



TC

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ VE DÜZEYİNİN
DN4, LANSS AĞRI SKALASI, PAİNDETECT AĞRI
ANKETİ VE MCGİLL AĞRI ANKETİ KISA FORMU
İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Candost Ege SATILMIŞ

Antalya, 2025



TC

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**VİTAMİN D EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA
NÖROPATİK AĞRI SIKLIĞININ VE DÜZEYİNİN
DN4, LANSS AĞRI SKALASI, PAİNDETECT AĞRI
ANKETİ VE MCGİLL AĞRI ANKETİ KISA FORMU
İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Candost Ege SATILMIŞ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serpil DEMİR

**“Kaynakça gösterilerek tezinden
yararlanılabilir”**

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, çalışmalarım da daima yol gösteren ve yardımını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Serpil DEMİR'e, bilgileri ve tecrübeleriyle yol gösteren değerli öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Nilüfer BALCI, Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT, Prof. Dr. Cahit KAÇAR, Prof. Dr. Erdal GİLGİL, Prof. Dr. Nehir Samancı KARAMAN, Prof. Dr. İlhan SEZER, Prof. Dr. Ahmet Hakan NUR, Dr. Öğr. Üyesi Özlem KARATAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli abim Uzm. Dr. Bülent AKYÜZ'e ve tüm asistanlığım boyunca yanımda olan değerli abim Dr. Emre YILDIZ'a, asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum asistan, hemşire, fizyoterapist ve personel arkadaşlarıma, hayatımın her döneminde bana yol gösteren canım kadar sevdiğim annem, babam, kardeşime ve her anlamda desteğini gördüğüm canım sevgilim Sinem DEMİR'e, tüm ekip ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Vitamin D	3
2.1.1 Vitamin D'nin Sentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizması	4
2.1.2 Vitamin D ve Solunum Sistemi.....	5
2.1.3 Vitamin D ve Kardiyovasküler Sistem.....	5
2.1.4 Vitamin D ve Gastrointestinal Sistem	5
2.1.5 Vitamin D ve Endokrin Sistem	6
2.1.6 Vitamin D ve Üriner Sistem.....	6
2.1.7 Vitamin D ve Kas-İskelet Sistemi.....	6
2.1.8 Vitamin D ve Kanser.....	7
2.1.9 Vitamin D ve Psikiyatrik Hastalıklar	8
2.1.10 Vitamin D ve Nörodejeneratif Hastalıklar	8
2.1.11 Vitamin D ve İmmün Sistem Hücreleri.....	9
2.1.12 Vitamin D ve Sinir Sistemi	9
2.1.13 Vitamin D ve Cilt	10
2.1.14 Vitamin D Eksikliği	10
2.2 Nöropatik Ağrı.....	12
2.2.1 Ağrı Türleri ve Sınıflandırılması.....	12
2.2.2 Tanım ve Etyoloji.....	12
2.2.3 Nöropatik Ağrı Mekanizması.....	14

2.2.4	Nöropatik Ağrı Semptom ve Bulguları	16
2.2.5	Nöropatik Ağrı Fizik Muayenesi ve Tanı Yöntemleri	17
2.2.6	Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	18
3	GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1	DN4	20
3.2	LANSS Ağrı Skalası.....	21
3.3	PainDETECT Ağrı Anketi.....	21
3.4	McGill Ağrı Anketi Kısa Formu	22
3.5	Verilerin Analizi	22
4	BULGULAR	24
5	TARTIŞMA	46
6	SONUÇ	52
7	ÖZET.....	53
8	ABSTRACT	54
9	KAYNAKÇA	55
10	EKLER.....	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

Ark	Arkadaşları
ALP	Alkalen Fosfataz
CRP	C-reaktif Protein
DBP	Vitamin D-binding Protein
DM	Diyabetes Mellitus
DN4	Douleur Neuropathique 4
FGF-23	Fibroblast Büyüme Faktörü 23
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HT	Hipertansiyon
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MD	Medyan Kısaltması
MPQ	McGill Ağrı Ölçeği
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
Ort	Ortalama
PTH	Parathormon
RA	Romatoid Artrit
SF-MPQ	McGill Ağrı Anketi Kısa Formu
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SS	Standart Sapma
TRPV1	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1
TRPV6	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1
UVB	Ultraviyole B
VAS	Vizuel Analog Skala
VDR	Vitamin D Reseptörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1: Yaşa göre dağılım histogramı.....	24
Şekil 4.2: LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı-vitamin D düzeyi ROC eğrisi.....	44
Şekil 4.3: DN4 skoruna göre nöropatik ağrı-vitamin D düzeyi ROC eğrisi.....	45



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1: Nöropatik ağrının periferik nedenleri.....	13
Çizelge 2.2: Nöropatik ağrının santral nedenleri	14
Çizelge 2.3: Ağrı terimleri.....	17
Çizelge 2.4: Nöropatik ağrı tedavisine yönelik yaklaşımlar	18
Çizelge 4.1: Hastaların sosyodemografik, antropometrik ve komorbidite verileri	25
Çizelge 4.2: Hastaların kullandığı ilaçlar.....	26
Çizelge 4.3: Nöropatik ağrı değerlendirmesine yönelik veriler.....	27
Çizelge 4.4: Nöropatik ağrı durumu.....	28
Çizelge 4.5: Nöropatik ağrı durumu ve vitamin D düzeyi ilişkisi.....	28
Çizelge 4.6: Vitamin D düzeylerine göre hasta özellikleri ilişkisi.....	29
Çizelge 4.7: Katılımcıların cinsiyetleri ile diğer özelliklerin ilişkisi.....	34
Çizelge 4.8: . Katılımcıların yaş grupları ile diğer özelliklerinin ilişkisi.....	35
Çizelge 4.9: Hastalık gruplarının laboratuvar değerleri ve diğer verilerle ilişkisi.....	37
Çizelge 4.10: LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı gruplarının verilerle ilişkisi.....	39
Çizelge 4.11: DN4 skoruna göre nöropatik ağrı gruplarının verilerle ilişkisi.....	40
Çizelge 4.12: PainDETECT skoruna göre nöropatik ağrı ile verilerin ilişkisi.....	41
Çizelge 4.13: Çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	43

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Vitamin D, steroid benzeri yapıda ve hormonal özellikler gösterebilen bir vitamindir. Plazma kalsiyum ve fosfor seviyelerini düzenleyerek kemik mineralizasyonunda görev alır. Vücuttaki çoğu hücrede vitamin D reseptörleri bulunur. Bu da vitamin D'nin yaygın sistemik etkilerini açıklamaktadır. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi ile seviyesi ölçülür. Serum 25(OH) vitamin D düzeyi: >30 ng/ml durumunda yeterli, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul edilir (1).

Vitamin D eksikliği kış mevsimi, yetersiz beslenme, malabsorbsiyon, ileri yaş, sedanter yaşam, antikonvülzan tedavi, diyaliz ve nefrotik sendrom gibi nedenlerle oluşabilir (2). Vitamin D eksikliği çok çeşitli ağrı sendromları ve kas-iskelet sistemi semptomlarıyla seyreden, küresel ölçekte bir milyardan fazla insanı etkileyen küresel bir halk sağlığı sorunudur. Vitamin D eksikliğinin tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, çeşitli maligniteler, nöropsikiyatik bozukluklar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi birçok akut ve kronik hastalıkla ilişkisi tespit edilmiştir. Vitamin D'nin ağrı oluşumunda nörolojik, immünolojik ve hormonal etkilerden sorumlu olduğunu, dolayısıyla kronik ağrı ve diğer komorbiditelerde önemli rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (3),(4). Santral sinir sisteminde beyin gelişimi ve nöroplastisite süreçlerinin yanı sıra akut ve kronik nörolojik yaralanmalar ve nörodejeneratif hastalıklarda da önemli etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda literatürde vitamin D eksikliğinin, tuzak nöropatileriyle ve çeşitli hastalık gruplarında nöropatik ağrıyla ilişkili olabileceğine yönelik olarak yapılan çalışmalar bulunmaktadır (5),(6).

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan, yaşam kalitesini ciddi ölçüde etkileyen, yaygın kronik seyreden bir ağrıdır. Hastaların çoğu sürekli olan veya aralıklı olarak ortaya çıkan; yanma, iğnelenme, sıkışma tarzında tariflenen spontan bir ağrıdan yakınır ve bu ağrıya özellikle hafif dokunma ve soğuğa karşı hassasiyet gösteren bir ağrı eşlik edebilir (7).

Nöropatik ağrılı hastaların değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayene önemlidir. Anamnezde ağrının başlangıcı, yeri, karakteri, yayılımı, şiddeti, artıran veya azaltan faktörler ve eşlik eden durumlar mutlaka sorgulanmalıdır. Nöropatik ağrı semptomları ve şiddetini saptamak için geliştirilen çok sayıda skala bulunmaktadır. Skalaların nöropatik ağrının,

nosiseptif ağrıdan ayırımında önemli yeri bulunmaktadır (8),(9). Nöropatik ağrı, hastaların günlük yaşam aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkiler ve çoğunlukla standart analjezik tedavilere dirençlidir.

Vitamin D santral ve periferik sinir sistemi düzenlenmesinde nörotransmitter ve nörotrofinlerin işlevlerini artırmaktadır. Schwann hücreleri ve periferik glial hücrelerde VDR ve 1 alfa hidroksilaz enzimleri bulunmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda NGF gibi nörotrofik faktörler de salgılamaktadır. Bu büyüme faktörleri sinirlerin onarımında ve devamlılığında etkilidir. Yapılan çalışmalarda periferik nöropatilerde epidermal keratinositlerde azalmış NGF düzeyi saptanmış ve azalmış NGF düzeylerinin ağrıya karşı artan hassasiyeti tetiklediği gösterilmiştir (10). Literatürde tip 2 DM hastalığına eşlik eden nöropatik ağrısı olan hastalara vitamin D takviyesi yapıldığında VAS ve MPQ skorlarında anlamlı düşüş izlendiğini gösteren prospektif bir çalışma mevcuttur (11). Bir diğer prospektif çalışmada ise ağırlı diyabetik nöropatisi olan hastalara tek doz 600.000 IU intramüsküler vitamin D uygulaması sonrası yaşam kalitesinde artış olduğu gösterilmiştir (12). Düşük serum vitamin D seviyesine sahip bireylerin daha yüksek ağrı hassasiyeti ve daha fazla ağrı yoğunluğu yaşadığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Vitamin D'nin nöropatik ağrı üzerindeki potansiyel etkileri üzerine ise literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bazı çalışmalar, düşük vitamin D seviyelerinin nöropatik ağrı gelişimi ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir.

Bu çalışmada, vitamin D eksikliği olan bireylerde eşlik eden hastalıkları ve demografik verilerinin eşliğinde, vitamin D düzeyi normal olan bireyler ile karşılaştırarak, serum vitamin D düzeylerine göre nöropatik ağrının sıklığını ve özelliklerini aydınlatmayı ve potansiyel olarak hedeflenen terapötik müdahalelere yol açabilecek yeni veriler elde etmeyi amaçlıyoruz.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Vitamin D

Vitamin D, mayalarda ve mantarlarda UVB ışık etkisiyle ergosterol öncülünden dönüşen ergokalsiferol (vitamin D2) ve hayvanlarda subkutan yağ dokusunda 7-dehidrokolesterol öncülünden dönüşen kolekalsiferolün (vitamin D3) ortak adıdır (13).

Vitaminler suda eriyenler ve yağda eriyenler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Vitamin D ise A, E ve K ile birlikte yağda eriyen vitaminler içerisinde yer almaktadır. Endojen olarak sentezlenebilmektedir. Steroid benzeri yapısı ve hormonal işlevleri bulunmaktadır. Esas etkisini kalsiyum ve fosfat düzenlenmesi üzerinden kemik metabolizmasında göstermektedir. Bununla birlikte organizmada birçok hücrede reseptörü bulunduğu için kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, hematopoetik sistem ve immünolojik süreçlerde de rol oynamaktadır.

Ergokalsiferol (vitamin D2) diyet ile alınırken kolekalsiferol (vitamin D3) deride 7-dehidrokolesterol'den sentezlenmektedir. Ergokalsiferol bitkisel kökenli olup brokoli ve maydonoz gibi yeşil yapraklı sebzelerde bulunmaktayken, kolekalsiferol ise çeşitli mantar türleri, yağlı balık, yumurta, süt ve süt ürünleri gibi besinlerin içeriğinde bulunabilmektedir. Vitamin D'nin yüzde 95'lik bölümü güneş ışığı aracılığıyla subkutan yağ dokusunda fotokimyasal yol ile elde edilirken geri kalan yüzde 5'lik kısmı ise dışardan gıdalar aracılığıyla alınmaktadır.

Organizmanın ihtiyaç duyduğu vitamin D'nin büyük bir çoğunluğunun vücutta sentezlenebilmesi nedeniyle güneş ışığından yeterince yararlanıldığında takviye alınmasına gerek yoktur (14). Güneş ışığından optimal düzeyde yararlanmada mevsim, derideki pigmentin yapısı, güneş koruyucular, güneşlenmenin günün hangi vaktinde ne kadar olduğu gibi faktörler önemlidir (33). Günlük olarak yüzün ve elin yaklaşık 20 dakika kadar maruziyetinin 200 IU oral alıma eşit olduğu ve günlük ihtiyaç açısından yeterli olduğu düşünülmektedir (38). Kutuplardaki insanlarda uzun süreli gece dönemlerindeki yetersiz güneş maruziyetine rağmen raşitizm veya osteomalazi gelişmemesinin nedeni diyetlerinin büyük oranda balıklardan oluşmasıdır (53).

Vitamin D'nin başlangıçta yalnızca kemikler üzerindeki etkileri bilinirken, VDR'nin birçok dokudaki mevcudiyeti gösterilince immün modülatör, hormonal fonksiyonlar ve hücre düzeyinde proliferasyon ve diferansiyasyonlarda da görevli olduğu anlaşılmıştır. Bu işlevlere bağlı olarak vitamin D'nin kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, metabolik ve otoimmün hastalıkların da dâhil olduğu çok çeşitli kronik hastalık süreçleriyle bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (15).

2.1.1 Vitamin D'nin Sentezi, Metabolizması ve Etki Mekanizması

Deri aracılığıyla üretilen ve diyetten alınan vitamin D, serumdaki DBP tarafından kan aracılığıyla karaciğere taşınır ve 25-hidroksilaz aracılığıyla 25(OH)D'ye metabolize edilir. Karaciğer vücuttaki esas vitamin D depolanma bölgesidir ve 14 gün kadar yarılanma ömrü mevcuttur (39). Vitamin D'nin kan dolaşımındaki esas formu 25(OH)D'dir ve serum vitamin D düzeyi ölçümünde kullanılır (16). Vitamin D'nin aktif formu olan 25(OH)2D böbreğin proksimal tubulus hücrelerinde 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Yarı ömrü 4-6 saat kadardır. Vitamin D'nin böbrek proksimal tubulus hücrelerine girişi reseptör aracılı endositoz ile gerçekleşmektedir (40). 1-alfa hidroksilaz aktivitesi PTH, diyetteki yetersiz kalsiyum ve fosfat miktarı, östrojen ve prolaktin tarafından artırılmaktayken; yüksek miktarda vitamin D ve kalsiyum fosfat alımı ile azalmaktadır Enzimin aktivitesi renal yetmezlik veya renal hastalıklara bağlı olarak bozulmaktadır (34).

Aktif vitamin D'nin düzeyi kalsiyum, fosfat, PTH ve FGF-23 düzeylerinden etkilendiğinden serumdaki vitamin D'nin durumunu doğru olarak yansıtmaz. Hem 25(OH)D hem de 25(OH)2D, 24-hidroksilaz enzimi tarafından biyolojik olarak inaktif metabolitlere dönüştürülür. Bu enzimin aktivitesi 25(OH)2D ve FGF-23 tarafından artırılır ve 25(OH)D ile 25(OH)2D düzeyinin düzenlenmesini sağlar (17). FGF-23 düzeyinin azalması otozomal hipofosfatemik raşitizm ile ilişkilendirilmiştir (41). Antikonvülzanlar ve rifampin gibi ilaçların pregnan X reseptörü aracılığıyla 1,25(OH)2D katabolizmasını artırabileceği ve bunun sonucunda 24-hidroksilaz ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (36),(37). Orta düzeyde glomerüler filtrasyon hızı azalması ile seyreden evre 3 kronik böbrek hastalığından itibaren 25(OH)2D sentezindeki bozulma ile beraber hipokalsemi, sekonder hiperparatiroidizm, osteomalazi ve osteoporoz tabloları eşlik edebilir (35).

1,25(OH)2D'nin etkilerinin çoğu VDR aracılığıyla gerçekleşmektedir. VDR, 1,25(OH)2D ile etkileşime geçtiğinde gen transkripsiyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. VDR, vitamin D'nin yaygın fonksiyonlarını gerçekleştiren kemik, bağırsak ve

böbreklere ek olarak, birçok farklı hücre yapısında bulunur ve böylelikle 1,25(OH)₂D'nin çeşitli fizyolojik ve patolojik etkilerine aracılık eder (18). 1,25(OH)₂D böbrek ve bağırsaktan kalsiyum ve fosfor geri emilimini artırır. Çeşitli vitamin D bağımlı kalsiyum taşıma proteinleri bağırsak kalsiyum emiliminin düzenlenmesinde rol alırlar. TRPV6, enterositlerde bulunan bir kalsiyum kanalıdır ve kalsiyumların enterosit içine alınmasını kolaylaştırır. TRPV6 aktivitesi büyük ölçüde 25(OH)₂D tarafından düzenlenir. Yaşlanmayla birlikte kadınlarda azalan TRPV6 aktivitesi yaşa bağlı olarak kalsiyum düşüşünü açıklayan durumlardan biridir (37).

2.1.2 Vitamin D ve Solunum Sistemi

Vitamin D'nin immün sistem üzerinde bilinen etkilerinin solunum sağlığı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Vitamin D, respiratuvar patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık sistemi fonksiyonlarını güçlendirerek pulmoner inflamatuvar yanıtları inhibe edebilmektedir. Çoğunlukla vitamin D düzeylerinin en düşük seyrettiği kış aylarında gelişen KOAH ataklarıyla ilişkili ve astımın önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (19).

2.1.3 Vitamin D ve Kardiyovasküler Sistem

Vitamin D'nin kardiyovasküler sistemdeki VDR ve 1-alfa hidroksilaz ekspresyonu üzerinden etkili olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Yapılan çalışmalarda vitamin D'nin vasküler tonusun düzenlenmesi açısından hipertansiyon, anti-inflamatuvar etki yoluyla patojenezinde köpük hücrelerin rol oynadığı ateroskleroz ve sol ventrikül hipertrofisine karşı koruyucu etkisine dair kanıtların mevcut olduğu kalp yetmezliği açısından koruyucu etkileri olduğu düşünülmekle birlikte tedavi ve önlemedeki etkisini gösteren çalışmalar sınırlıdır (20). Vitamin D analoglarının ve VDR'nin endotel rejenerasyonu, fibrinoliz, düz kas hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunda vasküler sistem üzerine yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (44).

2.1.4 Vitamin D ve Gastrointestinal Sistem

Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları ve bariyatrik cerrahi gibi gastrointestinal sistemde malabsorbsiyona neden olan durumlar vitamin D emilimini bozar. Bu durum hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, kırık riskinde artışa neden olmaktadır. Uzun yıllardır gastrointestinal sistem ile vitamin D arasındaki ilişki tek yönlü (malabsorbsiyonun neden olduğu vitamin D eksikliği) görülmekle birlikte, son dönemde

yapılan çalışmalarda vitamin D'nin inflamatuvar barsak hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynayan barsak mukozal bağışıklığında ve VDR reseptörleri aracılığıyla barsak mikrobiyomunda etkili olduğu bildirilmiştir (21).

2.1.5 Vitamin D ve Endokrin Sistem

Vitamin D eksikliğinin birçok otoimmün hastalık ile ilişkisi bildirilmiştir. Tip 1 DM, Addison hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Graves Hastalığı otoimmün tiroidit bunlardan başlıcalarıdır. Bağışıklık sistemi hücreleri üzerinde yer alan VDR ekspresyonu ve 1-alfa hidroksilaz vitamin D'nin immün modülatör etkilerinin aracıdır. Bu nedenle vitamin D eksikliği ile seyreden durumlara otoimmün endokrinolojik hastalıklar eşlik edebilir (22).

2.1.6 Vitamin D ve Üriner Sistem

Vitamin D'nin pelvik taban kasları ve mesane detrüör kası üzerinde reseptörleri aracılığıyla etkili olduğu bildirilmiştir (23). Literatürde vitamin D eksikliği olan gebelerde ve premenopozal kadınlarda üriner inkontinans tedavisinde vitamin D replasmanının faydalı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (24),(25).

2.1.7 Vitamin D ve Kas-İskelet Sistemi

Vitamin D'nin etkilerinin en iyi gözlemlendiği ve en geniş olarak araştırıldığı sistem kas-iskelet sistemidir. Kalsiyum ile fosfor arasındaki dengeyi sağlayarak kemik sağlığında ve organizmanın büyüme ve gelişmesinde kritik öneme sahiptir. Erişkinlerde eksikliğinde osteomalazi gelişebilir ve kemik ağrılarıyla seyredebilir. Vitamin D eksikliği izole olarak yaygın ve non-spesifik kas-iskelet sistemi ağrılarıyla seyredebilir. Özellikle proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden geriye dönebilir miyopati gelişebilir. Biyopside fibrozis, yağ infiltrasyonu ve tip 2 liflerde atrofi görülebilir (63). Nütrisyonel kılavuzların önemli bir kısmında yaşamın ilk yılında raşitizmin önlenmesi amacıyla 400 IU/gün dozunda kullanılmasını önermektedir (26). Beslenmeye bağlı raşitizm tedavisinde ise, PTH seviyelerinin normalleşmesiyle beraber en az 3 ay boyunca günde 2000/IU gün dozunda kullanılması önerilmektedir (27). Hem genç hem de yaşlı popülasyonda serum 25(OH)D düzeylerinin artışı kemik mineral yoğunluğu değerinin yükselmesi ile ilişkilidir (28). Aktif vitamin D osteokalsin sentezi, ALP ve osteoblast proliferasyonunu artırırken, osteokalsin ise mineralizasyonda önemli görev alır (54). Osteoporoz hastalarında anti-rezorptif tedavilerin yanında etkinin güçlenmesi açısından vitamin D takviyesi verilmelidir. Kalça kırığı riskini azalttığı gösterilmiştir (29). 50 yaş üstü yetişkinlerde kırık riskini azaltmak için vitamin D'nin

kalsiyumla birlikte 700-800 IU/gün dozda verilmesi önerilmektedir (30). Osteoporozda patolojik kırık olmadığı sürece ağrı beklenen bir semptom değildir. Ek olarak yapılan çalışmalarda vitamin D takviyesinin geriatric popülasyonda sarkopeni insidansını ve nöromusküler fonksiyonları iyileştirerek düşme riskini azalttığı gösterilmiştir (31). Osteoartritte vitamin D'nin eklem ağrısı açısından olumlu etkileri olmakla birlikte kırık hacmi kaybı ve radyolojik olarak osteoartrit başlangıcı üzerine koruyucu bir etkisi olduğuna dair az sayıda kanıt mevcuttur (32).

2.1.8 Vitamin D ve Kanser

VDR aracılığıyla vitamin D'nin hücre farklılaşmasında ve apoptozisinde görev aldığı ve birçok farklı hücre türünde proliferasyonu inhibe ettiğini düşündüren bulgular mevcuttur (45). Vitamin D'nin ilk kez fare miyeloid lösemi hücrelerinde anti neoplastik özellikleri gösterilmiştir (46). Vitamin D ile kanser ilişkisine dair ilk çalışmalar yetersiz güneş ışığı maruziyeti ile kolon ve prostat kanserleri arasındaki bağlantıyı göstermiştir. Sonrasında yapılan çeşitli çalışmalar da serum 25(OH)D düzeyleri ile meme, mide, prostat, kolon ve diğer kanser türleri arasındaki ters korelasyon ilişkisini desteklemiştir (42). Yapılan bir çalışmada yüksek doz vitamin D'nin kolon kanseri riskini azalttığı ve diyetlerinde vitamin D açısından zengin beslenen ve güneş ışığı maruziyeti yüksek olan toplumlarda meme kanseri riskinin azaldığı gösterilmiştir (43). VDR ve 1,25(OH)₂D kolorektal kanser hücrelerinde bulunan büyüme faktörlerini azaltır, farklılaşmayı artırır ve karsinogenezi önleyen genlerin transkripsiyonunu değiştirir (47). Vitamin D ile prostat kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalarda Afro-Amerikalı erkekler ile Kafkasyalı erkekler arasında yapılan karşılaştırmada, cilt pigmentasyonu nedeniyle daha düşük 25(OH)D düzeyi olan Afro-Amerikalılarda daha yüksek prostat kanser riski ve mortalitesi gösterilmiştir (48). Endometrium kanserinin de vitamin D ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (49). Düşük kalsiyum alımı ve orta düzeyde fosfor alımı eşliğinde diyetle yüksek vitamin D alımının mesane kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir (50). Akciğer tümör hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunda rol oynayan onkogenlerin sinyal yollarının modülasyonunda vitamin D ve VDR'nin de işlevi olduğu ortaya konulmuştur (51). Yapılan bir çalışmada, vitamin D'nin yüksek serum düzeylerinin, akciğer kanseri olan hastalarda daha uzun sağkalım ve daha düşük mortalite ile ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (52).

2.1.9 Vitamin D ve Psikiyatrik Hastalıklar

Düşük maternal vitamin D'nin şizofreni gelişimi ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (55). Birçok çalışmada, bazılarında yenidoğanlarda da dahil olmak üzere vitamin D eksikliği ile şizofreni gelişimi arasında korelasyon gösterilmiştir. Bununla birlikte şizofreni hastalarında genel popülasyona oranla beslenme, aktif mobil yaşam gibi faktörler daha kısıtlı olduğundan vitamin D eksikliği gelişme olasılığı da artmaktadır (56). Majör depresif bozukluğun vitamin D eksikliği ile ilişkisini gösteren birçok çalışma olmakla birlikte, zıt bulguların mevcut olduğu çalışmalar da mevcuttur (57). Depresyon ile vitamin D eksikliği ilişkisi üzerine yapılan bir meta-analizde düşük vitamin D konsantrasyonlarının depresyon gelişimi ile ilişkili olarak değerlendirilebileceği fakat daha çok randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (58). Otizm spektrum bozuklukları ve uyku bozukluklarından etkilenen hastalarda serum vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur (71). Hamilelik ve yenidoğan döneminde yeterli miktarda vitamin D alımı, şizofreni gelişim süreçlerinin engellenmesi açısından önemlidir (73).

2.1.10 Vitamin D ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Nörodejeneratif hastalıklarda temel patolojik süreçler oksidatif stres, inflamasyon, demiyelinizasyon ve yanlış katlanmış proteinlerin oluşmasıdır (59). Vitamin D'nin bazı patolojik süreçleri iyileştirdiği ve nörodejeneratif süreçlerde prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (60). Vitamin D, nörotrofin sentezini düzenleyerek, hipokampal nöronlarda L-tipi voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının ekspresyonunu ve indüklenebilir nitrik oksit sentetaz miktarını azaltarak birçok nörodejeneratif hastalıkta nörotoksisite gelişimine karşı rol oynamaktadır (70). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında vitamin D eksikliği olan kişilerde daha sık Alzheimer hastalığı riski bulunduğu ve vitamin D takviyesi ile riskin azaldığı fakat aynı ilişkinin vitamin D yetersizliği olan hastalarda görülmediği bildirilmiştir. Ayrıca bir fare deneyinde vitamin D eksikliğin korteks ve hipokampüste amiloid birikimini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgular, Alzheimer hastalığı gelişiminde vitamin D eksikliğin etyolojide rol oynayabileceğini desteklemektedir (61). Afzal ve arkadaşları tarafından yürütülen bir prospektif kohort çalışmasında serum vitamin D düzeyi düşüklüğünün daha yüksek Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gelişim riski ile ilişkili olabileceği gözlemlenmiştir (69). Serumdaki düşük vitamin D seviyelerinin Parkinson hastalığı ile de ilişkili olabileceği, vitamin D düzeyi yüksek olan Parkinson hastalarında denge ve koordinasyonda gelişme ve motor bulgulara iyileşme olabileceği gösterilmiştir (62). Multipl sklerozis hastalığında düşük

serum vitamin D düzeyleri risk faktörlerinden birisi olarak görünmekle beraber ilerleyici multipl sklerozis hastalarında serum 25(OH)D düzeylerinin beyin hacmi ve lezyon boyutlarıyla ilişkisi saptanamamıştır (75). Hamilelik ve yenidoğan döneminde yeterli D vitamini alımının, nörodejeneratif hastalıkların gelişiminin engellenmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir (73).

2.1.11 Vitamin D ve İmmün Sistem Hücreleri

Vitamin D, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve aktive T ve B lenfositler gibi immün sistem hücrelerinde VDR'lere bağlanır (64). Doğal immünitede makrofaj ve monositleri aktive ederken, kazanılmış immüniteyi baskılar (10). İmmün sistem hücreleri 25(OH)D'yi aktif vitamin D'ye dönüştürebilmektedir. VDR aracılığıyla anti-inflamatuar ve otoimmünite üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. T helper 17 hücre cevabını ve inflammatuar sitokinleri baskılar (65).

2.1.12 Vitamin D ve Sinir Sistemi

Vitamin D öncülünü aktif formuna dönüştüren 1-alfa hidroksilaz ve 25-hidroksilaz enzimlerinin beyinde sentezlendiği bilinmektedir. Beyinde, özellikle hipotalamus ve substantia nigra başta olmak üzere birçok bölgede VDR bulunmaktadır (73). Erken nörogenez esnasında nöroepitelyumda da VDR bulunmaktadır. Yaşam süreci boyunca nöral kök hücre üretim sürecini devam ettiren başlıca santral sinir sistemi bölgelerinden biri olan subventriküler bölgede VDR varlığı gösterilmiştir (66),(67). Vitamin D'nin beyin gelişiminde ve hem embriyonik hem de yetişkin beynindeki serebral aktivitede etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak sinaptik plastisite, nöroprotektif fonksiyonlar ve dopaminerjik sistem fizyolojisindeki rolü ile beraber lokomotor, duygusal ve ödül bağımlı davranıştan sorumlu bazı nöral yolların fonksiyonlarına da dahil olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (71). Beyin gelişimi esnasında özellikle nörotransmitter sentezi, nörotrofin üretimi ve aksonal uzama süreçlerinde etkilidir. Vitamin D eksikliğinin santral sinir sistemi üzerindeki etkileri üzerine literatürde birçok çalışma olmasına rağmen aşırı vitamin D alımı veya sarkoidoz gibi durumlara bağlı olarak gelişebilen hipervitaminoz D'nin etkileri yeterince araştırılmamıştır. Hipervitaminoz D'nin beyin fonksiyonları için toksik olabilen hiperkalsemiye neden olduğu bilinmektedir (72). Yapılan çalışmalarda gebeliğin 13-21. günleri arasında VDR geni fetal kemirgenlerin glial hücrelerinde gözlemlenmemekle beraber dorsal kök ganglionlarının nöronlarında gözlemlenmiştir. Bu bulgu vitamin D'nin periferik sinir sisteminin gelişiminde rolü olabileceğini düşündürmektedir (68). Ergokalsiferolün

(vitamin D2) veya kolekalsiferolün (vitamin D3) deneysel hayvan modellerinde peroneal sinir kesisi yapılan sıçanlarda fonksiyonel iyileşmeyi ve miyelinizasyonu artırdığını gösteren iki çalışmaya ek olarak yapılan bir deneysel hayvan modeli çalışmasında daha kolekalsiferolün kesilmiş olan tavşan yüz sinirlerinin onarımını güçlendirdiği, miyelinizasyonu ve fonksiyonel iyileşmeyi önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir (74).

2.1.13 Vitamin D ve Cilt

Vitamin D düzeylerinin sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, atopik dermatit, psöriyazis, alopesi areata, vitiligo mikozis fungoides ve polimorfik ışık erüpsiyonu gibi çok çeşitli dermatolojik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozusta hastalık aktivitesiyle düşük vitamin D düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır. Sistemik skleroz hastalarında vitamin D takviyesine rağmen yaygın olarak görülen vitamin D eksikliği önemli bir sorun olarak hastalığa eşlik etmektedir. Vitamin D takviyesinin atopik dermatit hastalarında hastalık aktivitesi şiddetini azalttığı ve alopesi areata hastalarında sağlıklı kontrollere göre vitamin D düzeylerinin daha düşük seyrettiği vurgulanmıştır (76). Toplam 6805 cilt kanseri vakası ile on çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında VDR polimorfizminin kutanöz malign melanom ve melanom dışı cilt kanserleri gelişme riskinde önemli bir rolü olabileceği, bununla birlikte cilt kanserlerinin diyetteki vitamin D alımı ile ilişkisinin gösterilmesi açısından ise daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (77).

2.1.14 Vitamin D Eksikliği

Vitamin D eksikliği ve yetersizliği küresel ölçekte bir milyardan fazla insanı etkileyen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Vitamin D'nin kan dolaşımındaki majör metaboliti serum 25(OH)D'dir. Serum 25(OH)D düzeylerine göre >30 ng/ml durumunda yeterli, 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <20 ng/ml vitamin D eksikliği ve <10 ng/ml ciddi vitamin D eksikliği olarak kabul edilir (1). 25(OH)2D düzeylerinin ölçümde kullanılmamasının nedeni, vitamin D eksikliği durumlarında artan PTH seviyelerinin böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive etmesi ve vitamin D düzeyi düşük olsa dahi serumda 25(OH)2D seviyelerinin artabilmesidir (78). Vitamin D eksikliği düzeyinde 20 ng/ml değerinin baz alınmasının nedeni, yapılan çalışmalarda serum 25(OH)D seviyesi 11-25 ng/ml olan sağlıklı yetişkinlere 8 hafta boyunca haftada bir kez 50.000 IU vitamin D2 tedavisi uygulandığında, serum 25(OH)D seviyesi 11-19 ng/ml arasında olan yetişkinlerin PTH seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenirken 25(OH)D seviyesi 20-25 ng/ml arasında olan yetişkinlerin PTH seviyelerinde anlamlı bir değişiklik oluşmamasıdır (79). Vitamin D eksikliği açısından birçok risk faktörü

bulunmaktadır. Malnütrisyon veya yetersiz güneş ışığı maruziyetine bağlı olarak azalmış alım, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalıkları, bariyatrik cerrahiler ve pankreatite sekonder olarak gelişebilen malabsorbsiyon, 24-hidroksilaz aktivitesini artıran antiepileptikler veya 25-hidroksilaz aktivitesini azaltan ciddi karaciğer hasarlarına bağlı olarak gelişen durumlar; yaşlanmaya ve renal yetmezliğe bağlı azalan 1-alfa hidroksilaz aktivitesine bağlı veya nefrotik sendrom nedeniyle azalan DBP düzeyi ile ilişkili olarak birçok neden vitamin D eksikliği ve yetersizliği açısından risk faktörü oluşturmaktadır (80). Yine kapalı mekanlar, kapalı giyim tarzı, güneşten aşırı kaçınma, hava kirliliği, güneş ışığına cam yoluyla maruziyet, siyah derili olmak, obezite, hamilelik, sadece anne sütü ile beslenme, kış mevsimi, yüksek enlemdeki bölgeler, glukokortikoidler, ve bazı antiviral ilaçlar, gıda aracılığıyla vitamin D alımındaki yetersizlik ve çeşitli sosyoekonomik nedenler de vitamin D eksikliği ve yetersizliği açısından risk faktörleri arasında sayılabilir (79). Bazı antiepileptikler, kolestiramin gibi safra asidi bağlayıcı ilaçlar, ketokonazol gibi antifungaller ve izoniazid ile rifampisin gibi antitüberküloz grubu ilaçlar da vitamin D yetersizliği ve eksikliği açısından risk oluşturmaktadır. Vitamin D eksikliği açısından genel bir tarama önerilmemekle birlikte risk faktörlerini barındıran veya vitamin D tedavisinden fayda görebileceği düşünülen hasta gruplarında serum 25(OH)D düzeylerinin taranması önerilmektedir (81),(82).

Vitamin D eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinde ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) türevlerinin her ikisi de kullanılabilir. Vitamin D eksikliği olan bebeklerde, yürümeye yeni başlayan ve 1-18 yaş arası çocuklarda 25(OH)D düzeylerinin 30 ng/ml'nin üzerine çıkmasını sağlamak için 6 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere 2000 IU/gün vitamin D2 veya vitamin D3 ya da haftada bir kez 50.000 IU vitamin D2 veya vitamin D3 tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavi bebeklerde ve yürümeye yeni başlayan çocuklarda 6 hafta olarak önerilmektedirken, 1-18 yaş arası çocuklarda en az 6 hafta olmalıdır. İdame tedavi bebeklerde ve yürümeye yeni başlayan çocuklarda 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuklarda ise 600-1000 IU/gün olarak önerilmektedir. Vitamin D eksikliği olan tüm yetişkinler için, 25(OH)D düzeylerini 30 ng/ml'nin üzerine çıkarmak amacıyla, 8 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere 50.000 IU vitamin D2 veya vitamin D3 ya da alternatif olarak günlük 6000 IU vitamin D2 veya vitamin D3 tedavisi uygulanabilir. Bu başlangıç tedavisinin ardından, kandaki vitamin D seviyesinin idamesi açısından 1500–2000 IU/gün vitamin D2 veya vitamin D3 ile tedaviye devam edilmelidir (82). VKİ 30'un üzerinde olan obez yetişkinlerin vitamin D'nin yağ dokuda depolanarak biyoyararlanımının bozulması sonucu vitamin D gereksinimleri, normal VKİ olan bireylere göre artmaktadır. Bu nedenle

obez bireylerde vitamin D eksikliğini tedavi etmek ve önlemek için normal bireylere kıyasla 2-3 kat daha fazla vitamin D gereksinimi vardır. Ek olarak, inflamatuvar barsak hastalığı olan, gastrik bypass operasyonları geçiren hastalar, yağda çözünen vitamin D'yi yeterince absorbe edemediklerinden dolayı vitamin D eksikliğini giderilmesi ve önlenmesi açısından genellikle daha yüksek doz takviyelere ihtiyaç duymaktadırlar (79).

2.2 Nöropatik Ağrı

2.2.1 Ağrı Türleri ve Sınıflandırılması

Ağrı, gerçek ya da olası doku hasarı ile bağlantılı ya da böyle bir hasar ile tanımlanabilen rahatsız edici bir duyusal ve duygusal deneyimdir. Ağrılar sürelerine bağlı olarak akut ve kronik; türlerine bağlı olarak ise nosiseptif, nöropatik ve nosioplastik ağrılar olarak sınıflandırılabilir. Nosiseptif ağrılar sıklıkla bir doku hasarına sekonder olarak gelişmektedir. Nöropatik ağrılar ise çoğunlukla periferik veya santral sinir sistemi hasarı sonrası anormal sinir iletimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Nosioplastik ağrılar ise santral sinir sisteminde sinir hasarı olmaksızın maladaptif değişiklikler sonrası ortaya çıkmaktadır.

2.2.2 Tanım ve Etyoloji

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sinir sisteminin bir lezyonu veya hastalığı sonucu gelişen bir ağrı olarak tanımlanmaktadır. Eski tanımlamalarda işlev bozuklukları sonucu gelişen tablolar da nöropatik ağrı çatısı altında değerlendiriliyor iken mevcut tanımda işlev bozuklukları artık bir kriter olarak kabul edilmemektedir. Ek olarak somatosensoriyel sistem yollarının dışındaki lezyonlar veya hastalıklar da nöropatik ağrı başlığı altında değerlendirilmemektedir (7). Toplumda görülme sıklığının yaklaşık olarak %7 olduğu bildirilmekte olup, 50 yaş üstü bireylerde daha sık rastlanmaktadır (83). Dünya nüfusunun yaşlanmasıyla birlikte nöropatik ağrı giderek daha öncelikli olarak ele alınması gereken bir klinik probleme dönüşmüştür (87). Anatomik olarak santral ve periferik kaynaklı olmak üzere iki ayrılırken, etyolojik nedenler açısından da sınıflandırılabilir. Sıklıkla periferik sistem kaynaklı olarak gelişmektedir. Periferik nöropatiler pek çok alt başlıkta incelenmektedir. Metabolik ve endokrinolojik nedenler arasında DM, hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, karaciğer hastalıkları sayılabilir. Çok çeşitli kanserlere bağlı olarak gelişebilir. RA, Sjögren, SLE, vaskülitler gibi romatolojik hastalıklara eşlik edebilir. Çölyak hastalığı, alkolizm, vitamin B eksiklikleri de nöropatik ağrı nedenleri arasındadır. Yine izoniazid vitamin B6 (piridoksin) eksikliği yaparak nöropatik ağrı gelişiminde rol oynayabilirken çok çeşitli

kemoterapötik ilaçlar ve arsenik, kurşun, civa gibi toksinler etyolojide yer almaktadır. Enfeksiyöz nedenler arasında ise hepatit B ve C virüsleri, HIV, postherpetik nevraljiler, lepra ve Lyme hastalığı sayılabilir. Tuzak nöropatiler ve radikülopatiler de yine sık görülen periferik nöropatik ağrı nedenlerindendir. Monoklonal gammopati, primer ve sekonder amiloidoz, kriyoglobulinemi gibi paraproteinemiler ile Fabry hastalığı, familial amiloid polinöropati ve Charcot-Marie-Tooth tip 5, tip 2B gibi kalıtsal hastalıklar da periferik etyolojiler arasında sayılabilir. Santral nöropatik ağrı nedenleri arasında ise inme, multipl skleroz, tümörler, nöroşirürjikal girişimler, spinal kord yaralanmaları, disk hernileri, Parkinson hastalığı gibi durumlar bulunmaktadır (84). Çizelge 2.1’de nöropatik ağrının başlıca periferik nedenleri, Çizelge 2.2’de ise başlıca santral nedenleri tanımlanmıştır.

Çizelge 2.1. Nöropatik ağrının periferik nedenleri (84)

Metabolik ve Endokrin Patolojiler	-DM, Hipotiroidizm, Üremi, Karaciğer hastalığı
Malnütrisyon ve Emilim Bozuklukları	-Alkolizm, B1 (tiamin), B6 (piridoksin) ve diğer vitamin eksiklikleri, Çölyak hastalığı
İlaçlar ve Toksinler	-İzoniazid, Vinkristin, Sisplatin,, Disulfiram, Kloramfenikol, Metronidazol, Arsenik, Kurşun, Civa
Enfeksiyonlar	-Herpes zoster ve postherpetik nevralji, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatit B ve C, Lepra, Lyme hastalığı, Human T-cell leukemia virus type-1 (HTLV-1)
İnflamatuvar Demiyelinizan Hastalıklar	-Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (Guillain-Barre Sendromu)
Kollajen Doku Hastalıkları ve Vaskülitler	-RA, Sjögren Sendromu, SLE, Sarkoidoz, Poliarteritis nodosa, Eozinofilik granülomatozis polianjitis, Granülomatozisli polianjitis, Temporal arterit
Paraproteinemiler	-Monoklonal gammopatiler, Primer ve sekonder amilodozis, Kriyoglobulinemi
Kanser ve Diğer Nedenler	-Direkt etki veya paraneoplastik (küçük hücreli akciğer kanseri ve diğer karsinomlar, lenfoma), tuzak nöropatiler, radikülopatiler

Çizelge 2.2. Nöropatik ağrının santral nedenleri (84)

Spinal Kök/Dorsal Kök Gangliyonu	-Disk hernisi, Tümörler, Araknoidit, Nevraljiler, Kök avülziyonu
Spinal Kord	-Spinal kord yaralanması, Spinal stenoza bağlı kompresif miyelopati, Siringomiyeli, Tümör, Postradyasyon miyelopatisi, Multipl sklerozis, Vitamin B12 eksikliği gibi metabolik nedenler, HIV miyelopatisi, Sifiliz, Vasküler nedenler
Beyin Sapı, Talamus, Subkortikal/Kortikal	-İskemik ya da hemorajik inme, Siringobulbi, Tümör, Abse, Tüberküloz, Travmatik beyin hasarı, Cerrahi lezyonlar, Parkinson hastalığı

2.2.3 Nöropatik Ağrı Mekanizması

Nöropatik ağrı sendromları kabaca periferik bir lezyon veya hastalığa bağlı olarak ve santral bir lezyon veya hastalığa bağlı olarak gelişen durumlar olmak üzere iki genel kategoriye ayrılabilir (85). Nöropatik ağrı gelişiminde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar olan sensöriyel yollardaki yapılar, çok çeşitli reseptörler ve birçok mediyatör görev almaktadır. Nöropatik ağrının kaynağı periferik sinirlerin sonlanmaları ve gövdesi, spinal kord, beyin sapı ve kortekste herhangi bir ya da birden fazla yapıdaki plastik değişikliklerdir (84). Periferik ve santral kaynaklı olarak ikiye ayrılmakla birlikte birçok nöropatik ağrı tablosunda patolojik süreç periferik sinir sistemindeki hasar ile tetiklendikten sonra, santral sinir sistemi içindeki maladaptif değişikliklerle beraber sebat etmektedir (85). Nöropatik ağrı oluşumunda genetik ve çevresel faktörlerin de katkısıyla çok çeşitli etyolojik faktörlere bağlı olarak ektopik aktivite, periferik sensitizasyon, santral sensitizasyon, mikrogliya aktivasyonu ve bozulmuş inhibitör modülasyon gibi mekanizmalar sorumludur.

Periferik sensitizasyon: Primer afferent nöronlarda hipereksitabilite ve aktivasyon eşliğinin düşmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Sinir yaralanmalarından sonra görülebilen hiperaljezi ve allodini semptomlarının önemli bir gelişim mekanizmasıdır (86). Sinir

hasarlanmaları ve inflamasyondaki ana mekanizmadır. TRPV1 iyon kanalındaki değişikliklerin periferik sensitizasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu nedenle TRPV1 agonisti kapsaisin üzerine yoğunlaşan klinik araştırmalar mevcuttur (90).

Santral sensitizasyon: Santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerin altındaki afferent uyarılara karşı artmış duyarlılığı olarak tanımlanabilir. Bu durum, kronik ağrı patofizyolojisinde önemli bir rol oynar (88). Santral sensitizasyonda nörotransmitter salınımı ve reseptör aktivasyonu, ikincil mesaj yollarının tetiklenmesi, gen ekspresyonu değişiklikleri, anatomik reorganizasyon ve disinhibisyon gibi mekanizmalar rol oynamaktadır. Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinaliste substans P, glutamat ve kalsitonin gen ile ilişkili peptid (CGRP) gibi nörotransmitterlerin salınımı artar. Glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive ederek hücre içi kalsiyum artışına ve hücresel yanıtın güçlenmesine neden olur. Hücre içi kalsiyum artışı, protein kinazlar ve nitrik oksit üretimi yoluyla erken gen ekspresyonunu tetikleyerek ağrı hafızası oluşumuna katkıda bulunur. Dorsal boynuzda sinir liflerinin yeniden düzenlenmesi, ağrısız uyarıların ağrılı algılanması ile karakterize olan allodiniye yol açar. İnhibitör ara nöronların kaybı, dorsal boynuz nöronlarında aşırı ateşlemeye ve ağrı kontrol mekanizmalarının bozulmasına neden olur (89).

Ektopik Aktivite: Sinir yaralanması sonrası primer afferent nöronlarda ve bunların santral uzantılarında hipereksitabilite gelişebilir. Bu durum, ektopik aksiyon potansiyellerinin oluşmasına ve uyarıcıdan bağımsız spontan paresteziler, dizestezi ve ağrının ortaya çıkmasına yol açar. Bu ağrı, farklı paternler ile, örneğin, kısa paroksizmal, sürekli aralıklı veya sabit bir şekilde kendini gösterebilir. Ektopik aktiviteye katkıda bulunabilecek birçok moleküler değişiklik bulunmaktadır. Bunların içerisine voltaj kapılı sodyum kanalları, voltaj kapılı potasyum kanalları ve hiperpolarizasyonla aktive olan siklik nükleotid kapılı iyon kanallarındaki yaralanma sonrası gelişen adaptasyonlar da dahildir. Bu kanallardaki değişimler, nöronal uyarılabilirliği artırarak ektopik aktivitenin sürmesine katkıda bulunur (90).

Bozulmuş İnhibitör Modülasyon: Nöropatik ağrıda, spinal kord ve beyin sapındaki inhibitör mekanizmaların bozulması, ağrı duyarlılığının artmasına neden olur. GABAergic ve glisin yolağındaki disfonksiyon, dorsal boynuz nöronlarının aşırı uyarılmasına ve hiperaljezi ile allodini gelişmesine neden olur (91).

Mikroglia Aktivasyonu: Sinir yaralanması sonrası spinal kordun dorsal boynuzunda meydana gelen önemli bir süreçtir. Mikroglial hücreler yolk kesesindeki ilkel makrofajlardan köken alan santral sinir sistemindeki yerleşik makrofajlardır. Periferik sinir hasarına yanıt olarak aktifleşirler ve ağrı duyarlılığını artıran çeşitli proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgırlar. Aktive olan mikroglialar, nörotransmisyon için pürinerjik reseptörler gibi hücre yüzeyi reseptörleri, mitogenle aktive olan protein kinazlar gibi hücre içi sinyal molekülleri ve pro-inflamatuvar sitokinler ve nörotrofik faktörler gibi biyoaktif moleküller dahil olmak üzere çeşitli genlerin ifadesinde çarpıcı değişiklikler göstermektedir (92). Yapılan bir hayvan deneyi çalışmasında gabapentinin astrositlerin sayısı üzerine etkisi gözlenmezken, oluşan anti-allodinik etkilerinin spinal mikroglial aktivasyonun azalmasıyla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (93).

2.2.4 Nöropatik Ağrı Semptom ve Bulguları

Nöropatik ağrıdan şüphelenilen hastalarda ayrıntılı anamnez ve fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın ağrısının yeri, başlangıç zamanı, karakteri, yayılımı, eşlik eden semptomları, ne kadar süredir devam ettiği, artıran ve azaltan faktörler, şiddeti, kullandığı ilaçlar, alkol, madde bağımlılığı, yakın dönemde geçirilmiş travma, enfeksiyon veya malignite öyküsü olup olmadığı mutlaka sorgulanmalı ve not edilmelidir. Duyu kaybı ile seyreden hipoaljezi, hipoestezi negatif duyuusal semptomlar olarak adlandırılırken, hiperaleji, allodini, parestezi ise pozitif duyuusal semptomlar olarak isimlendirilir.

Nöropatik ağrı şüpheli hastaların klinik değerlendirmesinde ağrı şiddeti ilk muayenede ve hasta takiplerinde VAS aracılığı ile değerlendirilmelidir. Isı artışı, yanma, keskinlik, bıçak saplanma hissi, soğukluk gibi ağrı niteliği ile ilişkili durumlar ve uyuşma, karıncalanma, iğnelenme hissi, kaşıntı gibi ağrının eşlik etmeyebileceği hisler olup olmadığı sorgulanmalıdır. Nöropatik ağrı ile ilişkili semptomlar çoğunlukla gün sonu geliştiğinden dolayı semptomların hangi zamanlarda daha çok arttığı öğrenilmelidir. Aylar içinde giderek artan ağrılarda neoplastik süreçler akılda tutulmalıdır. Ağrının günlük yaşam aktiviteleri ile ilişkisi önemlidir (95). Ağrı şiddetinin ve karakterinin değerlendirilmesinde sayısal değerlendirme skalaları (NRS), MPQ, DN4, LANSS Ağrı Skalası, Darmouth ağrı anketi, PainDETECT Ağrı Anketi gibi skalalar kullanılabilir. Etkilenen bölgelerde atrofi, cilt renginde değişiklik, kuruluk veya terleme gibi bulgular eşlik edebilir. Santral nöropatik ağrı nedenlerinde çoğunlukla büyük kas grupları etkilenirken, periferik nöropatik ağrı nedenlerinde tek tek kas grupları etkilenmektedir.

Nöropatik ağrıyla ilişkili çeşitli durumlar Çizelge 2.3'te tanımlanmıştır.

Çizelge 2.3. Ağrı terimleri (94)

Terim	Anlam
Allodini	Hafif, ağrısız uyaranla ağrı duymak
Antalji	Ağrı ile oluşan hareket
Dizestezi	Uyaran ile ilişkili anormal his
Hipoestezi	Uyaranın algılanmasında azalma
Hiperaljezi	Artan ağrı algısı
Hiperestezi	Artan uyaran algısı
Parestezi	Karıncalanma, iğnelenme gibi hisler ve hissin azalması veya kaybolması

2.2.5 Nöropatik Ağrı Fizik Muayenesi ve Tanı Yöntemleri

Fizik muayenede kas gücü, duyu muayenesi ve derin tendon refleksleri değerlendirilmelidir. Kas gücü muayenesinde varsa kas güçsüzlüğünün ağrıya sekonder gelişip gelişmediği veya sinir tutulumuna bağlı gerçek bir güçsüzlük olup olmadığı ayırt edilmelidir. Derin tendon reflekslerinde azalma veya yokluk görülebilir. Etkilenen sinir bölgesinde iğne batması hissi, hafif dokunma, vibrasyon ve propriyosepsiyonda azalma veya yokluk görülebilir. Duyusal rahatsızlık hissi beklenmedik bir şekilde ve düzeyde ayrı bir sinir dermatomunun alanına yayılabilir. Düz bacak kaldırma testi ve Tinel testi pozitif bulunabilir. Tanıda kanda glukoz, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyi gibi nöropatik ağrı etyolojisinde rol oynayabilecek biyokimyasal testler çalışılabilir. Elektromiyografi (EMG) ve sinir ileti çalışmalarında sinir hasarı ve disfonksiyonunu gösteren bulgular gösterilebilir. Sinir ileti çalışmaları büyük sinir liflerindeki hasar ve disfonksiyonları değerlendirebilirken, normal bulgular görülmesi durumunda dahi küçük lif nöropatilerini dışlayamaz. Disk hernileri, tümörler gibi spesifik bazı tanıları doğrulamak için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) planlanabilir (95).

2.2.6 Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek ve semptom kontrolünü sağlamak için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Temel olarak nöropatik ağrı tedavisine yönelik yaklaşımlar farmakolojik, non-farmakolojik ve invaziv yöntemler olmak üzere üçe ayrılabilir. Çizelge 2.4'te nöropatik ağrı tedavisine yönelik başlıca yöntemler gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Nöropatik ağrı tedavisine yönelik yaklaşımlar

Farmakolojik Tedavi	Trisiklik antidepresanlar (Amitriptilin, Nortriptilin) Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (Duloksetin, Venlafaksin) Antiepileptikler (Gabapentin, Pregabalin) Opioidler (Tramadol, Oksikodon) Topikal ajanlar (Lidokain, Kapsaisin) Botulinum toksini N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri
Non-farmakolojik tedavi	Fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları Psikoterapi Nörostimülasyon
İnvaziv Yöntemler	Sinir blokları Cerrahi girişimler İmplant edilebilir cihazlar

Literatürde amitriptilinin esas olarak değerlendirildiği 18 plasebo kontrollü çalışmanın 16'sında olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinden olan duloksetin ve venlafaksin etkisi üzerine yapılan kanıt düzeyi yüksek

alışmalar mevcuttur (96). Gabapentin ve pregabalinin etki mekanizması voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının inhibisyonudur. Önemli ilaç etkileşimleri yoktur fakat böbrek yetmezliği olan hastalarda doz düzenlemesi gereklidir. Opioidlerle ilgili olarak yapılan birçok çalışmada santral ve periferik kaynaklı birçok nöropatik ağı tablosu için etkinlikleri gösterilmiştir. Fakat opioidlerin gabapentinoid türevi ilaçlara göre yan etki profillerinin daha fazla olması, bağımlılık potansiyellerinin yüksekliği gibi nedenlerle ikinci basamak tedavi olarak kullanılması önerilmektedir. Lidokain, topikal bir preparat olarak belirli bir alanda lokalize olan periferik nöropatik ağırlı hastalarda etkili olabilirken, santral nöropatik ağırlı hastalarda etkisizdir. Eritem ve sınırlı cilt bölgesini kapsayan döküntü dışında ciddi yan etki riski gösterilmemiştir (97). Yapılan randomize çift kör kontrollü bir çalışmada yüksek konsantrasyonlu topikal kapsaisinın 60 dakikalık tek bir uygulamasının postherpetik nevraljisi olan hastalarda hızlı ve sürekli ağı kesici etkisi gösterilmiştir (98). Yine literatürde bir başka randomize çift kör kontrollü çalışmada HIV ile ilişkili distal duyuşal polinöropatisi olan hastalarda uygulanan yüksek konsantrasyonlu topikal kapsaisinın en az 12 hafta ağı azalması sağladığı bildirilmiştir (99). N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin yapılan bazı çalışmalarda etkinliği gösterilmekle birlikte, faydasına dair sınırlı kanıtların olduğu veya hiçbir kanıtın gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Stresle başa çıkma yöntemleri, uyku hijyeni, fizik tedavi gibi yöntemler nöropatik ağı tedavisinde potansiyel olarak yararlı uygulamalardır. Spinal kord stimölasyonu, intratekal lokal anestezi veya opioid uygulamaları gibi girişimsel işlemler konvansiyonel tedavilere yanıtsızlık durumunda tercih edilebilir (97). Periferik nöropatik ağıda botulinum toksini üçüncü basamak tedavi olarak önerilmektedir. (90). Elektriksel nörostimölasyonun özellikle başarısız bel cerrahisi ve kompleks bölgesel ağı sendromu başta olmak üzere kronik nöropatik ağıının eşlik edebildiği çeşitli klinik tablolarda etkili olabileceği bildirilmektedir (100).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Haziran 2024-Aralık 2024 tarihleri arasında kas-iskelet sistemi ağrısı şikayetiyle başvuran 18-79 yaş arası hastalar dahil edildi. Değerlendirmede çalışma için tasarlanmış bir form kullanıldı. Tüm hastaların ayrıntılı öyküleri, tıbbi özgeçmişleri ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Sosyo-demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar parametreleri kaydedildi. Vitamin B12 eksikliği, malignite, tuzak nöropati, spinal kord yaralanması, kronik alkolizm, belirgin spinal stenoz, kontrolsüz diyabetes mellitus, aktif kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı ve tüm katılımcılardan asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu için imza alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi, rutin kontrollerinde kan tetkiklerinde çalışılmış olan alkalen fosfataz, kalsiyum, 25(OH)D, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, trombosit, C-reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon değerleri yüz yüze olarak yapılan DN4, Lanss Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu verileri ile birlikte değerlendirildi. Hastalar 25(OH)D düzeylerine göre Grup 1 (n=105) <20 ng/ml vitamin D eksikliği olanlar, Grup 2 (n=117) 20-30 ng/ml vitamin D yetersizliği olanlar ve Grup 3 (n=78) >30 ng/ml vitamin D normal olanlar olarak gruplandırıldı.

3.1 DN4

DN4 ağrı anketi, nöropatik ağrı varlığını belirlemek ve özelliklerini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ve klinikte pratik olarak kullanılabilecek basit bir tarama yöntemidir. İlk olarak Fransız Nöropatik Ağrı Grubu tarafından geliştirilmiştir (107). İki bölümden oluşmaktadır. İlk bölümdeki yedi soruda hastaya ağrısının niteliği ile ilgili sorular sorulur. İkinci bölümde ise hekimin hastaya yaptığı fizik muayeneye dayalı olarak sorulan üç soru bulunmaktadır. Her sorunun cevabı “evet” veya “hayır” şeklinde olup “evet” cevapları bir puan, “hayır” cevapları ise sıfır puan olarak değerlendirilir. Toplam puanı 10 üzerinden 4 veya daha fazla olan hastalar nöropatik ağrı ile uyumlu olarak değerlendirilir.

DN4 ağrı anketinin Türkçe versiyonu için geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada DN4’ün Lanss Ağrı Skalasına kıyasla kolay ve çok kısa bir anket

olduğu, Türkçe versiyonunun günlük klinik pratikte ve çok merkezli klinik araştırmalarda güvenle kullanılabilecek kısa ve hızlı bir tarama aracı olduğu belirtilmiştir (101).

3.2 LANSS Ağrı Skalası

Lanss Ağrı Skalası nöropatik ağrı varlığını göstermek ve şiddetini belirlemek için tasarlanmış ağrı semptomlarının ve duyu muayenesinin ayrı ayrı değerlendirildiği iki bölümden oluşan bir ölçüm aracıdır. İlk olarak Bennett tarafından iki kronik ağrı hastası grubunda geliştirilmiştir (106). Toplamda 7 sorudan oluşur. İlk bölümde hastaya sorulan beş soru ile nöropatik ağrıya özgü semptomların olup olmadığı sorgulanır. İkinci bölümde ise allodini ve iğne batması hissinin değerlendirildiği 2 soru aracılığı ile duyu muayenesi yapılır. Ağrının değerlendirildiği ilk bölümün birinci ve ikinci sorularında “evet” cevabı 5 puan, üçüncü soruda “evet” cevabı 3 puan, dördüncü soruda “evet” cevabı 2 puan ve beşinci soruda “evet” cevabı 1 puandır. Tüm soruların “hayır” cevabı ise 0 puandır. İkinci bölümün ilk sorusunda ağrılı bölgede allodini varlığına “evet” cevabı 5 puan, hayır cevabı ise 0 puandır. İkinci soruda pinprick testi ile ilgili “evet” cevabı 3 puan, hayır cevabı ise 0 puandır. Toplamda 24 puan üzerinden 12 veya daha fazla puan alınması nöropatik ağrı varlığını düşündürür.

Lanss Ağrı Skalasının Türkçe versiyonunun güvenilirlik çalışması yapılmış olup nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı tipleri arasındaki ayrım açısından kullanımının uygun olduğu bildirilmiştir (102).

3.3 PainDETECT Ağrı Anketi

PainDETECT Ağrı Anketi çeşitli kronik ağrı durumlarında nöropatik ağrı komponentini tespit etmek için kullanılan oldukça kullanışlı ve pratik bir ölçüm aracıdır. İlk bölümde görsel üç tane ölçek üzerinde ağrının şimdiki derecesi, son dört hafta içerisindeki en şiddetli derecesi ve son dört hafta içerisindeki ortalama derecesi sorgulanır. Bu bölüm puanlamaya dahil edilmemektedir. İkinci bölümde hastanın ağrısının seyri ile ilgili olarak dört grafik ile görselleştirilen tabloyu doldurması istenir. “Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı” 0 puan, “ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı” -1 puan, “aralarda tamamen düzelmeyen olduğu ağrı atakları” +1 puan ve “ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı” +1 puan almaktadır. Üçüncü bölümde ağrı yayılımı ve paterni ile ilgili olarak hastanın ağrısının vücuttaki dağılım şekli kendi algısı temel alınarak işaretlenir. Hastada yayılan ağrı varlığı durumunda +2 puan eklenir. Son bölümde ise nöropatik ağrı ile ilişkili semptomlar ve ağrı şiddeti ile ilgili 7 soru bulunmaktadır. Bu soruların yanıtları bir

ölçek üzerinde bulunmaktadır. En baştan sona doğru “hiç” cevabı 0 puan, “çok hafif” cevabı 1 puan, “hafif” cevabı 2 puan, “orta derecede” cevabı 3 puan, “şiddetli” cevabı 4 puan ve “çok şiddetli” cevabı 5 puandır. Son olarak, ikinci, üçüncü ve dördüncü bölümlerin puanı toplanır ve -1 ile 38 arasında bir toplam puan hesaplanır. 12 puan ve altı “nöropatik ağrı bileşeni olası değil” şeklinde, 13-18 arası “sonuç belirsiz ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir” şeklinde, 19 puan ve üstü “nöropatik ağrı bileşeni olası” şeklinde değerlendirilir.

PainDETECT Ağrı Anketinin Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması nöropatik, nosiseptif, karma ağrı olarak eşit üç gruba bölünen 240 hasta ile yapılmış ve anketin kronik ağrının nöropatik bileşenini belirlemede kullanılabilecek geçerli ve güvenli bir ölçek olduğunu bildirmiştir (103).

3.4 McGill Ağrı Anketi Kısa Formu

McGill Ağrı Anketi Kısa Formu ağrının niteliksel ve niceliksel yönlerini değerlendirmede yardımcı olan çok boyutlu bir araçtır. 3 ana bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde ağrının duyuşsal/algısal boyutuyla ilgili 11 tane ve ağrının duygusal/emosyonel boyutuyla ilgili 4 tane olmak üzere toplamda 15 tane tanımlayıcı kelime mevcuttur. Bu bölümde her kelime karşısındaki ifadenin şiddeti (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) şeklinde skorlanır. İkinci bölümde kıyaslama ölçeği skorlaması yapılır. Üçüncü bölümde ise mevcut ağrı indeksi ile toplam ağrı şiddeti puanlanır. Mevcut ağrı indeksinde ağrı şiddeti (0=ağrı yok, 1=hafif, 2=rahatsız edici, 3=zorlayıcı, gerginlik yaratan, 4=korkunç, dehşet verici, 5=dayanılmaz) şeklinde tanımlanır. Toplam duyuşsal/algısal, duygusal/emosyonel ve her ikisinin toplamı olmak üzere üç farklı skor elde edilmektedir (105).

McGill Ağrı Anketi Kısa Formunun Türkçe versiyonunun romatoid artrit hastaları ile yapılan bir çalışmada güvenilir ve geçerli bir araç olduğu bildirilmiştir (104).

3.5 Verilerin Analizi

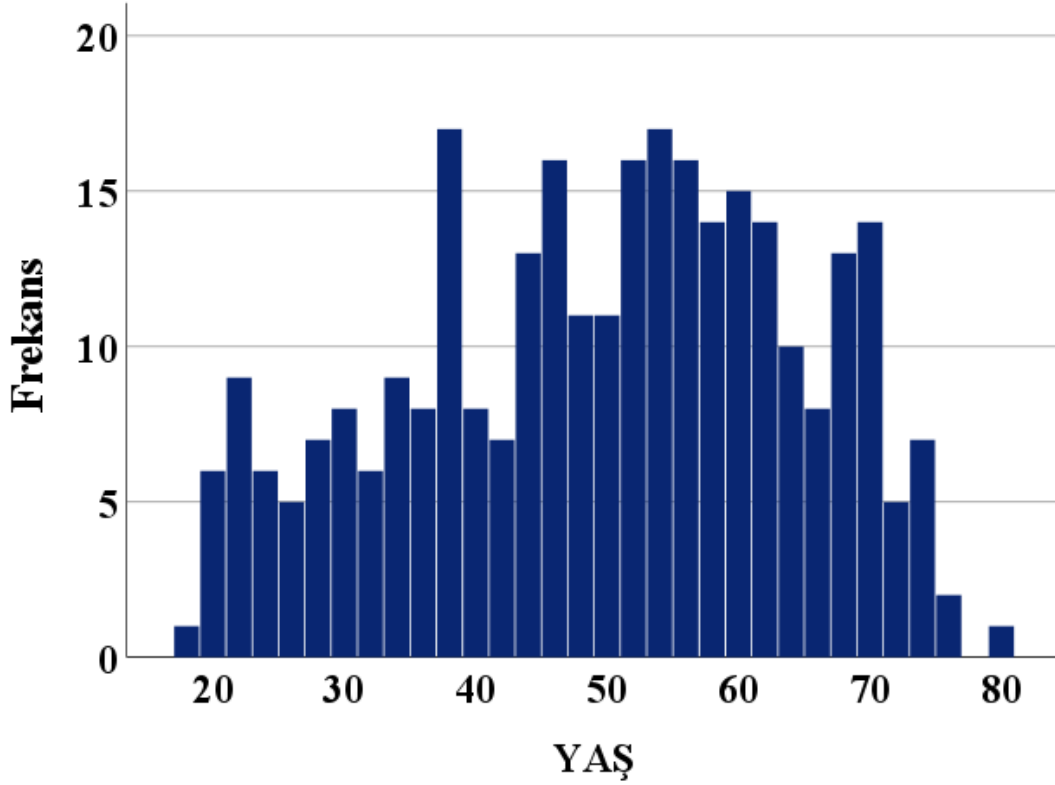
Çalışmada toplanan verilerin analizi, istatistiksel yazılım paketi SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences – IBM®) kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun belirlenmesi için basıklık ve çarpıklık katsayıları incelendi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Verilerin basıklık ve çarpıklık (skewness, kurtosis) değerlerinin +1,5 ile -1,5 arasında olması normal dağılım için yeterli kabul edildi (108-110).

Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzdelere (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum-maksimum değerleri ve ortanca olarak sunuldu. Gruplar arasındaki farklılıkları değerlendirmek için kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım özelliği gösteren bağımsız iki grup için T testi, ikiden fazla gruplarda ANOVA testi; normal dağılım özelliği göstermeyen iki grupta Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Verilerin homojenliği Levene istatistiği ile değerlendirildi. Gruplar arası fark tespit edildiği durumda ise homojen verilerde post Hoc Tukey's HSD; homojen olmayan verilerde Games-Howell düzeltmesi uygulandı. Kikare testinde ilişki yönü değerlendirmesi için Goodman and Kruskal's Gamma ve Cramer's V analizi uygulandı. Tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile tespit edilen faktörler odds oranları (OR), %95 güven aralıkları (GA) ve *p* değerleri ile raporlanarak özgüllük, duyarlılık değerleri ROC eğrileri ile sunuldu. Ki-kare testinde beklenen sıklıkların %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher's Exact Test kullanıldı. %95 güven aralığında ve $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran hastalar alındı (n=300). Katılımcıların %24'ü erkek, %76'sı kadın cinsiyette idi. Katılımcıların yaşları 18 ile 79 arasında değişmekte; yaş ortalaması $49 \pm 14,71$, ortanca yaşı 51'dir. Katılımcıların yaşa göre dağılım histogramı Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Yaşa göre dağılım histogramı

Katılımcıların yaşına, cinsiyetine, antropometrik verilerine, komorbiditelerine ve kullandığı ilaçlara yönelik verileri

Çizelge 4.1 ve Çizelge 4.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Hastaların sosyodemografik, antropometrik ve komorbidite verileri

Katılımcılar (n=300)	Ort±SS	Medyan	Min-Maks
Yaş	49±14,71	51	18-79
Boy (cm)	163,71±8,53	163	146-196
Ağırlık (kg)	71,93±14,15	70	41-135
Vücut kitle indeksi (VKİ)	26,65±4,9	26,37	15,57-42,96
		Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Kadın	228	76
	Erkek	72	24
Komorbid hastalıklar	Hipertansiyon	63	21
	Osteoporoz	47	15,7
	Hiperlipidemi	43	14,3
	Lomber diskopati	43	14,3
	Diyabetes mellitus	25	8,3
	Guatr/hipotiroidi	25	8,3
	Servikal diskopati	21	7
	Romatoid artrit	21	7
	Astım	17	5,7
	Anksiyete bozukluğu	16	5,3
	Ankilozan spondilit	13	4,3
	Fibromiyalji sendromu	9	3
	Sistemik Lupus Eritematozus	4	1,3
	Gastroözofageal reflü	4	1,3
	Sjorgen sendromu	3	1
	Psöriyatik artrit	3	1
	Psöriyazis	3	1
	Behçet hastalığı	2	0,7
	Epilepsi	2	0,7

Çizelge 4.2. Hastaların kullandığı ilaçlar

Katılımcılar (n=300)		
Kullanılan ilaçlar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Antihipertansif ilaçlar	62	20,7
Antirezorptif ilaçlar	39	13
Antihiperlipidemi ilaçlar	32	10,7
Asetilsalisilik asit	28	9,3
Hastalık modifiye edici ilaçlar	27	9
Levotiroksin sodyum	23	7,7
Antidiyabetik ilaçlar	22	7,3
Antidepresan ilaçlar	20	6,7
Kortikosteroid ilaçlar	17	5,7
Anti-TNF'ler	13	4,3
Proton pompa inhibitörleri	12	4
Duloksetin	8	2,7
Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar	7	2,3
Antiagregan ilaçlar	4	1,3
Pregabalın	2	0,7
Antiepileptik ilaçlar	2	0,7
Janus Kinaz inhibitörü	1	0,3
İnterlökin-6 monoklonal antikoru (Tocilizumab)	1	0,3
İnterlökin-17 monoklonal antikoru (Sekukinumab)	1	0,3
İnterlökin-23 monoklonal antikoru (Ustekinumab)	1	0,3
Gabapentin	1	0,3

Hastaların LANSS Ağrı Skalası, DN4, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formuna yönelik verileri **Çizelge 4.3** ve **Çizelge 4.4**'te belirtilmiştir.

Çizelge 4.3. Nöropatik ağrı değerlendirmesine yönelik veriler

Katılımcılar (n=300)		Ort±SS	Md	Min-Maks
LANSS Ağrı Skalası	Ağrı skoru	5,19±4,34	5	0-16
	Duyu skoru	1,49±2,72	0	0-8
	Total skor	6,68±6,25	5	0-24
DN4		3,23±2,49	3	0-9
PainDETECT Ağrı Anketi	Ağrınızı şimdi, şu anda nasıl değerlendirirsiniz? (0-10)	5,79±2,48	6	1-10
	Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetliydi? (0-10)	7,72±2,33	8	1-10
	Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetliydi? (0-10)	6,2±2,05	6	1-10
	Ağrı anketi toplam skor (0-35)	8,93±6,86	8	0-30
	Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı durumu skorları (-1 ile +3)	1,13±1,18	1	-1 ile +3
	Tarama sonucu son skor (0-38)	10,06±7,39	9	0-33
McGill Ağrı Anketi Kısa Formu	Algısal skor	12,29±7,7	12	0-31
	Emosyonel skor	4,76±3,68	5	0-12
	Kıyaslama ölçeği ağrı skoru	5,79±2,48	6	1-10
	Şimdiki ağrı indeksi	2,4±1,17	2	1-5
	Total skor	17,07±10,62	17	0-41

Çizelge 4.4. Nöropatik ağrı durumu

Katılımcılar (n=300)			Sayı (n)	Yüzde (%)
LANSS Ağrı Skalasına göre		Nöropatik ağrı var	60	20
		Nöropatik ağrı yok	240	80
DN4'e göre		Nöropatik ağrı var	127	42,3
		Nöropatik ağrı yok	173	57,7
PainDETECT Ağrı Anketine göre		Nöropatik ağrı var	48	16
		Nöropatik ağrı belirsiz	58	19,3
		Nöropatik ağrı yok	194	64,7

Vitamin D düzeylerine göre oluşturulan hasta gruplarının özellikleri **Çizelge 4.5** ve **Çizelge 4.6**'da belirtilmiştir.

Çizelge 4.5. Nöropatik ağrı durumu ve vitamin D düzeyi ilişkisi

Nöropatik ağrı durumu		Vitamin D düzeyi			p değeri
		Grup 1 Eksikliği (20 ng/ml’nin altı)	Grup 2 Yetersizliği (20-30 ng/ml)	Grup 3 Normal (30 ng/ml ve üzeri)	
LANSS Ağrı Skalasına göre	Yok	76	93	71	0,008
	Var	29	24	7	
DN4’e göre	Yok	49	66	58	0,001
	Var	56	51	20	
PainDETECT Ağrı Anketine göre	Yok	60	73	61	0,044
	Belirsiz	26	22	10	
	Var	19	22	7	
Pearson Ki-kare					

Çizelge 4.6. Vitamin D düzeylerine göre hasta özellikleri ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			Vitamin D düzeyi			p değeri
			Grup 1 Eksikliği (20 ng/ml’nin altı)	Grup 2 Yetersizliği (20-30 ng/ml)	Grup 3 Normal (30 ng/ml ve üzeri)	
Yaş (ortalama yıl)			44,61±14,74	48,03±15,19	56,37±10,78	0,001*
Cinsiyet (n)	Kadın		71	90	67	0,016**
	Erkek		34	27	11	
VKİ (ortalama)			27,04±5,18	27,35±5,32	25,84±3,59	0,096*
Komorbid durumlar	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar		15	24	7	0,006**
	Diğer hastalıklar		44	59	51	
	Ek hastalık yok		46	34	20	
LANSS	Ağrı skoru		6,4±4,41	5,32±4,27	3,38±3,75	0,001*
	Duyu skoru		1,95±3,08	1,65±2,8	0,61±1,75	0,003*
	Total skor		8,35±6,66	6,97±6,17	3,99±4,81	0,001*
PainDETECT	Şimdiki ağrı		6,07±2,31	5,92±2,63	5,23±2,42	0,06*
	En şiddetli ağrı		8,26±1,91	7,71±2,38	7,03±2,61	0,002*
	Ortalama ağrı		6,69±1,89	6,21±2,08	5,51±2,05	0,001*
	Ağrı anketi toplam skor		10,27±6,8	9,52±6,86	6,26±6,25	0,001*
	Ağrı seyri ve yansıyan ağrı		1,33±1,17	1,17±1,23	0,78±1,05	0,006*
	Son skor		11,6±7,32	10,69±7,36	7,04±6,69	0,001*
McGill Ağrı Anketi Kısa Form	Algısal		13,66±7,88	12,97±7,78	9,44±6,63	0,001*
	Emosyonel		5,46±3,61	4,82±3,73	3,71±3,5	0,006*
	Kıyaslama Ölçeği		6,07±2,31	5,92±2,62	5,23±2,42	0,06*
	Şimdiki ağrı		2,71±1,1	2,39±1,25	2±1,02	0,001*
	Toplam skor		19,17±10,73	17,81±10,7	13,14±9,36	0,001*
DN4 skoru			3,92±2,65	3,35±2,39	3,23±2,49	0,001*
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	79	77	52	0,264**
		Var	26	40	26	
	Antirezortpif ilaçlar	Yok	99	105	57	0,001**
		Var	6	12	21	
	Romatizmal hastalıklara yönelik tedaviler	Yok	87	95	69	0,39**
		Var	18	22	9	
* One-way ANOVA,** Pearson Ki-kare						

Katılımcıların LANSS Ağrı Skalasına göre nöropatik ağrı varlığı durumlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,008$, Cramer's $V = 0,180$). Grupların dağılımı incelendiğinde vitamin D düzeyi normal olan bireylerin çoğunluğunu nöropatik ağrı bulunmayanların oluşturduğu, nöropatik ağrı bulunan bireylerin ise vitamin D eksikliği ve yetersizliği gruplarında daha fazla bulunduğu görüldü.

Katılımcıların DN4 ölçeğine göre nöropatik ağrı durumlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$, Cramer's $V = 0,217$). Grupların dağılımı incelendiğinde, nöropatik ağrısı olmayan bireylerin çoğunluğunun vitamin D düzeyi normal olan grupta yer aldığı, nöropatik ağrısı olan bireylerin ise vitamin D eksikliği ve yetersizliği gruplarında daha fazla bulunduğu görüldü.

Katılımcıların PainDETECT Ağrı Anketine göre nöropatik ağrı durumlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,044$, Cramer's $V = 0,128$). Grupların dağılımı incelendiğinde, vitamin D düzeyi normal olan bireylerin çoğunluğunu nöropatik ağrısı olmayanların oluşturduğu, nöropatik ağrıya sahip bireylerin ise vitamin D eksikliği ve yetersizliği gruplarında daha fazla bulunduğu görüldü.

Katılımcıların yaş değerlerinin vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası ikili alt grup karşılaştırmalarında, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların yaş ortalamalarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p<0,001$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ve “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,206$).

Katılımcıların cinsiyetlerinin vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,016$, Cramer's $V = 0,166$). Grupların dağılımı incelendiğinde vitamin D düzeyi normal olan bireylerin çoğunluğunu kadınların oluşturduğu, erkeklerin vitamin D eksikliği ve yetersizliği olan gruplarda daha fazla bulunduğu görüldü.

Hastalık gruplarına göre vitamin D düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü (Pearson Ki-kare, $p=0,006$). İnflamatuvar romatizmal hastalıkları olan bireylerde vitamin D düzeyi normal olanların oranının diğer gruplara göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Buna karşın, vitamin D eksikliği ve yetersizliği diğer hastalık gruplarında daha yaygın olarak bulundu. (Cramér's $V=0,155$).

LANSS Ağrı Skalası ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların LANSS ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,005$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ve “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,134$).

LANSS Ağrı Skalası duyu skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,003$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların LANSS Ağrı Skalası duyu skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p=0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,005$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ve “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,726$).

LANSS Ağrı Skalası total skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların LANSS Ağrı Skalası total skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,001$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ve “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,246$).

PainDETECT en şiddetli ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,002$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların PainDETECT en şiddetli ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,002$). Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında ($p=0,141$) ve “vitamin D yetersizliği” ile “vitamin D düzeyi normal” grubu arasında ($p=0,155$) anlamlı bir fark bulunmadı.

PainDETECT ortalama ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların PainDETECT ortalama ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve

“vitamin D yetersizliği” ($p=0,046$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,189$).

PainDETECT Ağrı Anketi skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların PainDETECT Ağrı Anketi skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,003$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,685$).

PainDETECT ağrı seyri ve yansıyan ağrı durumu skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,006$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların PainDETECT ağrı seyri ve yansıyan ağrı durumu skorlarının, “vitamin D eksikliği” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,005$). Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” ($p=0,554$) ve “vitamin D yetersizliği” ile “vitamin D düzeyi normal” ($p=0,060$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

PainDETECT toplam skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların PainDETECT toplam skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,002$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,615$).

McGill Ağrı Anketi Kısa Formu algısal ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların McGill Ağrı Anketi Kısa Formu algısal ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p=0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,004$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,774$).

McGill Ağrı Anketi Kısa Formu emosyonel ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,006$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların McGill Ağrı Anketi Kısa Formu emosyonel ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,004$). Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” ($p=0,394$) ve “vitamin D yetersizliği” ile “vitamin D düzeyi normal” ($p=0,096$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

McGill Ağrı Anketi Kısa Formu şimdiki ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların McGill Ağrı Anketi Kısa Formu şimdiki ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,049$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,106$).

McGill Ağrı Anketi Kısa Formu toplam ağrı skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların McGill Ağrı Anketi Kısa Formu toplam ağrı skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p=0,006$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,594$).

DN4 skorlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların DN4 skorlarının, “vitamin D eksikliği” ($p<0,001$) ve “vitamin D yetersizliği” ($p<0,001$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “vitamin D eksikliği” ile “vitamin D yetersizliği” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,213$).

Katılımcıların antirezorptif ilaç kullanım durumlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$, Cramer’s $V = 0,252$). Grupların dağılımı incelendiğinde vitamin D düzeyi normal olan bireylerin çoğunluğunu

antirezortif ilaç kullananların oluşturduğu, antirezortif ilaç kullanmayan bireylerin ise vitamin D eksikliği ve yetersizliği gruplarında daha fazla bulunduğu görüldü.

Katılımcıların cinsiyetleri ile diğer verilerin ilişkisi **Çizelge 4.7**'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.7. Katılımcıların cinsiyetleri ile diğer özelliklerin ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			Cinsiyet		p değeri
			Kadın	Erkek	
Yaş (ortalama yıl)			50,18±14,18	45,26±15,78	0,013**
VKİ (ortalama)			26,99±5,08	26,39±4,27	0,369**
Komorbidite	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar		37	9	0,072*
	Diğer hastalıklar		123	31	
	Ek hastalık yok		68	32	
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	154	54	0,232
		Var	74	18	
	Antirezorptif ilaçlar	Yok	192	69	0,009***
		Var	36	3	
	Romatizmal hastalık tedavileri	Yok	190	61	0,781*
		Var	38	11	
Nöropatik ağrı	LANSS Ağrı Skalası skoruna göre	Yok	187	53	0,12
		Var	41	19	
	DN4 skoruna göre	Yok	128	45	0,341
		Var	100	27	
	PainDETECT Ağrı Anketi skoruna göre	Yok	145	49	0,639
		Belirsiz	44	14	
		Var	39	9	
*Pearson Ki-kare, **Independent samples T test, *** Fisher's exact test.					

Yaş değişkeni açısından yapılan analizde, kadınların yaş ortalamasının (50,18±14,18 yıl) erkeklerden (45,26±15,78 yıl) anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (p=0,013).

Katılımcıların antirezortif ilaç kullanma durumlarının cinsiyet dağılımına göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,011$, Cramer's $V = 0,148$). Grupların dağılımı incelendiğinde antirezortif ilaç kullanan bireylerin büyük çoğunluğunu kadınların oluşturduğu, erkeklerin ise ağırlıklı olarak ilaç kullanmayan grupta yer aldığı görüldü.

Cinsiyetlerine göre katılımcıların arasında LANSS Ağrı Skalası, DN4 ve PainDETECT Ağrı Anketi skorlarına göre nöropatik varlığı durumunda farklılık görülmedi ($p>0,5$). Katılımcıların yaş grupları ile diğer verilerin ilişkisi **Çizelge 4.8**'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.8. Katılımcıların yaş grupları ile diğer özelliklerinin ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			Yaş			p değeri
			40 ve altı	40-65	65 üstü	
Cinsiyet	Kadın		56	136	36	0,001*
	Erkek		34	28	10	
VKİ (ortalama)			25,35±5,5	27,22±4,42	28,48±4,63	0,21**
Komorbidite	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar		14	24	8	0,001*
	Diğer hastalıklar		30	93	31	
	Ek hastalık yok		46	47	7	
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	86	103	19	0,001*
		Var	4	61	27	
	Antirezortif ilaçlar	Yok	90	137	34	0,001*
		Var	0	27	12	
	Romatizmal hastalık tedavileri	Yok	75	139	37	0,778*
		Var	15	25	9	
Nöropatik ağrı	LANSS Ağrı Skalası skoruna göre	Yok	68	134	38	0,448
		Var	22	30	8	
	DN4 skoruna göre	Yok	40	96	29	0,525
		Var	42	68	17	
	PainDETECT Ağrı Anketi skoruna göre	Yok	52	108	34	0,409
		Belirsiz	20	32	6	
		Var	18	24	6	

*Pearson Ki-kare, **One-way ANOVA, *** Fisher's exact test.

Katılımcıların cinsiyet dağılımının yaş grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p=0,001$, Cramer's $V = 0,215$). Grupların dağılımı incelendiğinde, 40-65 yaş grubunda kadınların daha fazla olduğu, erkeklerin ise ağırlıklı olarak 40 yaş ve altı grupta yer aldığı görüldü. Ayrıca, 65 yaş üstü grupta kadın katılımcıların sayısının erkeklerden daha fazla olduğu görüldü.

Katılımcıların hastalık gruplarının yaş grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$, Cramer's $V = 0,197$). Grupların dağılımı incelendiğinde, 40-65 yaş grubunda diğer hastalıklara sahip bireylerin daha fazla olduğu, 40 yaş ve altı grubunda ise ek hastalığı olmayan bireylerin çoğunlukta olduğu görüldü. Ayrıca, 65 yaş üstü grupta diğer hastalıklara sahip bireylerin daha fazla olduğu görüldü.

Katılımcıların antirezortif ilaç kullanma durumunun yaş grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$, Cramer's $V = 0,272$). Grupların dağılımı incelendiğinde, antirezortif ilaç kullanan bireylerin büyük çoğunluğunun 40-65 yaş grubunda yer aldığı, 65 yaş üstü grupta ise ilaç kullananların sayısının daha az olduğu gözlemlendi. Ayrıca, 40 yaş ve altı grupta antirezortif ilaç kullanan bireylerin bulunmadığı belirlendi.

Katılımcıların antidiyabetik, antihiperlipidemik veya antihipertansif gruplardan ilaç kullanım durumlarının yaş grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,001$, Cramer's $V = 0,406$). Grupların dağılımı incelendiğinde, 40 yaş ve altı grubunda ilaç kullanmayan bireylerin büyük çoğunluğu oluşturduğu, ilaç kullanan bireylerin ise daha çok 40-65 yaş grubunda yer aldığı görüldü. Ayrıca, 65 yaş üstü grupta ilaç kullanan bireylerin oranının diğer gruplara kıyasla daha yüksek olduğu belirlendi.

Yaş gruplarına göre katılımcıların arasında LANSS Ağrı Skalası, DN4 ve PainDETECT Ağrı Anketi skorlarına göre nöropatik ağrı varlığı durumunda farklılık görülmedi ($p>0,5$).

Hastaların hastalık gruplarına göre laboratuvar değerleri ve bazı özellikleri ile ilişkisi **Çizelge 4.9**'da gösterilmiştir.

Çizelge 4.9. Hastalık gruplarının laboratuvar değerleri ve diğer verilerle ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			Komorbid hastalık grupları			p değeri
			Ek hastalık yok	Diğer hastalıklar	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar	
Cinsiyet	Kadın		68	123	37	0,072*
	Erkek		32	31	9	
VKİ (ortalama)			25,93±4,54	26,99±4,79	28,38±5,65	0,017**
ALP (n=298)			74,64±22,86	73,54±22,77	74,29±22,95	0,869***
Kalsiyum (n=300) mg/dl			9,69±0,43	9,62±0,41	9,57±0,45	0,227**
Hemoglobin (n=288) g/dl			13,46±1,63	13,17±1,41	12,54±1,57	0,005**
Hematokrit (n=288) %			40,85±4,21	40,3±3,69	39,15±3,94	0,062**
Nötrofil (n=288) *1000 adet			4,3±1,65	4,44±1,81	4,92±4,24	0,866***
Lenfosit (n=288) *1000 adet			2,41±0,69	2,43±0,67	2,11±0,79	0,029**
Trombosit (n=288) *1000 adet			257,85±59,89	256,64±62,67	265,86±60,01	0,682**
CRP (n=286) mg/L			4±8,32	3,01±5,39	16,29±35,28	0,001***
Sedimentasyon hızı (n=266) mm/sa			11,71±5,12	12,91±5,9	18,41±10,72	0,001***
Vitamin D düzeyi (ng/ml)			21,82±9,43	27,32±13,16	15,65±12,25	0,002***
Nöropatik ağrı	LANSS Ağrı	Yok	76	125	39	0,409*
	Skalası skoruna göre	Var	24	29	7	
	DN4 skoruna göre	Yok	53	88	32	0,167
		Var	47	66	14	
	PainDETECT	Yok	58	105	31	0,244*
	Ağrı Anketi	Belirsiz	23	24	11	
	skoruna göre	Var	19	25	4	

*Pearson Ki-kare, **One-way ANOVA, *** Kruskal-Wallis H

VKİ değerlerinin hastalık gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,017$). Post-hoc Tukey HSD testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “İnflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların VKİ değerlerinin, “ek hastalık yok” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,014$). Ancak, “diğer hastalıklar” grubu ile “ek hastalık yok” ($p=0,206$) ve “İnflamatuvar romatizmal hastalıklar” ($p=0,206$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Katılımcıların hemoglobin düzeylerinin hastalık gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,005$). Post-hoc Tukey testi sonrası yapılan ikili

karşılaştırmalarda, “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların hemoglobin düzeylerinin, hem “ek hastalık yok” ($p=0,003$) hem de “diğer hastalıklar” ($p=0,042$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü. Ancak, “ek hastalık yok” ile “diğer hastalıklar” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,323$).

Lenfosit seviyelerinin hastalık gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p=0,029$). Post-hoc Tukey HSD testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların lenfosit seviyelerinin, “diğer hastalıklar” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ($p=0,026$). Ancak, “ek hastalık yok” grubu ile “diğer hastalıklar” ($p=0,971$) ve “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” ($p=0,058$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

CRP düzeylerinin hastalık grupları arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Kruskal-Wallis H, $p<0,001$). Post-hoc Games-Howell testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda, sadece “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların CRP düzeylerinin, “diğer hastalıklar” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,047$). Ancak, “ek hastalık yok” grubu ile “diğer hastalıklar” ($p=0,563$) ve “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” ($p=0,073$) grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sedimentasyon hızının hastalık gruplarına göre anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Kruskal-Wallis H, $p=0,001$). Post-hoc Games-Howell testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda, “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların sedimentasyon hızının, “ek hastalık yok” ($p=0,001$) ve “diğer hastalıklar” ($p=0,007$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi. Ancak, “ek hastalık yok” ile “diğer hastalıklar” grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,240$).

Hastaların LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı durumunun diğer verilerle ilişkisi

Çizelge 4.10’da gösterilmiştir.

Çizelge 4.10. LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı gruplarının verilerle ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			LANSS’ a göre nöropatik ağrı		p değeri
			Yok	Var	
Yaş (ortalama yıl)			49,58±14,58	46,72±15,1	0,179*
Cinsiyet (n)	Kadın		187	41	0,12**
	Erkek		53	19	
VKİ (ortalama)			26,92±4,78	26,57±5,41	0,624*
Vitamin D düzeyi (ng/ml, ortalama)			26,53±12,33	20,04±9,71	0,001***
McGill Ağrı Anketi Kısa Formu	Algısal		10,4±6,82	19,85±6,29	0,001*
	Emosyonel		4,21±3,61	6,95±3,11	0,001*
	Kıyaslama ölçeği		5,43±2,45	7,25±2,05	0,001*
	Şimdiki ağrı		2,19±1,09	3,23±1,1	0,001*
	Toplam skor		14,64±9,62	26,8±8,76	0,001*
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	166	42	0,9
		Var	74	18	
	Antirezorptif ilaçlar	Yok	208	53	0,731
		Var	32	7	
	Romatizmal hastalıklara yönelik tedaviler	Yok	199	52	0,482
		Var	41	8	
*Independent T test, ** Pearson Ki-kare, *** Man-Whitney U,					

Vitamin D düzeylerinin LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı olan ve olmayan grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (Mann-Whitney U, $p<0,001$). Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeyi ($26,53 \pm 12,33$), nöropatik ağrısı olan bireylerden ($20,04 \pm 9,71$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

McGill Ağrı Anketi Kısa Formunun tüm alt boyutlarında nöropatik ağrı varlığına göre anlamlı farklılık bulundu (Bağımsız örneklem t-testi, $p<0,001$). Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin McGill algısal ağrı ($10,40 \pm 6,82$), emosyonel ağrı ($4,21 \pm 3,61$), kıyaslama ölçeği ($5,43 \pm 2,45$), mevcut ağrı indeksi ($2,19 \pm 1,09$) ve toplam skoru ($14,64 \pm 9,62$) değerlerinin, nöropatik ağrısı olan bireylerden (sırasıyla $19,85 \pm 6,29$, $6,95 \pm 3,12$, $7,25 \pm 2,05$, $3,23 \pm 1,09$ ve $26,80 \pm 8,76$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$).

Hastaların DN4 skoruna göre nöropatik ağrı durumunun diğer verilerle ilişkisi **Çizelge 4.11**'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.11. DN4 skoruna göre nöropatik ağrı gruplarının verilerle ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			DN4'e göre nöropatik ağrı		p değeri
			Yok	Var	
Yaş (ortalama yıl)			49,82±15,82	53,41±14,94	0,273*
Cinsiyet (n)	Kadın		128	100	0,341**
	Erkek		45	27	
VKİ (ortalama)			25,72±4,01	28,09±4,98	0,013*
Vitamin D düzeyi (ng/ml, ortalama)			29,2±12,09	26,65±11,26	0,001***
McGill Ağrı Anketi Kısa Formu	Algısal		6,13±5,64	6,95±5,61	0,493*
	Emosyonel		2,87±3,43	3,1±3,51	0,749*
	Kıyaslama ölçeği		4,7±2,33	4,8±2,58	0,851*
	Şimdiki ağrı		1,81±0,96	1,85±0,99	0,866*
	Toplam skor		8,96±8,43	10,15±8,3	0,502*
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	117	91	0,455**
		Var	56	36	
	Antirezorttif ilaçlar	Yok	146	115	0,117
		Var	27	12	
	Romatizmal hastalıklara yönelik tedaviler	Yok	140	111	0,134
		Var	33	16	
*Independent T test, ** Pearson Ki-kare, *** Man-Whitney U,					

VKİ değerlerinin DN4 skoruna göre nöropatik ağrı olan ve olmayan grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (Bağımsız örneklem t-testi, $p=0,013$). Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama VKİ değeri ($25,72 \pm 4,01$), nöropatik ağrısı olan bireylerden ($28,09 \pm 4,98$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,013$).

Vitamin D düzeylerinin DN4 skoruna göre nöropatik ağrı olan ve olmayan grupları arasında anlamlı farklılık bulundu (Mann-Whitney U, $p<0,001$). Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeyi ($29,20 \pm 12,09$), nöropatik ağrısı olan bireylerden ($26,65 \pm 11,26$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu.

Hastaların PainDETECT skoruna göre nöropatik ağrı durumunun diğer verilerle ilişkisi **Çizelge 4.12**'de gösterilmiştir.

Çizelge 4.12 PainDETECT skoruna göre nöropatik ağrı ile verilerin ilişkisi

Katılımcılar (n=300)			PainDETECT’e göre nöropatik ağrı			p değeri
			Yok	Belirsiz	Var	
Yaş (ortalama yıl)			50,38±14,83	46,38±14,17	46,6±14,38	0,089*
Cinsiyet (n)	Kadın		145	44	39	0,639**
	Erkek		49	14	9	
VKİ (ortalama)			26,56±4,51	26,83±5,08	28,04±6,03	0,174*
Vitamin D düzeyi (ng/ml, ortalama)			26,82±12,49	22,88±11,78	21,63±9,75	0,004***
McGill Ağrı Anketi Kısa Formu	Algısal		8,75±5,91	16,1±5,79	22±5,26	0,001*
	Emosyonel		3,62±3,48	6,1±3,04	7,73±2,97	0,001*
	Kıyaslama ölçeği		5,09±2,38	6,59±2,13	7,69±1,99	0,001*
	Şimdiki ağrı		2,02±1,02	2,85±1,04	3,42±1,09	0,001*
	Toplam skor		12,39±8,56	22,26±7,76	29,73±7,51	0,001*
İlaç kullanım grupları	Antihipertansif, antidiyabetik veya antihiperlipidemik tedaviler	Yok	134	42	32	0,808**
		Var	60	16	16	
	Antirezorptif ilaçlar	Yok	165	50	46	0,136**
		Var	29	8	2	
	Romatizmal hastalıklara yönelik tedaviler	Yok	162	46	43	0,361**
		Var	32	12	5	
*One way ANOVA, **Pearson Ki-kare,*** Kruskal-Wallis H,						

Vitamin D düzeylerinin nöropatik ağrı durumuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği bulundu (Kruskal-Wallis H, $p=0,004$). Post-hoc Tukey HSD testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda, nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeylerinin ($26,82 \pm 12,49$), nöropatik ağrısı belirli olmayan ($22,88 \pm 11,77$) ve nöropatik ağrısı olan bireylerden ($21,63 \pm 9,75$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla $p=0,072$ ve $p=0,020$). Ancak, nöropatik ağrısı belirli olmayan ve nöropatik ağrısı olan bireyler arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,854$).

McGill Ağrı Anketi Kısa Formunun tüm alt boyutlarında nöropatik ağrı durumuna göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu (Tek yönlü ANOVA, $p<0,001$). Post-hoc Tukey HSD testi ile yapılan ikili karşılaştırmalarda, nöropatik ağrısı olmayan bireylerin McGill algısal ağrı ($8,75 \pm 5,90$), emosyonel ağrı ($3,62 \pm 3,47$), kıyaslama ölçeği ($5,09 \pm 2,37$), mevcut ağrı indeksi ($2,02 \pm 1,02$) ve toplam skor ($12,39 \pm 8,56$) değerlerinin, nöropatik ağrısı belirli olmayan (sırasıyla $16,10 \pm 5,79$, $6,10 \pm 3,04$, $6,59 \pm 2,13$, $2,84 \pm 1,04$ ve $22,26 \pm 7,76$) ve nöropatik ağrısı olan bireylerden (sırasıyla $22,00 \pm 5,26$, $7,73 \pm 2,97$, $7,69 \pm 1,99$, $3,42 \pm 1,09$ ve $29,73 \pm 7,51$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu bulundu ($p<0,001$). Ayrıca, nöropatik ağrısı belirli olmayan bireylerin skorlarının, nöropatik ağrısı olan bireylerden de anlamlı derecede düşük olduğu saptandı ($p<0,001$).

LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı tanısını öngörmeye yönelik yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde vitamin D düzeylerinin ve servikal diskopati tanısının anlamlı etkisi olduğu görüldü. Vitamin D düzeyindeki her bir birimlik artışın, nöropatik ağrı olasılığını %6 azalttığı ($\chi^2(1) = 17,054$, Nagelkerke $R^2 = 0,087$, B: $-0,062$ OR = $0,940$; %95 GA $0,910-0,971$; $p < 0,001$); servikal diskopati varlığının nöropatik ağrı olasılığını 3,35 kat artırdığı görüldü ($\chi^2(1) = 6,171$, Nagelkerke $R^2 = 0,032$, B = $1,210$; OR = $3,353$; %95 GA $1,342-8,380$; $p = 0,010$). Yaş, cinsiyet, VKİ, belirtilmiş diğer komorbid hastalıklar, belirtilmiş herhangi bir ilaç kullanımı, ALP, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP düzeyleri ve sedimentasyon hızının anlamlı etkisi bulunmadı (her biri için $p>0,05$).

LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı tanısını öngörmeye yönelik yapılan yaş, cinsiyet, VKİ, komorbid hastalık grupları, ALP, kalsiyum, vitamin D düzeylerinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde diğer faktörlerin etkileri düzeltilindiğinde sadece vitamin D düzeyinin bağımsız etkisi olduğu görüldü. Vitamin D düzeyindeki her bir birimlik artışın nöropatik ağrı olasılığını %5,7 azalttığı bulundu ($\chi^2(1) = 10,721$, Nagelkerke $R^2 = 0,101$; B = $-0,058$; OR = $0,943$; %95 GA $0,911-0,977$; $p = 0,001$) (**Çizelge 4.13**).

DN4 skoruna göre nöropatik ağrı tanısını öngörmeye yönelik yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizlerinde sadece vitamin D düzeylerinin anlamlı etkisi olduğu görüldü. Vitamin D düzeyindeki her bir birimlik artışın nöropatik ağrı olasılığını %3,8 azalttığı bulundu ($\chi^2(1) = 11,311$, Nagelkerke $R^2 = 0,057$; B = $-0,039$; OR = $0,962$; %95 GA $0,941-0,984$; $p < 0,001$). Yaş, cinsiyet, VKİ, belirtilmiş diğer komorbid hastalıklar, belirtilmiş herhangi bir ilaç kullanımı, ALP, kalsiyum, hemoglobin, hematokrit, nötrofil, lenfosit,

trombosit, CRP düzeyleri ve sedimentasyon hızının anlamlı etkisi bulunmadı (her biri için $p>0,05$).

DN4 skoruna göre nöropatik ağrı tanısını öngörmeye yönelik yapılan yaş, cinsiyet, VKİ, komorbid hastalık grupları, ALP, kalsiyum, vitamin D düzeylerinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon analizinde diğer faktörlerin etkileri düzeltildiğinde sadece vitamin D düzeyinin bağımsız etkisi olduğu görüldü. Vitamin D düzeyindeki her bir birimlik artışın nöropatik ağrı olasılığını %3,9 azalttığı bulundu ($\chi^2(1) = 9,433$, Nagelkerke $R^2 = 0,082$; $B = -0,040$; $OR = 0,961$; %95 GA 0,937–0,986; $p = 0,002$). (Çizelge 4.13).

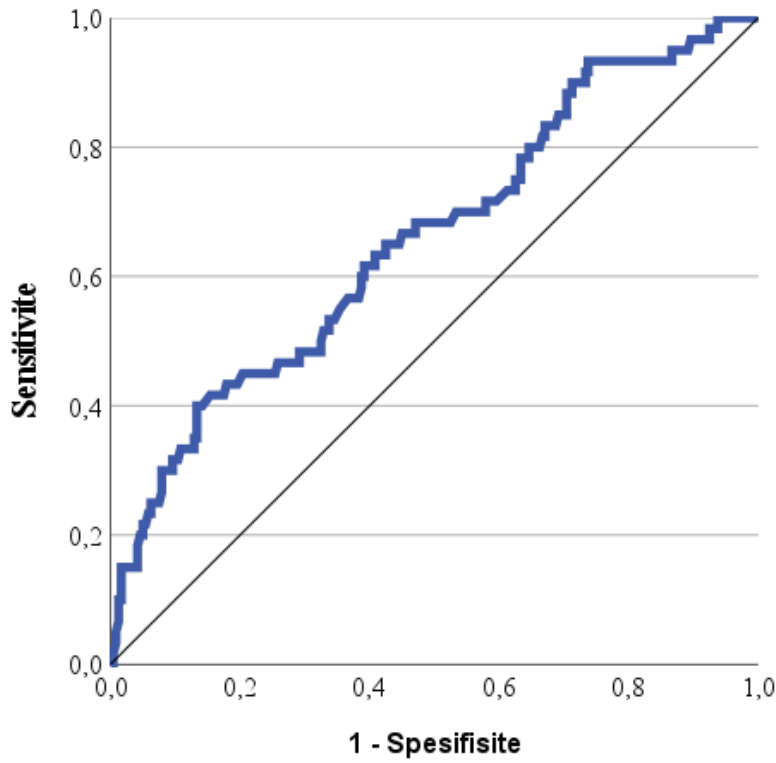
Çizelge 4.13 Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Nöropatik ağrı	LANSS'a göre			DN4'e göre		
	OR	GA	p	OR	GA	p
Yaş	1,002	0,980 – 1,025	0,833	0,997	0,978 – 1,015	0,713
Cinsiyet	1,301	0,672 – 2,518	0,435	0,627	0,350 – 1,122	0,116
VKİ	0,973	0,911 – 1,039	0,414	1,019	0,967 – 1,073	0,490
Komorbid hastalıklar	0,863	0,548 – 1,361	0,527	0,767	0,529 – 1,111	0,161
ALP	1,005	0,991 – 1,019	0,462	0,997	0,986 – 1,009	0,665
Kalsiyum	0,948	0,468 – 1,921	0,882	1,127	0,637 – 1,995	0,681
Vitamin D düzeyi	0,943	0,911 – 0,977	0,001	0,961	0,937 – 0,986	0,002

PainDETECT Ağrı Anketi skoruna göre nöropatik ağrı tanısını öngörmeye yönelik yapılan yaş, cinsiyet, VKİ, komorbid hastalık grupları, ALP, kalsiyum, vitamin D düzeylerinin dahil edildiği, referans kategorinin “nöropatik ağrı yok” olarak seçildiği çok değişkenli multinominal lojistik regresyon analizinde diğer faktörlerin etkileri düzeltildiğinde sadece ALP düzeyinin “nöropatik ağrı var” durumunu göstermede bağımsız etkisi olduğu görüldü ($\chi^2(1) = 4,365$, Nagelkerke $R^2 = 0,101$; $B = 0,016$; $OR = 1,016$; %95 GA 1,001–1,032; $p = 0,037$).

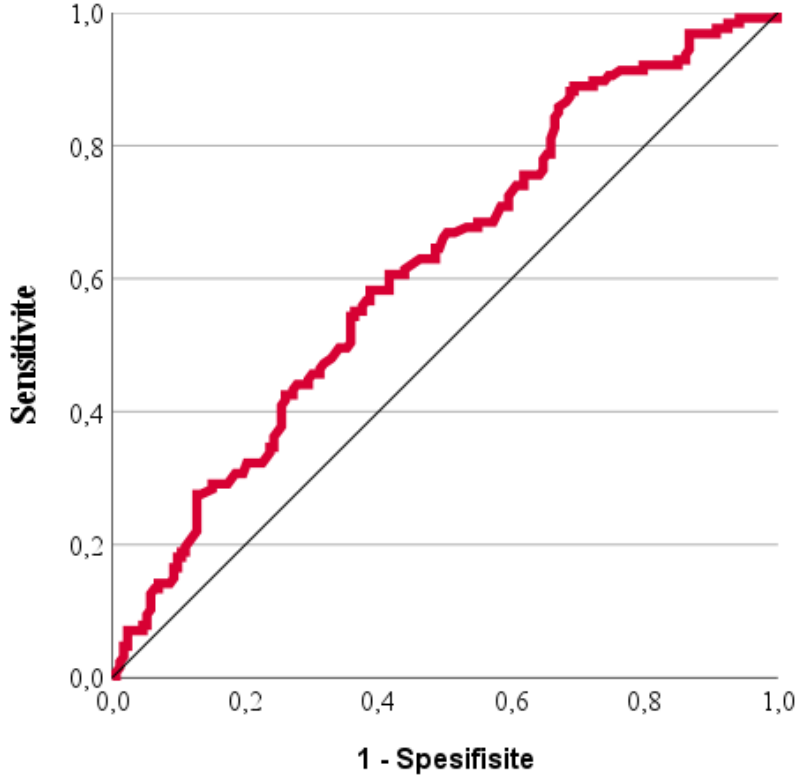
Vitamin D düzeyinin LANSS Ağrı Skalası ve DN4'e göre nöropatik ağrı tanısında kullanılmasına yönelik doğruluk analizi, eşik değeri ve eğri altında kalan alan (AUC) ROC

eğrileri ile belirtilmiştir. Vitamin D düzeyi azaldıkça nöropatik ağrı düzeyi arttığı göz önüne alınarak eğriler çizilmiştir.



Şekil 4.2. LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı-vitamin D düzeyi ROC eğrisi

LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı tanısında vitamin D düzeyi için 20,3 nmol/L eşik değerinin %57,5 duyarlılık, %65,4 özgüllük gösterdiği (Youden index=0,229); 29,9 nmol/L eşik değerinin %29,8 duyarlılık, %83,7 özgüllük gösterdiği bulundu (Youden index=0,135) . AUC'nin ise 0,658 (zayıf- orta düzeyde performans) olduğu tespit edildi (Şekil 4.2).



Şekil 4.3. DN4 skoruna göre nöropatik ağrı-vitamin D düzeyi ROC eğrisi

DN4 skoruna göre nöropatik ağrı tanısında vitamin D düzeyi için 19,95 nmol/L eşik değerinin %46,7 duyarlılık, %70,8 özgüllük gösterdiği (Youden index=0,175); 29,95 nmol/L eşik değerinin %24,6 duyarlılık, %90,3 özgüllük gösterdiği bulundu (Youden index=0,142). AUC'nin ise 0,619 (zayıf-orta düzey performans) olduğu tespit edildi.

5 TARTIŞMA

Vitamin D eksikliği ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki son yıllarda önemli bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmaktadır. Hasta gruplarımızda katılımcıların büyük çoğunluğunu kadın hastaların oluşturması rutin poliklinik kontrollerinde osteopeni veya osteoporoz açısından kadınların vitamin D düzeyleri açısından erkeklere oranla daha fazla tetkik edilmesinden dolayı olabilir. Hastaların yaş ortalamasının $49 \pm 14,71$ olması dolayısıyla hipertansiyon ve hiperlipideminin sık görülen ek hastalıklar arasında olduğunu düşünmekteyiz. Yine çalışmamızda osteoporozun da sık görülen ek hastalıklar arasında yer alması katılımcılar arasındaki çok sayıda ileri yaş grubundaki kadın hastalardan dolayı olabilir.

DN4'e göre nöropatik ağrısı olan hastaların sayısının LANSS Ağrı Skalası ve PainDETECT Ağrı Anketine kıyasla daha fazla olarak tespit edilmesi literatürle uyumlu olarak DN4'ün duyarlılık değerinin daha yüksek olması ile uyumludur. LANSS Ağrı Skalası ve PainDETECT Ağrı Anketinin ise özgüllük değeri daha yüksektir (111).

Sadece “vitamin D düzeyi normal” grubundaki katılımcıların yaş ortalamalarının, “vitamin D eksikliği” ve “vitamin D yetersizliği” gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olması çalışmaya katılan ileri yaş kadın hastaların osteopeni ve osteoporoz açısından takipli veya farkında hastalar olması ve bu nedenle daha düzenli vitamin D takviyesi almalarıyla ilişkili olabilir. Grupların dağılımı incelendiğinde vitamin D düzeyi normal olan bireylerin çoğunluğunu kadınların oluşturması, osteopeni ile osteoporoz açısından çoğunlukla kadınların takip edilmesi ve dolayısıyla erkeklerin kadınlara göre vitamin D düzeylerinin takibi ve takviyesi açısından daha az farkındalık sahibi olması ile ilişkili olabilir.

Pelajo ve ark. romatoid artrit, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozus gibi hastalıkların bir dereceye kadar vitamin D eksikliği ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (114). Çalışmamızda da literatür bilgisiyle paralel şekilde ek olarak inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan bireylerde vitamin D düzeyi normal olanların oranının diğer gruplara göre daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Antirezorptif ilaç kullanan grupta vitamin D eksikliğinin daha az görülmesi bu hastaların osteoporoz tedavisi eşliğinde vitamin D takviyesi kullanmaları dolayısıyla tespit edilmiş olabilir.

“İnflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların VKİ değerlerinin, “ek hastalık yok” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olması yüksek VKİ değerinin romatoid artrit açısından bağımsız bir risk faktörü olabileceğine ve obezitenin ankilozan spondilit için yaygın ve değiştirilebilir bir risk faktörü olduğuna dair literatür verileriyle uyumludur (115),(116).

Özkaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada psöriyatik artrit ile yüksek VKİ değerleri arasında ilişki gözlemlenmiştir (117).

“İnflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların hemoglobin düzeylerinin, hem “ek hastalık yok” hem de “diğer hastalıklar” gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olması aneminin inflamatuvar romatizmal hastalıklara eşlik edebilen yaygın bir durum olması ile uyumludur (118).

Çalışmamızda “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların lenfosit seviyelerinin, “diğer hastalıklar” grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olması başta sistemik lupus eritematozus, mikst konnektif bağ dokusu hastalığı olmak üzere sistemik romatolojik hastalıklara eşlik edebilen lenfopeni bulgusunun bir göstergesi olabilir (119). CRP ve sedimentasyon değerleri romatoid artrit gibi sistemik romatolojik patolojilerde hastalık aktivitesi takibinde kullanılabilmektedir. Çalışmamızda da bu duruma paralel olarak “inflamatuvar romatizmal hastalıklar” grubundaki katılımcıların CRP değerleri “diğer hastalıklar” grubuna göre ve sedimentasyon değerleri “diğer hastalıklar” ve “ek hastalık yok” gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda katılımcıların DN4, LANSS Ağrı Skalası ve PainDETECT Ağrı Anketine göre nöropatik ağrı varlığı durumlarının vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi. Yine McGill Ağrı Anketi Kısa Formuna göre ağrı şiddeti ve düzeyi açısından vitamin D düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği görüldü.

Al Ali ve ark. %50 oranında diyabetik nöropatiden etkilenmiş olan 600 hasta ile yaptıkları bir çalışmada nöropatili hastaların vitamin D düzeyinin nöropatisi olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmadaki bir diğer önemli bulgu ise nöropatisi olmayan hastaların nöropatisi olan hastalara göre daha iyi bir vitamin D düzeyine sahip olmasıydı. Nöropatisi olmayan hastaların sadece %19'unda eksiklik ve %18'inde yetersiz D vitamini düzeyi görülürken, nöropatisi olan hastaların ise %39'unda eksiklik (vitamin D < 20 ng/mL) ve %44'ünde yetersiz D vitamini düzeyi (vitamin

D 20-30 ng/mL) mevcuttu. (112). Bizim çalışmamızda da vitamin D düzeylerinin LANSS Ağrı Skalası skoruna göre nöropatik ağrı olan ve olmayan grupları arasında anlamlı farklılık bulundu. Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeyini ($26,53 \pm 12,33$), nöropatik ağrısı olan bireylerden ($20,04 \pm 9,71$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit ettik. Benzer şekilde vitamin D düzeylerinin DN4 skoruna göre nöropatik ağrı olan ve olmayan grupları arasında da anlamlı farklılık gözlemledik. Nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeyi ($29,20 \pm 12,09$), nöropatik ağrısı olan bireylerden ($26,65 \pm 11,26$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek tespit edildi. Yine çalışmamızda PainDETECT Ağrı Anketine göre nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama vitamin D düzeylerinin ($26,82 \pm 12,49$), nöropatik ağrısı belirli olmayan ($22,88 \pm 11,77$) ve nöropatik ağrısı olan bireylerden ($21,63 \pm 9,75$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmakla birlikte, nöropatik ağrısı belirli olmayan ve nöropatik ağrısı olan bireyler arasında anlamlı bir fark tespit edemedik.

Elf ve ark. 26 primer immün aracılı periferik nöropatili hasta, 50 sağlıklı eşleştirilmiş kan donörü ve 24 motor nöron hastalığı olan hastayı dahil ettikleri bir çalışmada primer immün aracılı periferik nöropatili hastalarda sağlıklı kontrol grubuna ve motor nöron hastalığı olan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük 25(OH)D düzeyleri olduğunu bildirmiştir (113).

Pinzon ve ark. randomize klinik bir çalışmada diyabetik nöropatili hastalarda standart tedaviye oral 5000 IU vitamin D eklenmesinin, hastalardaki ağrı, ruh hali ve vitamin D düzeylerini standart tedaviye kıyasla anlamlı ve etkin bir şekilde iyileştirdiğini vurgulamıştır (120).

Yammine ve ark. 364 hastadan oluşan dört farklı çalışmayı dahil ettikleri sistematik bir derlemede vitamin D takviyesinin ağrılı periferik diyabetik nöropatinin tedavisinde ek bir seçenek olabileceğini ve hastaların ağrısındaki iyileşmenin takviyeden sonraki mutlak vitamin D düzeyi ile ilişkili olabileceğini fakat bulguların desteklenmesi açısından daha büyük örneklemli randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir (121).

Putz ve ark. yaptıkları bir derleme çalışmasında vitamin D eksikliğinin tip 2 diyabetli hastalarda periferik nöropati, diyabetik ayak ülserleri ve kardiyovasküler otonomik nöropati gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini, vitamin D takviyesinin nöropatik ağrı için etkili bir adjuvan tedavi olarak düşünülebileceğini ve nöral hasarın ilerlemesini yavaşlatabileceğini veya durdurabileceğini, diyabetik komplikasyonların tedavisinde vitamin D tedavisinin

güvenilir bir seçenek olabileceğini fakat bu düşüncüyü doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu öne sürmüşlerdir (122).

Basit ve ark. nöropatik ağrı skorlarını DN4 ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu ile değerlendirdikleri, ağırlıklı olarak tip 2 diyabeti olan 143 katılımcılı bir çalışmada 600.000 IU tek doz intramusküler vitamin D tedavisinin ağrılı diyabetik nöropati semptomlarında anlamlı azalma ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir (123).

Soderstrom ve ark. çalışmalarında yaptıkları lojistik regresyon analizinde vitamin D eksikliğinin demografik faktörler, obezite, eşlik eden hastalıklar, nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlar ve diyabet süresi ile kontrolü düzenlendikten sonra dahi hastanın kendi bildirdiği periferik nöropati semptomlarıyla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (127).

Shillo ve ark. yaptıkları bir çalışmada tip 2 diyabetli kırk beş beyaz Avrupalı ve on dört sağlıklı gönüllüyü klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerden geçirmiş, tip 2 diyabetli kişileri üç gruba ayırmış (17'si ağrılı diyabetik periferik nöropati, 14'ü ağrısız diyabetik periferik nöropati ve 14'ü diyabetik periferik nöropatisi olmayan), hepsinin mevsimsel güneş ışığına maruziyetini ve günlük aktivitelerini ölçmüş ve alt ekstremitte cilt biyopsisi yapıldıktan sonra Temmuz'dan Eylül'e kadar yaz aylarında serum 25-hidroksivitamin D ölçümü yapmışlardır. Yaş, VKİ, aktivite puanı ve güneş ışığına maruziyet ayarlandıktan sonra, 25-hidroksivitamin D düzeyleri ağrılı diyabetik periferik nöropatisi olan kişilerde anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Ağrılı diyabetik periferik nöropati üzerinde yedi bağımsız değişkenin etkisini değerlendirmek için uygulanan lojistik regresyon analizinde vitamin D düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olan tek bağımsız değişken olduğunu bildirmişlerdir (124). Bizim çalışmamızda literatür bilgileriyle uyumlu olarak DN4 anketi skoruna dayalı olarak yapılan nöropatik ağrıyı öngörmeye yönelik tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizlerinde sadece vitamin D düzeyinin anlamlı ve bağımsız etkisi olduğu görüldü. LANSS Ağrı Skalası skoruna dayalı olarak yapılan nöropatik ağrıyı öngörmeye yönelik tek değişkenli lojistik regresyon analizinde vitamin D düzeyi ve servikal diskopatinin anlamlı etkisi olduğu görüldü. LANSS Ağrı Skalası skoruna dayalı olarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sadece vitamin D düzeyinin bağımsız etkisi olduğu tespit edildi. PainDETECT ağrı anketi skoruna göre yapılan nöropatik ağrıyı öngörmeye yönelik çok değişkenli multinominal lojistik regresyon analizinde ise sadece ALP düzeyinin “nöropatik ağrı var” durumunu göstermede bağımsız etkisi olduğu gözlemlendi. ALP düzeyinin nöropatik ağrının tespiti açısından prediktif bir değer olup olamayacağının ileri araştırmaların konusu olabileceğini düşünüyoruz.

Baskozos ve ark. yaptığı geniş çaplı bir epidemiyolojik çalışmada nöropatik ağrısı olan hastaların nöropatik ağrısı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek VKİ düzeyi olduğunu göstermiştir (125).

Hozumi ve ark. yüksek VKİ düzeyi olan katılımcıların önemli ölçüde daha yüksek McGill Ağrı Anketi Kısa Formu skorlarına sahip olduğunu ve kas-iskelet sistemi hasarından kaynaklanmayan nöropatik ağrı komponentinin yüksek VKİ düzeyi olan hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (126). Bizim çalışmamızda da literatür bilgilerine paralel olarak VKİ değerlerinin DN4 skoruna göre nöropatik ağrısı olmayan bireylerin ortalama VKİ değeri, nöropatik ağrısı olan bireylerden istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçlarına göre vitamin D'nin Schwann hücreleri üzerindeki etkisi ve nörotrofin üretimini desteklemesi göz önüne alınarak, vitamin D düzeyinin nöropatik ağrı oluşumunda önemli bir komponent olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda yapılan ROC analizlerinin sonuçları, vitamin D düzeylerinin nöropatik ağrı tanısında tek başına tanısal doğruluğu sınırlı olsa bile, klinik pratikte diğer parametrelerle birlikte kullanıldığında destekleyici bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada vitamin D eksikliği ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi doğrudan ele almayı amaçladık. İnceleyebildiğimiz kadarıyla literatürde doğrudan bir şekilde bu ilişkiyi ele alan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu gibi geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış, klinik pratikte yaygın olarak kullanılan dört farklı anketle nöropatik ağrının hem niteliksel hem de niceliksel olarak şiddetinin ve karakterinin incelenmesi, istatistiksel analizler açısından güçlü bir örneklem sayısına ulaşılması, hastaların birçok biyokimyasal parametresinin beraberinde değerlendirilmesi, tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi ve ROC eğrileri ile vitamin D düzeyi ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkinin gösterilmesi çalışmamızın güçlü yönleridir.

Çalışmamızın sınırlılıkları ise güneş ışığına maruziyet süresi, fiziksel aktivite, beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı gibi faktörlerin detaylı şekilde ele alınmaması, hastaların diyetle veya takviye olarak alınan vitamin D miktarlarının kaydedilmemesi, vitamin D takviyesi alan ve almayan hastalar arasında nöropatik ağrı skorlarının karşılaştırılmaması, prospektif kohort bir çalışma olmaması, nöropatik ağrı yapabilecek inflamatuvar romatizmal hastalıklar, diyabet, hipotiroidi, lomber diskopati, servikal diskopati grubu

hastaların dışlanmamış olması ve bu grup hastalar arasında spesifik alt grup analizleri yapılmamasıdır.



6 SONUÇ

Bu çalışmada vitamin D eksikliğinin nöropatik ağrı ile ilişkisini katılımcıların özgeçmişleri, biyokimyasal parametreleri ve demografik verilerinin eşliğinde inceledik. Bu sayede nöropatik ağrının tedavisinin planlanmasında vitamin D düzeyinin de önemli bir değerlendirme aracı olarak tedavi stratejilerine yardımcı olabileceğini göstermeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki bulgular DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu gibi ölçüm araçlarıyla desteklenmiş ve vitamin D eksikliği olan bireylerde nöropatik ağrı skorlarının anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Sonuçlar, vitamin D düzeylerinin nöropatik ağrı tanısında tek başına yeterli bir biyobelirteç olmadığını ancak klinik değerlendirmede yardımcı bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Vitamin D, sinir büyüme faktörlerini destekleyerek ve inflamasyonu baskılayarak nöroprotektif bir rol oynamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, literatürdeki benzer çalışmalarla tutarlı olarak vitamin D eksikliğinin nöropatik ağrı oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, vitamin D eksikliğinin nöropatik ağrı gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini ve vitamin D seviyelerinin nöropatik ağrı yönetiminde dikkate alınması gerektiğini düşünüyoruz. Ancak bu ilişkinin klinik pratikteki uygulamalara yansımaları açısından büyük ölçekli ve farklı hasta gruplarını içeren çok merkezli, prospektif kohort ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, vitamin D eksikliğinin nöropatik ağrı ile ilişkisini incelemek ve eksikliğin nöropatik ağrı sıklığı ve şiddeti üzerindeki etkilerini belirlemektir.

Yöntem: Çalışmaya, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran 18-79 yaş arası kadın ve erkek hastalar (300 hasta) dahil edilmiştir. Katılımcıların serum 25(OH)D düzeyleri laboratuvar verileri ile belirlenmiş ve DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu kullanılarak nöropatik ağrı değerlendirilmiştir. Ayrıca hastaların demografik verileri, eşlik eden hastalıkları ve biyokimyasal parametreleri analiz edilmiştir. Vitamin D düzeyleri ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki lojistik regresyon analizleri ve ROC eğrileri ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Vitamin D eksikliği olan bireylerde nöropatik ağrı sıklığı ve şiddeti anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). DN4, LANSS Ağrı Skalası ve PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu skorları ile düşük vitamin D düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir. ROC analizi, vitamin D düzeylerinin nöropatik ağrı tanısında tek başına yeterli bir belirteç olmadığını, ancak klinik değerlendirmede yardımcı bir parametre olabileceğini göstermiştir.

Sonuç: Bu çalışma, vitamin D eksikliğinin nöropatik ağrı ile ilişkili olabileceğini ve eksikliğin nöropatik ağrı şiddetini artırabileceğini ortaya koymuştur. Bulgular, vitamin D düzeylerinin nöropatik ağrı yönetiminde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Ancak, bu ilişkinin daha net olarak tanımlanması ve klinik pratiğe yansımaları açısından daha büyük ölçekli ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vitamin D, nöropatik ağrı, DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi, McGill Ağrı Anketi Kısa Formu

8 ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between vitamin D deficiency and neuropathic pain and to determine the effects of deficiency on the frequency and severity of neuropathic pain.

Method: The study included male and female patients aged 18-79 (300 patients) who applied to the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinics of Akdeniz University Faculty of Medicine. Serum 25(OH)D levels of the participants were determined using laboratory data, and neuropathic pain was assessed using the DN4, LANSS Pain Scale, PainDETECT Questionnaire, and the short-form McGill Pain Questionnaire. Additionally, demographic data, comorbidities, and biochemical parameters of the patients were analyzed. The relationship between vitamin D levels and neuropathic pain was evaluated using logistic regression analyses and ROC curves.

Results: Individuals with vitamin D deficiency were found to have significantly higher frequency and severity of neuropathic pain ($p<0.001$). A significant positive correlation was demonstrated between low vitamin D levels and the scores of DN4, LANSS Pain Scale, PainDETECT Questionnaire, and the short-form McGill Pain Questionnaire. ROC analysis showed that vitamin D levels alone are not sufficient as a marker for diagnosing neuropathic pain but may serve as a helpful parameter in clinical evaluation.

Conclusion: This study indicates that vitamin D deficiency may be linked to neuropathic pain and could contribute to an increase in its severity. The findings suggest that vitamin D levels should be considered in the management of neuropathic pain. However, larger-scale and randomized controlled studies are needed to more clearly define this relationship and its clinical implications.

Keywords: Vitamin D, neuropathic pain, DN4, LANSS Pain Scale, PainDETECT Questionnaire, Short-Form McGill Pain Questionnaire

9 KAYNAKÇA

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018.
2. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. N Engl J Med 1998;338:777–83.
3. Kıran G, Debashish D. Vitamin D and rheumatoid arthritis: is there a link? Int J Rheum Dis 2010; 11 (3): 206–11.
4. Straube S, Andrew Moore R, Derry S, McQuay HJ. Vitamin D and chronic pain. Pain 2010; 141: 10–13.
5. Tanik, Nermin, et al. Does vitamin D deficiency trigger carpal tunnel syndrome?. Journal of back and musculoskeletal rehabilitation, 29(4), 835-839.
6. Yesil, Hilal, et al. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. International journal of rheumatic diseases 21.2 (2018): 431-439
7. Finnerup, Nanna Brix, Rohini Kuner, and Troels Staehelin Jensen. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiological reviews (2020).
8. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği (TARD) Anestezi Uygulama Klavuzları, Postoperatif Ağrı Tedavisi. Mart 2006:3-4.
9. Manuel Martinez-Lavin. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. Seminars in Arthritis and Pain Medicine 2003; 32: 407-411.
10. Mizrak, Sema. Ankilozan spondilitli hastalarda vitamin D düzeyi ile nöropatik ağrı ilişkisi
11. Lee P , Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain. Archives of Internal Medicine 2008;168(7):771-772.
12. Alam U, Fawwad A, Shaheen F, Tahir B, Basit A , Malik RA. Improvement in neuropathy specific quality of life in patients with diabetes after vitamin D supplementation. Journal of diabetes research 2017;2017.

13. Yildirim, Ali Kan 25 Hidroksi Vitamin D3'ün Klinik Karar Limitlerinin Geçerliliği Kanıtlanmış Ölçüm Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. Diss. Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2013.
14. Ataş A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4:1-7.
15. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6):1689–96.
16. Sung, Chih-Chien, et al. Role of vitamin D in insülin resistance. BioMed Research International 2012.1 (2012): 634195.
17. Chau YY, Kumar J. Vitamin D in chronic kidney disease. Indian J Pediatr. 2012 Aug;79(8):1062-8.
18. Bikle, Daniel D. Vitamin D: production, metabolism and mechanisms of action. (2015).
19. Hughes, David A., and Rosemary Norton. Vitamin D and respiratory health. Clinical & Experimental Immunology 158.1 (2009): 20-25
20. Latic, Nejla, and Reinhold G. Erben. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure. International journal of molecular sciences, 21(18), 6483.
21. Giustina, Andrea, et al. Vitamin D malabsorptive gastrointestinal conditions: A bidirectional relationship?. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 24(2), 121-138.
22. Altieri, B., Muscogiuri, G., Barrea, L. et al. Does vitamin D play a role in autoimmune endocrine disorders? A proof of concept. Rev Endocr Metab Disord 18, 335–346 (2017).
23. Badalian SS, Rosenbaum PF. Vitamin D and pelvic floor disorders in women: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. Obstet Gynecol. 2010;115(4):795–803.
24. Aydogmus, S., Aydogmus, H., Gul, S. ve diğerleri. Doğum sonrası idrar kaçırma tedavisinde D vitamini replasmanı etkili midir?. Int Urogynecol J 34 , 1103–1108 (2023).
25. Shahraki, S.K., Emadi, S.F., Salarfard, M. et al. Effect of vitamin D supplementation on the severity of stress urinary incontinence in premenopausal women with vitamin D insufficiency: a randomized controlled clinical trial. BMC Women's Health 22, 431 (2022).

26. Bouillon R (2017) Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* 13:466–479
27. Chevalley, T., Brandi, M.L., Cashman, K.D. et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res* 34, 2603–2623 (2022).
28. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116:634–9.
29. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551–61.
30. Wolff, A., Jones, A. & Hansen, K. Vitamin D and musculoskeletal health. *Nat Rev Rheumatol* 4, 580–588 (2008).
31. Bhattoa, H.P., Konstantynowicz, J., Laszcz, N. et al. Vitamin D: Musculoskeletal health. *Rev Endocr Metab Disord* 18, 363–371 (2017).
32. Park, Clara Yongjoo. Vitamin D in the prevention and treatment of osteoarthritis: from clinical interventions to cellular evidence. *Nutrients* 11.2 (2019): 243
33. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
34. Bland R, Walker EA, Hughes SV, Stewart PM, Hewison M. Constitutive expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in a transformed human proximal tubule cell line: evidence for direct regulation of vitamin D metabolism by calcium. *Endocrinology.* 1999 May;140(5):2027-34.
35. Sözen, T., D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2011. 42: p. 14-27.
36. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006 Jun;116(6):1703-12.
37. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Apr;10(2):110-7.

38. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both N Engl J Med 1992; 326:1213.
39. Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. Bakırköy Tıp Dergisi 2008; 4: 1-7.
40. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. Cell 1999; 96: 507.
41. Kurt, Abuzer. Üreme çağındaki obez kadınlarda vitamin D düzeyi ve metabolik sendrom ilişkisi.
42. Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Exp Mol Med. 2018 Apr 16;50(4):1-14.
43. E.Giovannucci. The epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: recent findings. Current Opinion in Gastroenterology 2006, 22:24–29.
44. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. Atherosclerosis. 2006;186(1):20-8.
45. Bjelakovic, G., et al., Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane database of systematic reviews, 2014(1).
46. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, ve ark. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Proc Natl Acad Sci USA 1981;76:4990-94
47. Freedman, L.P., Transcriptional targets of the vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation. J Nutr, 1999. 129(2S Suppl): p. 581S-586S.
48. Trump DL, Aragon-Ching JB. Vitamin D in prostate cancer. Asian J Androl. 2018 May-Jun;20(3):244-252.
49. Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. Anticancer Res. 2009 Sep;29(9):3687-98.
50. Boot IWA, Wesselius A, Yu EYW, White E, Brustad M, Marques C, Ljungberg B, Zeegers MP. Dietary vitamin D intake and the bladder cancer risk: A pooled analysis of prospective cohort studies.
51. Wang W, Hu W, Xue S, Chen Q, Jiang Y, Zhang H, Zuo W. Vitamin D and Lung Cancer; Association, Prevention, and Treatment. Nutr Cancer. 2021;73(11-12):2188-2200.

52. Pilz S, Tomaschitz A, Obermayer-Pietsch B, Dobnig H, Pieber TR. Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res.* 2009;29(9):3699–704.
53. Yurdakök M. Doğa ve insan tarihinde D vitamini. *Katkı pediatri dergisi.* 1990;11(4):345-350
54. Heath DA, Shaw NJ. Calcium and bone metabolism. In: Brook CGD, Hindmarsch PC, editors. *Clinical pediatric Endocrinology* Oxford: Blackwell Science Press;2001;p.377-89
55. McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res.* 1999;40:173–7.
56. Cui X, McGrath JJ, Burne THJ, Eyles DW. Vitamin D and schizophrenia: 20 years on. *Mol Psychiatry.* 2021 Jul;26(7):2708-2720.
57. Bivona G, Gambino CM, Lo Sasso B, Scazzone C, Giglio RV, Agnello L, Ciaccio M. Serum Vitamin D as a Biomarker in Autoimmune, Psychiatric and Neurodegenerative Diseases. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jan 6;12(1):130.
58. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013 Feb;202:100-7.
59. Dugger B.N., Dickson D.W. Pathology of neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* 2017;9
60. Eyles D.W., Burne T.H.J., McGrath J.J. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front. Neuroendocrinol.* 2013;34:47–64.
61. Wang W, Li Y, Meng X. Vitamin D and neurodegenerative diseases. *Heliyon.* 2023 Jan 12;9(1):e12877.
62. Pignolo A, Mastrilli S, Davì C, Arnao V, Aridon P, Dos Santos Mendes FA, Gagliardo C, D'Amelio M. Vitamin D and Parkinson's Disease. *Nutrients.* 2022 Mar 14;14(6):1220.
63. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2002;13:187-194.

64. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and The allergic response-The role of glucocorticoids and vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120:86-95.
65. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018 Nov 3;10(11):1656.
66. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-5.
67. Veenstra, Timothy D., et al. "1, 25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in the central nervous system of the rat embryo." *Brain research* 804.2 (1998): 193-205.
68. Johnson JA, Grande JP, Windebank AJ, Kumar R. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) receptors in developing dorsal root ganglia of fetal rats. *Brain Res Dev Brain Res*. 1996 Mar 29;92(1):120-4.
69. Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2014). Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 10(3), 296-302.
70. Gezen Ak, D. (2009). Vitamin D'nin nöron yaşamı ve nörodejenerasyon üzerine etkilerinin araştırılması.
71. Bivona G, Gambino CM, Iacolino G, Ciaccio M. Vitamin D and the nervous system. *Neurol Res*. 2019 Sep;41(9):827-835.
72. Cui X, Eyles DW. Vitamin D and the Central Nervous System: Causative and Preventative Mechanisms in Brain Disorders. *Nutrients*. 2022 Oct 17;14(20):4353.
73. Wrzosek M, Łukasziewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep*. 2013;65(2):271-8.
74. Montava, M., Garcia, S., Mancini, J., Jammes, Y., Courageot, J., Lavieille, J. P., & Feron, F. (2015). Vitamin D3 potentiates myelination and recovery after facial nerve injury. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 272, 2815-2823.
75. Abbate-marco JR, Fox RJ, Li H, Ontaneda D. Vitamin D and MRI measures in progressive multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Oct;35:276-282.

76. Kechichian E, Ezzedine K. Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Apr;19(2):223-235.
77. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Doré JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):634-41.
78. Binkley, N., Ramamurthy, R., & Krueger, D. (2010). Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(2), 287-301.
79. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165.
80. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010 Aug;85(8):752-7; quiz 757-8.
81. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, Zherdova N, Rasa I, Payer J, Pilz S. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022 Apr 2;14(7):1483.
82. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30.
83. KARTI, Dilek TOP, and Yaprak SEÇİL. "Nöropatik Ağrı." *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics* 15.3 (2024): 46-52.
84. Tan E. Nöropatik ağrı tanı ve tedavi klavuzu. In: Tan E, 2009. pp.
85. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Jun;21(6):28.
86. von Hehn, C.A., R. Baron, and C.J.J.N. Woolf, Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. 2012. 73(4): p. 638- 652.
87. 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: 654–662.
88. Acar NP, Ünal Çevik I. Santral Sensitizasyon Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2017;10(3):247-51

89. Berker, Ender. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51 (Özel Ek A): A1-A5
90. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Apr;90(4):532-45.
91. Sandkuhler, J. (2009). Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. Physiological reviews, 89(2), 707-758.
92. Tsuda, M. (2016). Microglia in the spinal cord and neuropathic pain. Journal of diabetes investigation, 7(1), 17-26.
93. Wodarski, R., Clark, A. K., Grist, J., Marchand, F., & Malcangio, M. (2009). Gabapentin reverses microglial activation in the spinal cord of streptozotocin-induced diabetic rats. European journal of pain, 13(8), 807-811.
94. Beran, R. (2015). Paraesthesia and peripheral neuropathy. Australian Family Physician, 44(3), 92-95.
95. Gilron, I., et al., Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. 2006. 175(3): p. 265-275.
96. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015 Feb;14(2):162-73.
97. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain. 2007 Dec 5;132(3):237-251.
98. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, Tobias J; NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1106-12.
99. Simpson DM, Brown S, Tobias J; NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. Neurology. 2008 Jun 10;70(24):2305-13.

100. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2007 Sep;14(9):952-70.
101. 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 Nov;11(11):1129-35.
102. 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 Oct;5(8):427-32.
103. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1933-43.
104. Yakut Y, Yakut E, Bayar K, Uygur F. Reliability and validity of the Turkish version short-form McGill pain questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1083-7.
105. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*. 1987 Aug;30(2):191-197.
106. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001 May;92(1-2):147-57.
107. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005 Mar;114(1-2):29-36.
108. Hopkins KD, Weeks DL. Tests for Normality and Measures of Skewness and Kurtosis: Their Place in Research Reporting. *Educ Psychol Meas*. 1990 Dec 7;50(4):717-29.
109. Groeneveld RA, Meeden G. Measuring Skewness and Kurtosis. *The Statistician*. 1984 Dec;33(4):391.
110. DeCarlo LT. On the meaning and use of kurtosis. *Psychol Methods*. 1997 Sep;2(3):292-307.

111. Ríos-León M, Taylor J, Segura-Fragoso A, Barriga-Martín A. Usefulness of the DN4, S-LANSS, and painDETECT screening questionnaires to detect the neuropathic pain components in people with acute whiplash-associated disorders: a cross-sectional study. *Pain Med.* 2024 May 2;25(5):344-351.
112. Al Ali T, Ashfaq A, Saheb Sharif-Askari N, Abusnana S, Mussa BM. Investigating the Association between Diabetic Neuropathy and Vitamin D in Emirati Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cells.* 2023 Jan 3;12(1):198.
113. Elf K, Askmark H, Nygren I, Punga AR. Vitamin D deficiency in patients with primary immune-mediated peripheral neuropathies. *J Neurol Sci.* 2014 Oct 15;345(1-2):184-8.
114. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev.* 2010 May;9(7):507-10.
115. Bae SC, Lee YH. Causal association between body mass index and risk of rheumatoid arthritis: A Mendelian randomization study. *Eur J Clin Invest.* 2019 Apr;49(4):e13076.
116. Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship Between Body Mass Index, Disease Activity, and Exercise in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022 Aug;74(8):1287-1293.
117. Ozkaya DB, Onsun N, Topukçu B, Su O, Bahalı AG, Dizman D, Rezvani A, Uysal O. The relationship between body mass index, waist circumference and psoriatic arthritis in the Turkish population. *Postepy Dermatol Alergol.* 2016 Jun;33(3):219-23.
118. Weiss G, Schett G. Anaemia in inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):205-15.
119. Nikolopoulos D, Adamichou C, Bertsias G. Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with cytopenias. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019 Aug;33(4):101425.
120. Pinzon RT, Wijaya VO, Veronica V. The Benefits of Add-on Therapy of Vitamin D 5000 IU to the Vitamin D Levels and Symptoms in Diabetic Neuropathy Patients: A Randomized Clinical Trial.
121. Yamine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr.* 2020 Oct;39(10):2970-2974.

122. Putz Z, Tordai D, Hajdú N, Vági OE, Kempler M, Békeffy M, Körei AE, Istenes I, Horváth V, Stoian AP, Rizzo M, Papanas N, Kempler P. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy. *Clin Ther*. 2022 May;44(5):813-823.
123. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Feb 10;4(1):e000148.
124. Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, Anand P, Tesfaye S. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2019 Jan;36(1):44-51.
125. Baskozos G, Hébert HL, Pascal MM, Themistocleous AC, Macfarlane GJ, Wynick D, Bennett DL, Smith BH. Epidemiology of neuropathic pain: an analysis of prevalence and associated factors in UK Biobank. *Pain Rep*. 2023 Mar;8(2):e1066.
126. Hozumi J, Sumitani M, Matsubayashi Y, Abe H, Oshima Y, Chikuda H, Takeshita K, Yamada Y. Relationship between Neuropathic Pain and Obesity. *Pain Res Manag*. 2016;2016:2487924.
127. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med*. 2012 Jan;29(1):50-5.

10 EKLER

EK-1 Onam Formu



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

a. Araştırmanın Adı:

Vitamin D Eksikliği Olan Hastalarda Nöropatik Ağrı Sıklığının ve Düzeyinin DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formu ile İncelenmesi

b. Araştırmanın İçeriği:

DN4, LANSS Ağrı Skalası, PainDETECT Ağrı Anketi ve McGill Ağrı Anketi Kısa Formunu kullanarak vitamin D eksikliği olan hastalarda nöropatik ağrının özelliklerini ve şiddetini değerlendirmek, böylece vitamin D eksikliği bağlamında ağrı belirtilerinin daha derinlemesine anlaşılmasını kolaylaştırmak.

c. Araştırmanın Amacı:

Bu tez çalışmasında, vitamin D eksikliği olan bireylerde nöropatik ağrının sıklığını ve özelliklerini aydınlatmayı ve potansiyel olarak hedeflenen terapötik müdahalelere yol açabilecek yeni veriler elde etmeyi amaçlıyoruz.

d. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(x) Tez çalışması

e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 6 ay

f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 300

g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı FTR Polikliniklerinde 25-OH vitamin D3 tetkiki yapılmış olan hastaların demografik, klinik özellikleri, ek hastalıkları belirlenecek ve nöropatik ağrıyı tespit etmeye yönelik 4 anket uygulanacaktır. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar: Olası bir risk öngörülmemektedir.

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

.....
.....
.....

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

Bu tez çalışması, vitamin D eksikliği olan hastalarda nöropatik ağrının sıklığını ve özelliklerini titizlikle araştırarak önemli bir bilgi açığını kapatmayı amaçlamaktadır. Bulgular, yeni terapötik stratejilerin önünü açabilir ve nihayetinde bu yaygın hasta grubunda günlük yaşam aktivitelerinde bağımsızlığı ve yaşam kalitesini artırabilir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Candost Ege Satılmış

Telefon: 05301487363

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Candost Ege Satılmış tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
 - Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
 - Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.
8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

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

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: Candost Ege Satılmış

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

X X X X X

EK-2 DN4 NÖROPATİK AĞRI ANKETİ (Douleur Neuropathique 4 Questions)

Görüşme

1) Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu ?

- | | | |
|------------------------------|------|-------|
| a) Yanma hissi | Evet | Hayır |
| b) Ağrı veren soğukluk hissi | Evet | Hayır |
| c) Elektrik şokları | Evet | Hayır |

2) Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi ?

- | | | |
|--------------------------|------|-------|
| a) Karıncalanma | Evet | Hayır |
| b) Çivi-iğne batma hissi | Evet | Hayır |
| c) Uyuşma | Evet | Hayır |
| d) Kaşıntı | Evet | Hayır |

Muayene

3) Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı ?

- | | | |
|-------------------------|------|-------|
| a) Dokunma hipoestezisi | Evet | Hayır |
| b) İğne hipoestezisi | Evet | Hayır |

4) Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor mu ya da artıyor mu ?

Evet Hayır

Toplam Puan(0-10).....(≥4 Puan: Nöropatik Ağrı)

EK-3 LANSS AĞRI SKALASI

A) Ağrı Anketi

1) Ağrınız cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a) HAYIR Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum (0)

b) EVET Bunları yoğun olarak hissediyorum (5)

2) Ağrı o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a) HAYIR Ağrım cildimin rengimde değişikliğe neden olmuyor (0)

b) EVET Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor (5)

3) Ağrınız o cilt bölgenizi dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a) HAYIR Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok (0)

b) EVET İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3)

4) Ağrınız ortada belirli bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

a) HAYIR Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor (0)

b) EVET Sıklıkla böyle hissediyorum (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir anormallik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a) HAYIR Böyle bir farklılık hissetmiyorum (0)

b) EVET Sıklıkla böyle hissediyorum (1)

B) Duyu Değerlendirmesi

1-Allodini

6) Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a) HAYIR İki bölgede de eşit his (0)

b) EVET Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal) (5)

2-Pin Prick

7) Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml' lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazikçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken, ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi arttırılır ve inceleme tekrarlanır.

a) HAYIR İki bölgede de eşit his (0)

b) EVET – Ağrılı bölgede PPT değişmiş (3)

Toplam Puan (0-24)..... (<12 puan Nöropatik Ağrı Yok, >12 Puan Nöropatik Ağrı Var)

EK-4 PAİNDETECT AĞRI ANKETİ

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> <tr> <td colspan="11"></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> <tr> <td colspan="11"></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> <tr> <td colspan="11"></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 düzelmeye 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 dalması 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 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =																						
x 4 =	x 5 =																								
Toplam puan		35 puan üzerinden																							

Tarih: _____ Hasta: _____ Adı: _____ Soyadı: _____

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin patemi 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?

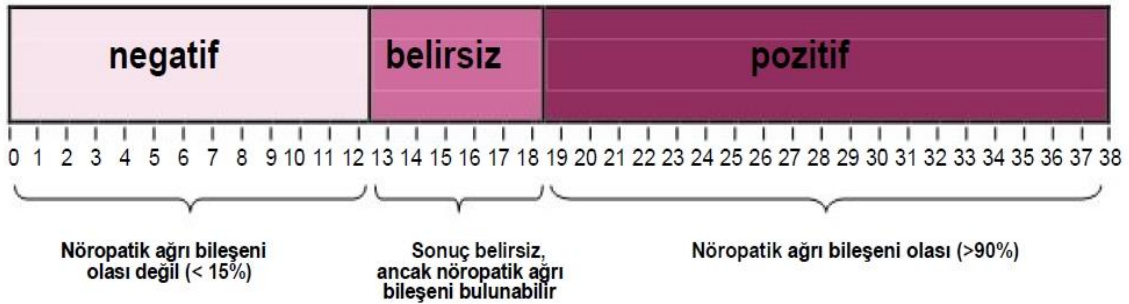
+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



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

EK-5 MCGİLL AĞRI ANKETİ KISA FORMU

Aşağıdaki kelimeler ağrınızı tanımlamaktadır. Lütfen **HERBİR KELİMENİN KARŞILIĞINA** sizin için en uygun olan ağrı derecesini ilgili kutuya (x) işareti koyarak belirtiniz

1-Ağrı Değerlendirme İndeksi

A) Duyusal/Algısal Boyut

Hiç Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Zonklayıcı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Belirli bir yer boyunca yayılan	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Batıcı (bıçak batar tarzda)	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Keskin (şiddetli)	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Kasıcı (kramp şeklinde)	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Kemirici	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Yanıcı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Sızlayıcı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Sıkıntı verici (Ezici-sıkıcı)	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Aşırı hassas, duyarlı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Şiddetli ayrılır gibi	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____

B) Duygusal/Emosyonel Boyut

Bıktırıcı-yorucu- usandırıcı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Mide bulandırıcı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Korkunç	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____
Cezalandırıcı- dayanılmaz acı	0) _____	1) _____	2) _____ 3) _____

2-Şu andaki Ağrı Şiddeti

Şu andaki ağrı yakınmanızı aşağıdaki çizgi üzerinde işaretleyiniz. Çizginin en sol tarafı hiç ağrının olmadığını, en sağ tarafı ise olabilecek en şiddetli ağrıyı göstermektedir. (VAS)

Ağrı Yok

Olabilecek en kötü ağrı

I _____ I

3-Toplam ağrı şiddeti değerlendirmenizi ilgili sütuna (x) işareti koyarak belirtiniz (present pain index)

0	Ağrı yok	
1	Hafif	
2	Rahatsız edici	
3	Zorlayıcı, gerginlik yaratan	
4	Korkunç, dehşet verici	
5	Dayanılmaz	

EK-6 HASTA İZLEM FORMU

TARİH: /.... /.....

AD SOYAD:	
DOSYA NO:	
CİNSİYET:	Kadın () Erkek ()
YAŞ:	
BOY (m)	
KİLO (kg)	
VKİ (kg/m ²)	
EK HASTALIKLAR	
KULLANDIĞI İLAÇLAR	
DN4	
LANSS AĞRI SKALASI	
PAİNDETECT AĞRI ANKETİ	
MCGİLL AĞRI ANKETİ KISA FORMU	