,3 hastada fokal kas ağrısı, %22 hastada miyalji ile ilişkisiz sırt ağrısı olduğu tespit edilmiştir. Artralji ise en çok %16,7

ile el bilek, %16,0 ile ayak bilek, %15,3 ile diz eklemlerinde görülmüştür. Ayrıca şiddetli hastalık grubunda ortalama yorgunluk skoru hafif hastalık grubuna göre yüksek bulunmuş ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde yapılan çalışmalar genellikle retrospektif olduğundan miyalji ön planda bulunmuştur ancak bu çalışmada artralji literatüre oranla fazla oranda bulunmuştur (127). Bizim çalışmamızda 209 hastanın 41'inde (%19,6) COVID-19 enfeksiyonu sonrası ağrılar devam etmiştir. Pain-DETECT'e göre nöropatik ağrısı olanların boyun, sırt, dirsek, el/el bileği, bel, diz ve ayak/ayak bileği bölgesinde ağrı varlığı anlamlı şekilde fazla bulunmuştur. LANSS'a göre nöropatik ağrısı olanların ise bel ve diz bölgesinde ağrı varlığı anlamlı şekilde fazla olduğu görülmüştür.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalarda post-Covid dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık. Sonuçlarımıza göre COVID-19 enfeksiyonu sonrası kas iskelet sistemi ağrıları en sık sırt, bel ve dizlerde devam etmektedir. Ayrıca değerlendirme parametrelerine bağlı olarak değişmekle birlikte post-Covid nöropatik ağrı sıklığı %2,9-5.7 arasında bulunmuştur. Farklı bir nörolojik tutulum olan ve olmayan hastalar arasında nöropatik ağrı varlığı açısından ise fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak içinde bulunduğumuz SARS-CoV-2 pandemisindeki virüs ve yaptığı hastalık ile ilgili hala bilinmeyenler mevcuttur. COVID-19, merkezi ve periferik sinir sistemi dâhil olmak üzere çeşitli organları etkileyebilen yaygın bir patolojidir. Post-Covid dönemde en sık semptomlar; yorgunluk ve kas ağrısı olarak tanımlanırken nöropatik ağrı sıklığı da azımsanamaz düzeydedir. Bilinen nörolojik semptomlarla birlikte COVID-19 ile ilişkili post-Covid dönemde nöropatik ağrının etiyolojisini ve sıklığını araştıran çalışmalar faydalı olacaktır.

Çalışmamızda kullanılan tarama testlerinde standardizasyonun olmaması sebebiyle literatüre benzer şekilde nöropatik ağrı sıklığında farklılıklar oluşturmuştur. Toplum içinde nöropatik ağrıya ilişkin gelecekteki epidemiyolojik çalışmalar, ağrıyı olası nöropatik özelliklerle tanımlamak için standart bir yaklaşım kullanarak bu faktörleri dikkate almalıdır. Daha büyük hasta gruplarında post-Covid dönemde yapılacak benzer çalışmalar nörolojik komplikasyonlar, nöropatik ağrı sıklık ve şiddeti hakkında daha sağlıklı bilgi elde etmeyi mümkün kılacaktır.

KAYNAKLAR

1. <https://covid19.who.int/dashboard>.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wan W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, YUan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579,265-9.
3. Widyadharma IPE, Sari NNSP, Pradnyaswari KE, Yuwana KT, Adikarya IPGD, Tertia C, et al. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg* 2020;56(1):121
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020 Jul;75(7):1730-1741.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061e9.
6. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020 May 14;41(19):1858.
7. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020 Jun 1;77(6):683-690.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten Ch, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber Ch, Leontovich AM, Neuman BW, Penzar D, Perlman S, Poon LM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* 2020;5(4):536-44.

9. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CHP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020;10:40.
10. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang ChL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Chen Y, Shen XR, Wang X, Theng XS, Zhao K, CHen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798):270-3.
11. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect* 2020 Jul;26(7):842-847.
12. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 Nov 25;10:587269.
13. Lam TT-Y, Shum MH-H, Zhu H-C, Tong Y-G, Ni X-B, Liao Y-S, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020; 583(7815):282-285
14. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* 2020 Feb 17;9(1):382-385
15. Bao L, Deng W, Huang B, Gao H, Ren L, Wei Q, et al. The pathogenicity of 2019 novel coronavirus in hACE2 transgenic mice. *Nature* 2020 Jul;583(7818):830-833.
16. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020 Apr;5(4):536-544
17. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26:450-2.
18. Perlman S. Another decade another coronaviruses. *N Engl J Med* 2020;Feb 20; 382(8): 760–762.

19. Tolksdorf K, Buda S, Schuler E, Wieler LH, Haas W. Influenza-associated pneumonia as reference to assess seriousness of coronavirus disease (COVID-19). *Euro Surveill* 2020;25.
20. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054e62.
21. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, Rusconi S, Gervasoni C, Ridolfo AL, Rizzardini G, Antinori S, Galli M. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020 Jul 28;71(15):889-890.
22. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 May;34(5):e212-e213.
23. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020 May 1;138(5):575-578.
24. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Int Med* 2020; 172: 577.
25. Javanian M, Masrour-Roudsari J, Bayani M, Ebrahimpour S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): What we need to know. *Caspian J Intern Med* 2020;11(2):235-236
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA* 2020; 323: 1239–42.
27. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020; 8: 420–2.

28. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545-1549.
29. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020 Aug 11;370:m3026.
30. Davido B, Seang S, Barizien N, Tubiana R, de Truchis P. 'Post-COVID-19 cronic symptoms'-Author's Reply. *Clin Microbiol Infect* 2021 Mar; 27(3): 495–496.
31. Miglis MG, Goodman BP, Chémali KR, Stiles L. Re: 'Post-COVID-19 cronic symptoms' by Davido et al. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Mar; 27(3): 494.
32. Ciaffi J, Meliconi R, Ruscitti P, Berardicurti O, Giacomelli R, Ursini F. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* 2020;4:65.
33. Wang CC, Chao JK, Chang YH, Chou CL, Kao CL. Care for patients with musculoskeletal pain during the COVID-19 pandemic: Physical therapy and rehabilitation suggestions for pain management. *J Chin Med Assoc* 2020;83:822-4.
34. Khatoon F, Prasad K, Kumar V. Neurological manifestations of COVID-19: available evidences and a new paradigm. *J Neurovirol* 2020;26:619-30.
35. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, Bello AH, Alshehri MA, Afamefuna Victor E, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Front Neurol* 2020;11:687.
36. Shah S, Danda D, Kavadichanda C, Das S, Adarsh MB, Negi VS. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment. *Rheumatol Int* 2020;40:1539-54.
37. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020;39:2055- 62.
38. Untillo F, Giglio M, Brienza N, Viswanath O, Urits I, Kaye AD, et al. Impact of COVID-19 pandemic on chronic pain management: Looking for the best way to deliver care. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2020;34:529-37.

39. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care* 2020; 24: 421.
40. <https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/40719/0/covid-19rehberieriskinhastayonetimivetedavipdf.pdf>
41. Shang L, Lye DC, Cao B. Contemporary narrative review of treatment options for COVID-19. *Respirology*. 2021 Aug;26(8):745-767.
42. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/>
43. Heustess AM, Allard MA, Thompson DK, Fasinu PS. Clinical Management of COVID-19: A Review of Pharmacological Treatment Options. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021 May 28;14(6):520.
44. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8.
45. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, Chen W, Wang XF, Zhang WW, Du WJ, Ruan ZW, Hong L. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020 Mar;24(6):3390-3396.
46. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: An open-label control study. *Engineering* 2020, 6, 1192–1198.
47. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, Li Y, Hu Z, Zhong W, Wang M. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020, 6, 16.
48. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020, 92, 814–818.
49. ElSeirafi MM, Hasan HM, Sridharan K, Zamoori A, Alkhawaja S, Pasha SAA. Efficacy and safety of tocilizumab in critically ill adults with COVID-19 infection in Bahrain: A report of 5 cases. *Respir Med Case Rep* 2020, 30, 101139.

50. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Munguía Realpozo P, Méndez-Martínez S. Therapeutic options for the management of severe COVID-19: A rheumatology perspective. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2021 Oct;17(8):431-436.
51. Kotwani A, Gandra S. Potential pharmacological agents for COVID-19. *Indian J Public Health*. 2020 Jun;64: 112-116.
52. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Chest*. 2020, 158, e9–e13.
53. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. (1-14C)-Triolein. [Updated 2020 Jul 20].
54. Merskey H, B.N., Classification of Chronic Pain Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms, 1994.
55. Treede, RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008. 70(18): p. 1630-5.
56. Finnerup NB, Harutyunyan S, Kamerman P, Baron P, Bennet DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016. 157(8): p. 1599-606.
57. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population. a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014. 155: p. 654-662.
58. Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Continuum (Minneap Minn)* 2017. 23(2, Selected Topics in Outpatient Neurology): p. 512-532.,
59. Gierthmühlen J, Baron R. Neuropathic Pain. *Semin Neurol* 2016. 36: p. 462-468.
60. Bozkurt M, Nas K. Nöropatik ağrı mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2012. 5: p. 1-5.
61. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010. 9(8): p. 807-19.

62. Gold MS, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, Porreca F, Lai J. Redistribution of Na(V)1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J Neurosci* 2003. 23(1): p. 158-66.
63. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *Bmj* 2014. 348: p. f7656.
64. Hepguler S. Neuropathic Component of Low Back Pain. *Minimally Invasive Spine Surgery: Current Aspects ed. S.D. Ali Arslantaş, Serkan Şimşek*. Vol. 8. 2016. 229-244
65. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000. 101(6): p. 359-71.
66. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA, Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog Neurobiol* 2000. 61(2): p. 169-203.
67. Tan E. Kronik bel ağrısının nöropatik komponenti. Nöropatik ağrı, ed. T. E. Vol. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri yayıncılık. 2009. 185-94.
68. Haanpää, M. and R.D. Treede, Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates*, 2010. 18: p. 1-6.
69. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain –a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006. 2: p. 95-106.
70. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004. 11(3): p. 153-62.
71. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiol Clin* 2007. 25(4): p. 699-708, v.
72. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010. 17(8): p. 1010-8.
73. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede -DR, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006. 123(3): p. 231-43.

74. Vrancken AF, Kalmijn S, Buskens E, Franssen H, Vermeulen M, Wokke JH, et al. Feasibility and cost efficiency of a diagnostic guideline for chronic polyneuropathy: a prospective implementation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006. 77(3): p. 397-401
75. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005. 9(4): p. 407-16.
76. Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G. Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients. *Neurosci Lett*, 2004. 361(1-3): p. 25-8.
77. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011. 152(1): p. 14-27.
78. Cruccu G, Truini A, Tools for assessing neuropathic pain. *PLoS Med* 2009. 6(4): p. e1000045.
79. Uludağ B. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde elektrofizyolojik yöntemler., ed. T. E. 2009, Veri Yayınları, Nobel Tıp Kitap. 99-108.
80. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: A validation study. *J Pain* 2004;5(8):427–32.
81. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007. 127(3): p. 199-203.
82. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G, et al. Turkish Version of the painDETECT Questionnaire in the Assessment of Neuropathic Pain: A Validity and Reliability Study. *Pain Med* 2013. 14(12): p. 1933-43.
83. Morsø L, Kent PM, Albert HB. Are self-reported pain characteristics, classified using the PainDETECT questionnaire, predictive of outcome in people with low back pain and associated leg pain? *Clin J Pain*, 2011. 27(6): p. 535-41.

- 84.** Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005. 114(1-2): p. 29-36.
- 85.** Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain* 2010. 11(11): p. 1129-35.
- 86.** Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain* 2011. 12(10): p. 1080-7.
- 87.** Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009. 6(4): p. e1000047.
- 88.** Yağız On A. Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special 6 Topics*, 2011. 4(3) p. 6-14.
- 89.** Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008. 101(1): p. 17-24
- 90.** Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* 2010. 133(9): p. 2565-77.
- 91.** Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002;19(12):929-45.
- 92.** Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med* 2004;5(1):48-59.
- 93.** Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain practice* 2003;3(1): 8-21.
- 94.** İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1(10):41-52.

95. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118(3):289-305.
96. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain: a Cochrane review. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 2010;81:1372
97. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56(2):184-90.
98. Bryans JS, Wustrow DJ. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *Med Res Rev* 1999;19(2):149-77.
99. Martin L, Rabasseda X, Leeson P, Castaner J. Pregabalin: antiepileptic. *Drugs of the Future* 1999;24(8): 862-870.
100. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *European Neuropsychopharmacology* 2006;16:128-133.
101. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004;45(6):13-18.
102. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50(6): 1842-1846.
103. O'Conner AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009;122(10):S22-32
104. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM, Karim AH, Sattar A. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020 May 22;11:518.
105. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2020;36(6):471–475.

106. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1995;38(6):727-35.
107. Streiner D, Norman G. Health Measurement Scales: A practical guide to their development and use. *Oxford University Press Oxford. New York/Tokyo*. 1989.
108. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976 ;2:175-84
109. Scott J, Huskisson EC. Vertical or horizontal visual analogue scales. *Ann Rheum Dis* 1979;38(6):560.
110. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sørensen F, Andersson G, Jørgensen K. Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms. *Appl. Ergon.* 1987;18(3):233-7.
111. Crawford JO. The Nordic Musculoskeletal Questionnaire. *Occup. Med.* 2007; 57(4):300–301.
112. McWilliam M, Samuel M, Alkufri FH. Neuropathic pain post-COVID-19: a case report. *BMJ Case Rep.* 2021 Jul 22;14(7):e243459. doi: 10.1136/bcr-2021-243459.
113. Stradner MH, Dejaco C, Zwerina J, Fritsch-Stork RD. Rheumatic Musculoskeletal Diseases and COVID-19 A Review of the First 6 Months of the Pandemic. *Front Med (Lausanne)* 2020 Oct 9;7:562142.
114. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol* 2015 Aug;23(8):468-78.
115. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep* 2021 Jan 27;6(1):e884.
116. Odozor CU, Roles K, Burk C, Kannampallil T, Clifford DB, Piccirillo JF, Haroutounian S. Cohort study protocol to characterize the incidence and severity of neuropathic pain in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pain Rep* 2021 Apr 20;6(1):e925.

117. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology* 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070.
118. Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Sankaranarayanan I, Tatsui CE, Rhines LD, et al. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. *Pain* 2020 Nov;161(11):2494-2501.
119. Edward KP, Gabriel RB. Neuropathic pain-Chapter 5. *Pain Care Essentials and Innovations* 2021 july 17;5(59-71).
120. Correia AO, Feitosa PWG, Moreira JLS, Nogueira SÁR, Fonseca RB, Nobre MEP. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review. *Neurol Psychiatry Brain Res* 2020;Sep;37:27-32.
121. Özdağ Acarli AN, Samanci B, Ekizoğlu E, Çakar A, Şirin NG, Gündüz T, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2020 Mayıs 1; 57 (2): 154-159.
122. Aksan F, Nelson EA, Swedish KA., A COVID-19 patient with intense burning pain. *J Neurovirol* 2020;Oct;26(5):800-801.
123. Yang CW, Fuh JL. Screening tools for neuropathic pain. *J Chin Med Assoc* 2018 Jan;81(1):1-3.
124. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014 Apr;155(4):654-662.
125. Zhang Q, Shan KS, Abdollahi S, Nace T. Anosmia and Ageusia as the Only Indicators of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020 May 1;12(5):e7918.

126. Oguz-Akarsu E, Gullu G, Kilic E, Dinç Y, Ursavas A, Yilmaz E, et al. Insight into pain syndromes in acute phase of mild-to-moderate COVID-19: Frequency, clinical characteristics, and associated factors. *Eur J Pain*. 2021 Oct 8. doi: 10.1002/ejp.1876.
127. Tuzun S, Keles A, Okutan D, Yildiran T, Palamar D. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021 Aug;57(4):653-662.



EKLER

EK-1. Özgeçmiş



EK-2. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



EK-3. Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sizi DOÇ.DR.RAİKAN BÜYÜKAVCI tarafından yürütülen “Post Covid-19 Hastalarında Ağrılarda Nöropatik Ağrı Sıklığı” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacak olup, hiçbir hak kaybına uğramadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahısa verilmeyecektir.** Sizlerden biyolojik materyaller (kan, idrar, doku vs.) alındığı takdirde materyallerin neler olduğunu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) verilecektir. Hazırlamış olduğumuz Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

18yaşının altındaki katılımcı/gönüllülerin, velayet veya vesayetindeki yasal temsilcilerine gerekli açıklamalar yapılarak bilgilendirildi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

1. Araştırmanın açık adı: Post Covid-19 Hastalarında Ağrılarda Nöropatik Ağrı Sıklığı
2. Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı?EVET
3. Araştırmanın amacı nedir? Bu çalışmada COVID-19 geçirmiş hastalarda post-Covid dönemde devam eden ağrılarda nöropatik ağrı sıklığını belirlemeyi amaçladık
4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir? Yarım saat
5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir? 98
6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir? Yok
7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı?Yok
8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız: Çalışmaya 18-90 yaş arası covid-19 hastalığı geçirmiş gönüllüler alınacaktır. Çalışmaya dahil edilen hastanın demografik bilgileri kaydedilecektir. Geçirdiği covid-19 hastalık şiddeti hastanın kendisine sorularak kaydedilecektir. Hastalara covid-19 geçirdiği dönemde

,son 1 ay içinde ve son 1 hafta içindeki ağrıyı 10 üzerinden derecelendirmesi istenip kaydedilecektir. Hastalara aynı zamanda GNKİSA ,LANSS ve Pain- DETECT anketleri araştırmacı tarafından yapılacaktır. Tüm soruların cevaplanması 25-30 dakika gibi kısa bir zaman alacaktır.

9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız: Yok
10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız: Yok
11. Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi? Gerek yok
12. Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız: yok
13. İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar kurum tarafından karşılanacaktır.
14. Varsa, gönüllülere yapılacak ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler kurum tarafından karşılanacaktır
15. Gönüllülerin sorumlulukları nelerdir, yazılı olarak listeyelerek gönüllüye imzalatınız mı?EVET

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma katıldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günü 24 Saati Ulaşılabilecek Araştırmacınızın Adres ve Telefonları:

Dr. EMİNE BURCU BALCI

İş: Cep:

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve çocuğuma anlayacağı şekilde açıkladım. Çocuğumun araştırmadan istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum. Çocuğumun Anne/ Baba veya yasal vasi (kanuni temsilci) olarak araştırmaya gönüllü olarak katılmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

VELİ/ VASİ (Varsa)		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
ADI-SOYADI- GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

EK-4. Tez Veri Toplama Formu (Demografik Bilgi Formu)

DEMOGRAFİK BİLGİ FORMU

Hasta adı-soyadı: Tarih:

Doğum tarihi: Yaşadığı yer:

Cinsiyeti: Meslek:

Eğitim durumu:

Okur-yazar değil: Lise:

İlkokul: Üniversite:

Ortaokul:

Medeni hali:

Bekar: Evli: Dul/boşanmış:

Çocuk sayısı:

Ek hastalık:

Hipertansiyon: M.depresyon:

Koroner arter hastalığı: Malignite:

Diğer:

COVID-19 PCR test sonuç tarihi:

COVID-19 tanısı aldığında semptomlar:

Asemptomatik:

Ağrı: Artralji: Myalji:

Ateş: Bulantı:

Öksürük: Kusma:

Nefes darlığı: İshal:

Göğüs ağrısı: Tromboembolik sorunlar:

Başığırısı:

Cilt sorunları:

Koku-tad kaybı:

Depresyon ve mental sağılıkta sorunlar:

Aldığı tedaviler:

Hidroksiklorokin:

Steroid:

Favipiravir:

Plazma tedavisi:

Parasetamol:

Antibiyotik:

NSAİİ:

Çeşitli vitamin destekleri:

Diğer:

Tedavi şekli:

Ayaktan:

Yatarak:

(Servis:

Yoğun bakım:)

Yapılan tetkikler ve saptanan anormal değerler:

Hemogram:

Biyokimya:

D vitamini düzeyi:

Radyolojik tetkik:

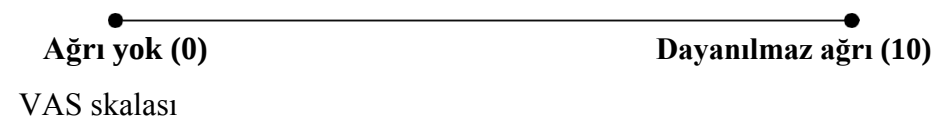
Akciğer Grafisi:

Akciğer Tomografisi:

Aktif Covid döneminde VAS:



Son 1 ayda VAS:



Son 1 haftada VAS:



Nordic ağrı anketi sonucu:

LANSS skoru:

Pain-DETECT skoru:

EK-5. VİZUEL ANALOG SKALA



EK-6. Geniştirilmiş NORDIC Kas İskelet Sistemi Anketi

Geniştirilmiş NORDIC Kas İskelet Sistemi Anketi

EK-5. Anket Formu-İkinci Bölüm (Geniştirilmiş Nordic Kas İskelet Sistemi Anketi)

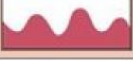
Anketin Yandaması: Lütfen uygun kutuya x işareti koyarak cevaplandırınız. Her soru için bir x işareti. Vücudunuzun herhangi bir yerinde aile bir soru yaşamadığınız olamaz bile bütün soruları cevaplayınız. Lütfen bir ailedeki vücut bölgesine geçmeden önce soruları soldan sağa doğru cevaplayınız. Bu reizin vücudunu nasıl bölünüşünü göstermektedir. Sınırlar çok net olarak belirlenmemiştir ve bazı bölgeler üst üste gelmektedir. Hangi bölgenin (eğer varsa) etkilendiği ya da etkilendiği olduğunu kendiniz karar vermenizdir.

Bu vücut bölgesinde sorunuz (ağrı, acı, rahatsızlık hissi vb) oldu mu?	Cevabınız "hayır" ise diğer vücut bölgesine geçiniz "evet" ise lütfen devam ediniz.	Bu soru kaç yaşınızda başladı?	Bu soru nedeniyle hiç hastanede yatmanız mı?	Bu soru nedeniyle işinizi ya da görevinizi (geçici de olsa) değiştirmek zorun da kaldınız mı?	Son 12 ay süresince herhangi bir zamanda bu vücut bölgesinde sorunuz (ağrı, acı, rahatsızlık hissi vb) oldu mu?	Cevabınız "hayır" ise diğer vücut bölgesine geçiniz "evet" ise lütfen devam ediniz.	Son bir ay (4 hafta) süresince herhangi bir zamanda sorunuz (ağrı, acı, rahatsızlık hissi vb) oldu mu?	Bugün sorunuz (ağrı, acı, rahatsızlık hissi vb) oldu mu?	Son 12 ay süresince herhangi bir zamanda:				Bu soru nedeniyle hastalık izni (rapor ya da izni) aldınız mı?
									Bu soru nedeniyle evde ya da ev dışında işleriniz akıdınız mı?	Bu soru nedeniyle sağlık hizmetlerine (doktor, fizik tedavi uzmanı, masör vb) başvurdunuz mu?	Bu soru nedeniyle ilaç aldınız mı?	Bu soru nedeniyle	
BOYUN	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
OMUZ	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
SIRT	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
DİRSEK	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
EL/EL BİLEĞİ	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
BEL	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
KALÇA/UYLUK	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
DİZ	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır
AYAK/BİLEK	☐ Evet ☐ Hayır		☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır	☐ Evet ☐ Hayır

Yukarıdaki tabloda ilk soruya evet yanıtını verdikten sonra lütfen uygun gözleri doldurunuz.

BOYUN	OMUZ	SIRT	DİRSEK	EL/EL BİLEĞİ	BEL	KALÇA/UYLUK	DİZ	AYAK/BİLEK
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

EK-7. Pain-DETECT Nöropatik Ağrı Anketi

painDETECT®		AĞRI ANKETİ												
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:											
Ağrınızı şimdi , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?														
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Yok		En fazla												
Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetli idi?														
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Yok		En fazla												
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetli idi?														
<table border="1"> <tr> <td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td> </tr> </table>				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
Yok		En fazla												
Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:														
		Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐												
		Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı ☐												
		Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları ☐												
		Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı ☐												
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz   Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu? evet ☐ hayır ☐ Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.														
İşaretli alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırgan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektriklenme gibi)?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?														
Hiç ☐	Çok hafif ☐	Hafif ☐	Orta derecede ☐	Şiddetli ☐	Çok şiddetli ☐									
(Doktor tarafından doldurulacaktır)														
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli									
☐	☐	☐	☐	☐	☐									
x 0 =	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =									
0														
Toplam puan			35 puan üzerinden											

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed Res Opin Vol 22, 2006, 1911-1920
 PD-Q - Turkish - Final version

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

Tarih: _____ Hasta: Adı: _____ Soyadı: _____

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

İşaretili ise veya



Aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları

+1

İşaretili ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretili ise



Yansıyan ağrı?

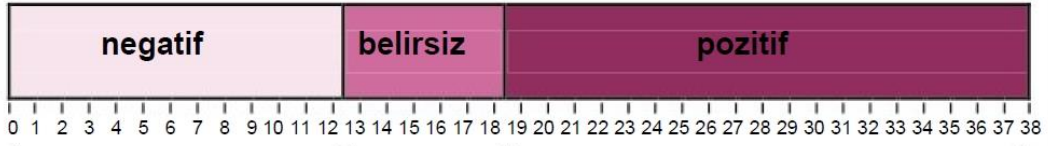
+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



Nöropatik ağrı bileşeni olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz, ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı komponentinin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**

EK-8. Lanss Ağrı Skalası

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih:

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta süresince yaşadığınız ağrınızı düşünün. Tanımların ağrınıza tam olarak uyup uymadığını lütfen belirtin.

Ağrınız sebebiyle cildinizde tanımlayamadığınız tuhaf hisler oluşturuyor mu? Bu hisler karıncalanma, batma ve sızlama olarak ifade edilebilir.

- ☐ 0 HAYIR, - Ağrımı böyle hissetmiyorum.
- ☐ 5 EVET, - Bunları ağrıları yoğun olarak hissediyorum.

Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benek gibi, lekeli veya kırmızı ya da pembe gibi belirtilebilir.

- ☐ 0 HAYIR, - Ağrım cild renginde bir değişiklik yapmıyor
- ☐ 5 EVET, - Ağrım cild rengimin farklı görünmesine sebep oluyor.

Ağrınız, cildinizi dokunmaya duyarlı yapıyor mu? Bu anormal duyarlılık hissi, hafif bir dokunmayla tuhaf bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde rahatsız edip ağrı duymanız olarak tanımlanabilir.

- ☐ 0 HAYIR, - Ağrım dolayısıyla, o cilt bölgesinde farklı bir duyarlılık yok.
- ☐ 3 EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya duyusuna karşı tuhaf bir duyarlılık hissi var.

Ağrınız herhangi bir sebep yokken ve birden ya da çok şiddetli bir şekilde oluşuyor mu? Bu ağrı elektrik çarpması, zonklama, sıçrama veya patlama gibi tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR, - Ağrım böyle oluşmuyor.

☐ 2 EVET, -Çoğunlukla bu şekilde ağrı hissediyorum.

Ağrılı cilt bölgesinin sıcaklığında bir anormallik durumu hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi gibi tarif edilebilir.

☐ 0 HAYIR, - Böyle bir farklı durum hissetmiyorum.

☐ 1 EVET, - Çoğunlukla bu şekilde hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, karşı taraf veya hemen yanındaki ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

Bir pamuk başlangıçta ağrılı olmayan cilt bölgesine sonrasında ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın cevabı değerlendirilir. Eğer ağrısız cilt bölgesinde duyu normal ancak ağrılı olan bölgede ağrı ya da hoş olmayan tuhaf bir his (karıncalanma, sızlama) gerçekleşmesi durumunda ise allodini var demektir.

☐ 0 HAYIR, - İki bölgede de duyu normal hissediliyor

☐ 5 EVET, - Ağrılı cilt kısmında allodini hissediliyor (ağrılı olmayan cilt normal).

Pin-prick eşik değerini saptamak için, 2 ml'lik enjektöre yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde)yavaşça, önce ağrısız sonra ağrılı bölgeye konarak iki taraf kıyaslanır. Eğer ağrısız cilt bölgesinde keskin bir batma duyusu hissediliyorken ağrılı tarafta farklı bir his varsa; örnek olarak his yok gibi veya künt bir his (yüksek PPT) ya da çok ağrılı bir durum(düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin battığı anlaşılmazsa, iğne enjektöre takılarak ağırlık etkisi oluşturulur ve değerlendirme tekrarlanır.

☐0 HAYIR, - İki bölgede de eşit his.

☐3 EVET, - Ağrılı cilt bölgesinde PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

