

Gonartozun Patofizyolojisi ve Klinik Değerlendirilmesi

Pathophysiology and Clinical evaluation of Gonarthrosis

Bünyamin Koç¹, İsmail Boyraz¹, Hakan Sarman²

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Bolu

²Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi AD, Bolu

Özet

Osteoartrit (OA) tüm eklemi tutan kıkırdak dejenerasyonu, sinovit, subkondral kemik oluşumu, kapsül hipertrofisi ve yumuşak doku rüptürlerinin yanında enflamatuar mediatörlerin de rol oynadığı kompleks bir süreçtir. Hastaların eklemde genellikle dizilim ve mekanik dengesizlik gelişir. Tüm bu sürece aralıklı sinovit ve lokal inflamasyonda eşlik eder. OA'lı hastalarda kemiğin yeniden yapımı sonucu oluşan periost inflamasyonu ile çıplak kemik oluşur. Radyografik olarak OA hastalarında ağrı kaynağı tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan araştırmalarda radyografik bulgularla ağrı arasında doğrudan bir korelasyon bulunamamıştır. OA tedavisinin primer amacı ağrıyı azaltmaktır. İlk yapılacak öneriler, hasta bilgilendirilmesi ve eğitimi, obez ise kilo verilmesi ve egzersizlerdir. Medikal tedavi olarak parasetamol ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) en çok tavsiye edilen ilaçlardır. Koruyucu tedaviler yeterli gelmediğinde cerrahi tedavi düşünülebilir ama sonuçlar her zaman yüz güldürücü değildir.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit diz, patofizyoloji, tedavi.

Abstract

Osteoarthritis is a complex process that involves whole joint cartilage degeneration, synovitis, osteophytes, capsular hypertrophy and rupture of soft tissue elements besides playing a role inflammatory mediators. Alignment and mechanical instability of the joints usually develops. All this process is accompanied by intermittent synovitis and local inflammation. Bare bones occur with periost inflammation caused by reconstruction in patients with OA. Source of pain in patients in terms of radiologically was not fully explained. Studies emerged that a direct correlation between radiographic findings and pain were found. One of the primary goals of treatment is to reduce pain. First recommendations for the patients are giving information and education of the patients, losing weight if being obesity and exercise. Paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) are the most recommended drugs as medical treatment. If conservative treatment was not enough, surgery can be considered but the results is not always satisfactory.

Keywords: Osteoarthritis knee, pathophysiology, treatment.

Giriş

Osteoartrit (OA) tüm eklemi tutan kıkırdak dejenerasyonu, sinovit, subkondral kemik oluşumu, kapsül hipertrofisi ve yumuşak doku rüptürlerinin yanında enflamatuar mediatörlerin de rol oynadığı kompleks bir süreçtir. OA dünya çapında disabiliteye yol açan en sık nedenlerden biridir. OA'lı hastalardaki dejeneratif süreç hyalin eklem kıkırdağının kaybı ile başlarken, kemik yapının yeniden şekillenmesi, kemik iliği lezyonları, ligamentlerde laksitesi, eklem kapsülü gerginliği ve periartiküler kaslarda zayıflığı da içeren kompleks bir süreçtir (1,2). OA'lı hastalarda ağrıya neden olan bazı durumlar eklemde effüzyon, bursit ve çevre kas dokularındaki spazmdır. Nosiseptif reseptörler bulunmadığından hyalin artiküler kartilaj ağrı için bir etken değildir. OA'da ağrı, hem eklem içinde ve hemde eklem dışı çok yönlü etiolojilerin birleşmesi ile oluşur (3-6).

Bunların yanında OA'da diz çevresindeki ağrı, bazen yansıyan ağrı şeklinde olabilmekte ya da kortikal ve spinal düzeyde düzenlenen sempatik sinir kaynaklı hatalı iletim nedeniyle de oluşabilmektedir. Ağrı genellikle kişinin psikososyal koşullarından da etkilenmektedir (7).

Patofizyoloji:

OA'lı hastalarda oluşan ağrı algısı, mast hücresi, nosiseptör, kapiller yapıyı içeren periferik nosiseptif birimleri tarafından üretilir ve bu birimler doku hasarına oldukça hassastır (8-10). Kondrositler mekanik ve enflamatuar uyarılara cevap olarak enflamatuar sitokinleri üretmek için aktif hale geçer. Subkondral kemik hücre cevapları kıkırdağın daha alt tabakalarında dejenerasyona neden olabilir. Kıkırdağın matrix proteinleri hasarlandıkça matrix destrüksiyonu artabilir. Zamana bağlı kondrositlerde olan

İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Bünyamin Koç, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD, Bolu

E-mail: bunyamin_koc@yahoo.com.tr

Geliş tarihi / Received: 27.11.2014 Kabul tarihi / Accepted: 15.12.2014

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest: Yok / None



değişiklikler kıkırdağı daha hassas hale getirir ve kemokin, sitokin salınımını arttırır. Sinovitin şiddetiyle kondrositlerin dejenerasyon seviyesi ve semptomların şiddeti koreledir. Sinoviyal sıvıdaki mediatörler sinoviti tetikler ama zamanla artan bu enflamasyonun tam nedeni hala net değildir. Sitokin sentezi ve aktivasyonunu düzenleyen bileşikler OA tedavisinde gelecekte göz önüne alınacaktır (8,9).

OA'lı hastalardaki eklem ağrısı, dizdeki eklem kıkırdağı hariç sinoviyum ve çevre yapılarda bulunan A-δ mekanoreseptörler ve C-polimodal sinir uçlarının aktive olmasından kaynaklanır (10). Ağrı iletiminde rol alan ve omuriliğe uzanan nosiseptif-spesifik nöronların çoğunun periferdeki reseptör alanları nispeten küçüktür. Geniş bölgeyi kapsayan nöronların bir diğer fonksiyonel özelliği, eklem ve ciltte yaygın ağrıya neden olabilmesidir. Ağrının algılanması spinal sinirler aracılığı ile taşınarak, talamus ve somatosensöryel kortekste olur. Supstans P, sinoviyumda miyelinsiz duyuusal nöronlardan salınır. OA'lı hastalarda sinoviyumda ve sinoviyal sıvıda supstans P saptanmış olup, bu madde sinovyal ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda, inflamatuvar mediatörlerin sekresyonu ve güçlendirilmesinde rol oynayabilir (11). Yapılan çalışmalarda supstans P'nin diz eklemine periost, patellar yağ yastığı, subkondral kemik ve eklem kapsülü dokularında bulunduğu, eklem kıkırdağında ise bulunmadığı saptanmıştır (12). Yapılan diğer bir çalışmada diz içerisindeki farklı yapılar taranmış ve ağrıya duyarlı yapıların en çok patellar yağ yastığı, sinoviyum ve ligamentlerde bulunduğu, eklem kıkırdağında ise bulunmadığı tespit edilmiştir (13).

Serolojik belirteçlerde ilgili yapının kombinasyonu içinde mekanik ağrı belirteçlerinin oluşturulması, yapısal özelliklerle ilişkili OA'nın nasıl ağrı ve ağrı duyarlılığıyla ilişkilendirileceğini anlamada yeni olanaklar sağlayabilir. Yapılan bir çalışma kronik yangının bir ölçümü olarak matriks metalloproteinaz bağımlı CRP degradasyonu ve santral ağrı sensitizasyonu arasında önemli korelasyonlar olduğunu göstermiştir (14,15).

Nörohormanal Değişimler:

Yapılan çalışmalarda OA hastalarında spinal sıvılarda supstans P nöropeptidinde artma gösterilmiştir. Hastanın dizindeki ağrı, kalça eklemi gibi vücudun farklı bir bölgesinden yansıyor olabilir. Spinal kord dorsal kökündeki kas iskelet sistemi afferent nosiseptörleri, benzer özellikteki ağrı izdüşümleri ile birleşir ve birlikte ağrılı bölge yüzeysel deri afferent sinirleri ile beslenir (16).

Doku yaralanmaları nadiren de olsa efferent sempatik sinir aracılı ağrıya neden olabilmektedir. Hücre hasarı sonucunda periferik sinir uçlarını duyarlılaştırarak hiperaljeziye neden olan çeşitli kimyasal mediatörler serbestleşir. Afferent ağrı sinyalleri spinal kord da diğer nöronlar ile kesişir. Bunun sonucunda yaralanma alanında ve çevre dokularda efferent sinir refleksi ve dokuların ikincil duyarlanması gerçekleşir (17).

Genellikle sinir duyarlılığının ve ağrının iyileşmesi, doku hasarının onarımı sonrasında olur. Fakat bazı hastalarda substans P'nin intranöronal taşıma aktivasyonu ile ağrı kalıcı hale gelebilir. Sempatomimetik aminlerin salınımı ve COX-2 upregulasyonu sonucu ağrının kalıcı hale gelmesi kolaylaşabilir (18). Substans P ile spinal kord dorsal kök hücrelerinin sensitizasyonu, efferent sempatik sinir aracılı ağrı olarak kastedilen kapalı döngü yolu meydana getirir ve buda kendi kendine devam eder hale dönüşür (19).

Sinoviyum'daki Değişimler:

Yapılan çalışmalarda dizdeki eklem sinoviti, anjiogenez ve hasarlı menisküs gibi kesin patolojilerin artritik ağrının büyük oranda kaynağı olduğuna dikkat çekilmiştir. Son yıllarda OA hastaları için sinovit önem kazanmaktadır (19). Sinoviyum, innervasyonu fazla olan bir dokudur ve iltihabı ağrı nedeni olabilir. Uzun süreli OA'nın bir özelliği de sinovyal effüzyondur. Bazı araştırmalar ve yapılan çalışmalar dizdeki sinovyal effüzyonun OA'da diz ağrısına katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Diz içindeki effüzyon innervasyonu fazla olan eklem kapsülünü gererek ağrıya neden olur. Anjiyogenez ise



miyelinsiz duyu liflerinin büyümesini artırarak OA hastalarında ağrıya neden olabilir. OA'lı dizde sinoviyuma, osteokondral kavşaktaki kalsifiye olmayan kıkırdağa ve osteofitlerin içine nüfuz etmiş şekilde anjiyogenez ve duyu sinirleri görülür. OA'lı hastaların şikâyeti olan yanma şeklindeki sürekli ağrıya substans P ve kalsitonin ilişkili peptid içeren perivasküler miyelinsiz sinir lifleri aracılık etmektedir (20,21). Mekanizması henüz bilinmemesine rağmen bu hastalarda yapılan menisektomi ağrıda azalmaya neden olabilir. Çünkü miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri ve serbest sinir uçları menisküste bulunur ve substans P içerir. Kan damarları ve sinirler menisküsün üçte bir dış kısmında bulunur, kalan menisküs kısımları ise avaskülerdir ve sinir bulundurmaz (22-24).

Klinik Bulgular:

OA ağrısının karakteristik özelliği akut ya da kronik olarak artan ve azalan periyodlarla olmasıdır. Bu hastalarda oluşan akut ağrı çoğunlukla kendini sınırlar ve devam eden doku hasarınının uyarısı gibi koruyucu bir biyolojik fonksiyon sunarken, kronik ağrı ise koruyucu biyolojik fonksiyon sunmaz. Bu uyarılar deri, kemik, bağ dokusu ve kasta bulunan ağrı iletimini sağlayan reseptörler olan A- δ mekanoreseptörler ve C polimodal reseptörlerinden kaynaklanmaktadır. Kronik ağrının koruyucu fonksiyon oluşturmamasının nedeni, hastalığın semptomu olmak yerine, hastalığın kendisi olmasından kaynaklanır. Bu hastalarda ağrı kendini sınırlayıcı olmayıp ilerleyici karakterdedir. Kronik ağrı çoklu tedavi seçeneklerinde dirençli olabilir ve bu tedavi yetersizse kronik anksiyete, korku, depresyon, uykusuzluk ve sosyal etkileşim bozukluğu gibi semptomlarla ilişkili olabilmektedir (14,15).

Nosisepsiyonun akut fazdan kronik faza geçişi tam anlamıyla anlaşılammıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda, akut ağrıdaki periferik mekanizmanın ve spinal kordun dorsal kökündeki sinirsel duyarlılıktaki uzun süreli potansiyalizasyonun, akut süreçten kronik sürece geçiş sebebi olabileceği gösterilmiştir. Kronik ağrı ile akut ağrı arasındaki farklılık sadece süre değildir, aksiyon mekanizmalarında farklı reseptörler içerir. Kronik ağrıda N-metil D-aspartatin aktive olması ile P maddesi

serbestleştirilir ve buda ağrının güçlenmesi için sinyal taşıyan spinal sinirlerin uyarılmasını sağlar (15).

Tablo 1: Gonartroz ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken hastalıklar.

- Travma
- Ligament ve yumuşak doku patolojileri
- Menisküs hasarları
- Patellofemoraldisplazi
- Enflamatuvarartrit
- Septik artrit
- Kristal artropatiler
- Pigmente villonodülersinovit
- İntermittanthidroartroz
- Algonörodistrofi
- Osteonekroz
- Yansıyan ağrılar (kalça ağrısı, spinalstenoz, faset dejenerasyonu, dolaşım bozuklukları vs)

Radyoloji:

Radyografik OA hastalarında ağrı kaynağı tam olarak açıklanamamıştır. OA'nın kesin yapısal radyografik sonuçları ağrı geliştirme riski ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalarda radyografik bulgularla ağrı arasında doğrudan bir korelasyon bulunamamıştır (25). 55 yaş üstü insanların yaklaşık %25'i son yıllarda ayın hemen hemen tüm günlerinde diz ağrısı yaşamakta ve bunların yaklaşık yarısında radyografik olarak OA görülmektedir. Semptomları açıklayacak radyografik bulgular %50'den daha az hastada mevcuttur (26). Özellikle hastalığın erken döneminde radyografi bulguları yeterli duyarlılıkta değildir. Ağrı ve radyografik belirtiler arasındaki dengesizlik ağrının birçok nedene dayalı olmasından kaynaklanmaktadır. OA olan dizde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) ile effüzyon, sinovit ve kemik iliği ödemi ağrı ile ilişkili bulgulardır. Wu ve ark. aynı radyolojik evredeki diz OA ağrısını USG ile değerlendirmişler. USG'de medial kompartman sinoviti diz OA'sı olan hastalarda önemli bir uyarıcı faktör olarak bulunmuştur; bununla beraber medial kompartman sinovitine neden olan etmenler çok net değildir (27).

OA'da oluşan kemik iliği patolojileri ancak eklem MRG incelenmesiyle ortaya konabilir (28). OA'da oluşan kemik iliği lezyonları ağrı nedeni olabilir, çünkü genelde sinirsel innervasyonu olan subkondral kemikte lokalizedir. Daha önce yapılan çalışmalarda OA'da oluşan ağrı ile kemik iliği patolojileri arasında çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yapılan bazı çalışmalara göre ağrı ile kemik iliği patolojilerinin büyüklüğü arasında ilişki bulunurken, bazı araştırmacılar bu ilişkiyi tam olarak kabul etmemişlerdir (29). Sistematik yapılan son bir çalışmada eşzamanlı ve tahmini geçerliliği incelenmiş, MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) kemik iliği ödemi ile semptomları, radyografi, histoloji/patoloji, artroskopi açısından karşılaştırılmıştır (30). Ağrı ile kemik iliği patolojisi, sinovit ve efüzyon arasındaki ilişkisi oldukça güçlü bulunurken, kıkırdak görünümü ile menisküs lezyonlarının ağrı ile ilişkisi zayıf bulunmuş. Radyografik OA kıkırdak görünümü ve eklem aralığı mesafesi arasında tutarsızlık saptanmış. Radyografik OA'sı olan kişilerde menisküs yırtıkları, sinovit ve diğer özellikler oldukça yüksek oranda mevcuttur (Resim 1).



Resim 1: Gonartrozlu hastanın eklemi gösteren radyografi.

Tedavi:

1. Konservatif Tedavi:

OA tedavisinin primer amacı ağrıyı azaltmaktır. Gonoartrozda ki ağrı mekanizması çok karmaşık olmasına rağmen, birçok cerrahi dışı tedavi

yöntemi mevcuttur. İlk yapılacak öneriler, hasta bilgilendirilmesi ve eğitimi, obez ise kilo verilmesi ve egzersizlerdir. Dizde varus veya valgus deformitesinin olması diz OA'sı ve OA progresyonu için risk faktörüdür. Dizin breyslenmesi biyomekanik dengesizliği düzeltmede mantıklı bir yöntemdir ve semptomları düzeltmede yardımcı olabilir. Genu varus veya valgus durumuna göre lateral veya medial ark takviyeli tabanlık kullanımı veya breyslerin semptomların azalmasına yardımcı olmasına rağmen gonartroz progresyonunu etkileyip etkilemeyeceği kesin değildir. Uygun ayakkabı seçimi (şoka absorban tabanlık, ayağı pronasyonda tutma için ark desteği içeren) tavsiye edilebilir ve yüksek topuklu ayakkabıdan kaçınılmalıdır. Breysleme için ideal hastalar genç, fiziksel olarak aktif, unikompartmantal tibiofemoral OA'sı olan, fizik muayenede varus/valgus stres testiyle azaltılabilen dizilim bozukluğu olanlardır. Hafif-orta gonoartroz için lateral kamalı tabanlık tavsiye edilebilir. Randomize çalışmaların metanalizi valgus breyslerinin diz OA'da hafif-orta derecedeki ağrıyı azalttığını göstermiştir (31).

OA'nın başlangıç evresinde sıklıkla kullanılan çeşitli kondroprotektif ajanlar mevcuttur. Bu ajanlar uzun süreli glukozamin sülfat kullanımı yapısal değişiklik oluşumunu geciktirebilir. Erken dönemde kullanıldıklarında semptomları rahatlatmaktan ziyade potansiyel faydaları vardır. Yapılan çalışmalarda glukozamin sülfat kullanımı ve egzersiz semptomatik gonartroz tedavisinde etkili olduğu bulunmuş ancak egzersizin kondroprotektif etkisinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Kondroitin sülfat hem semptomatik rahatlatma hem de yapısal değişiklikleri azaltmada faydalıdır (32,33).

Medikal tedavi olarak parasetamol ve Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAİİ) en çok tavsiye edilen ilaçlardır. İster selektif ister non-selektif olsun tüm NSAİİ kardiyovasküler hastalık riskini artırırlar. Naproxen trombotik kardiyovasküler risk için daha güvenli bir ilaçtır. COX-2 selektif ilaçlar gastrointestinal ülser komplikasyonu açısından diğer NSAİİ'lara göre kısa dönem kullanımda daha az risklidir, uzun dönemde nasıl olduğu bilinmemektedir. Zayıf etkili opioid ilaçlarda alternatif olarak göz

önünde bulundurulabilir. Viskosuplementasyon hastaların hareketlerini ve egzersizlerini kolaylaştırabilir (34).

Yakın zamanda sinir büyüme faktörü tanezumab 'a karşı artmış antikor ile ilgili çalışma yayınlandı, prelinik çalışmalarda sinir büyüme faktörü (NGF) küçük çaplı nosiseptif afferent lifleri içeren sensitif nöron cevaplarının yapısı ve fonksiyonunu düzenlediği gösterilmiştir. İnflamasyon olan dokulardaki ağrının nedeni ve arttırıcısı olarak sinir büyüme faktörü görülmektedir (35).

Effüzyon varlığında diz içine steroid enjeksiyonu yapılabilir. Steroid enjeksiyonlarının eklem içinde enfeksiyon geliştirme ihtimali olduğunu göz önüne alarak seçilmiş hastalarda uygulanması tercih edilmektedir. Ayrıca kronik ağrıda santral ağrı nörotransmitterlerini değiştirdiğinden dolayı anti-depresanlar kullanılabilir. Santral sensitizasyon ağrı şiddetinde önemli rol oynayabilmektedir (36).

Manüel Terapinin etkili olduğunu gösteren çalışma sınırlıdır. Tele-rehabilitasyon özellikle rehabilitasyona ulaşması zor hastalar için uygun olabilir. Telemedicine hastaların uzmanlara ulaşımın kolaylaştırdığından etkili ve makul bir yöntem olsa da bizim gibi ülkelerde uygulanabilirliği oldukça zordur (37).

2. Cerrahi Tedavi:

Koruyucu tedaviler yeterli gelmediğinde cerrahi tedavi düşünülebilirse de sonuçlar her zaman yüz güldürücü değildir. Çünkü OA ilerleyici destrukatif bir hastalık olduğundan yapılan cerrahiye rağmen ağrı artma eğiliminde olup ve zaman ilerledikçe hastada definitif cerrahi kaçınılmaz kılmaktadır. Cerrahi için en uygun hastalar gece uykudan uyandıracak kadar diz ağrısı şiddetlenmiş, eklem hareket açıklığı azalmış, yaşlarına göre kıyaslandığında alt ekstremite deformatsiyonu başlamış, kas gücü zayıf ve yürüme değişiklikleri oluşmuş hastalardır. Postoperatif sonuçları tahmin etmede ağrı, eklem hareket açıklığı, fonksiyonel durumu ve alt ekstremite gücü birer ölçüt olarak kullanılabilir. Preoperatif rehabilitasyonun postoperatif faydası olduğunu gösteren ciddi

çalışmalar yoktur ama preoperatif rehabilitasyon cerrahi sonrasında ayakta kalma süresinin arttırabilmektedir (38). Postoperatif rehabilitasyon düşük vücut kitle indeksi olanlar kadar klas 2-3 obez hastalarda da etkili olduğu bildirilmiştir. Definitif cerrahi olan total diz artroplastisi (TDA) ileri yaştaki hastalarda en çok tercih edilen tedavi modalitesidir. TDA'den sonra erken diz hareketi verip hastaya mobilize etmek esas olup çeşitli yardımcı rehabilitasyon programları ile bu süreç daha iyi yapılabilmektedir (39,40).

Definitif cerrahide TDA düşünülmeyen 40 ve 50'li yaşlarda ki hastalarda yüksek tibial açık kama ve kapalı kama osteotomileri bulunmakta olup, her ikisi arasın da cerrahiden 6 yıl sonra bile klinik etkinlik ve radyografik dizilim açısından fark bulunmamıştır. Fakat açık kama osteotomi yapılanlarda daha çok komplikasyon gelişirken, kapalı osteotomi yapılan biraz daha erken TDA adayları olmuşlardır (41).

Sonuç olarak bu derlemede gonoartrozun gelişim basamakları, patofizyolojisi, tanı da ve görüntüleme dikkat edilmesi gereken önemli noktalar vurgulanırken ayrıca güncel tedavi seçenekleri arasında olan yaklaşımlar literatür eşliğinde sunuldu.

Kaynaklar

1. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, LaValley MP, Gale ME, Totterman S, Li W, Hill C, Gale D. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2003;139:330-36.
2. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Abramson SB. Osteoarthritis, an inflammatory disease: potential implication for the selection of new therapeutic targets. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1237-47.
3. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, Kazis L, Gale DR. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001;134:541-9.
4. Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, Felson DT. Knee effusions, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:1330-7.
5. Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, Felson DT. Periarticular lesions detected on magnetic resonance imaging: prevalence in



- knees with and without knee symptoms. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2836-44.
6. Felson DT. The sources of pain in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:624-8.
7. Geenen R, Bijlsma JW. Psychological management of osteoarthritic pain. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:873-5.
8. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Sep;23(5):471-8.
9. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, Mackillop N, Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:361-7.
10. Wyke B. The neurology of joints: a review of general principles. *Clin Rheum Dis.* 198;57:233-9.
11. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D, Fernandes JC, Martel-Pelletier J. In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1012-9.
12. Wojtyś EM, Beaman DN, Glover RA, Janda D. Innervation of the human knee joint by substance-P fibers. *Arthroscopy.* 1990;6:254-63.
13. Kellgren JH, Samuel EP. The sensitivity and innervation of the articular capsule. *J Bone Joint Surg Br.* 1950;32:84-92.
14. Arendt-Nielsen L, Eskehave TN, Egsgaard LL, Petersen KK, Graven-Nielsen T, Hoeck HC, Simonsen O, Siebuhr AS, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Association Between Experimental Pain Biomarkers and Serological Markers in Patients With Different Degree of Painful Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism.* 2014;28.
15. Klein T, Magerl W, Hopf HC, Sandkühler J, Treede RD. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci.* 2004;24:964-71.
16. Lindh C, Liu Z, Lyrenas S, Ordeberg G, Nyberg F. Elevated cerebrospinal substance P-like immunoreactivity in patients with painful osteoarthritis, but not in patients with rhizopathic pain from a herniated lumbar disc. *Scand J Rheumatol.* 1997;26:468-72.
17. Konttinen YT, Kemppinen P, Segerberg M, Hukkanen M, Rees R, Santavirta S, Sorsa T, Pertovaara A, Polak JM. Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum.* 1994;37:965-82.
18. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2001; 344:907-16.
19. Torres L, Dunlop DD, Peterfy C, Guermazi A, Prasad P, Hayes KW, Song J, Cahue S, Chang A, Marshall M, Sharma L. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:1033-40.
20. Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:573-80.
21. Dieppe PA, Lohmander LS. Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis. *Lancet.* 2005;365:9-73.
22. Roos EM, Ostenberg A, Roos H, Ekdahl C, Lohmander LS. Long-term outcome of meniscectomy: symptoms, function, and performance tests in patients with or without radiographic osteoarthritis compared to matched controls. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:316-24.
23. Assimakopoulos AP, Katonis PG, Agapitos MV, Exarchou EI. The innervation of the human meniscus. *Clin Orthop Relat Res.* 1992;275:232-6.
24. Danzig L, Resnick D, Gonsalves M, Akeson WH. Blood supply to the normal and abnormal menisci of the human knee. *Clin Orthop Relat Res.* 1983;172:271-7.
25. Sellam J, Herrero-Beaumont G, Berenbaum F. Osteoarthritis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis. *BMJ Publishing Group.* 2009:444-63.
26. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2000;27:1513-17.
27. Wu PT, Shao CJ, Wu KC, Wu TT, Chern TC, Kuo LC, Jou IM. Pain in patients with equal radiographic grades of osteoarthritis in both knees: the value of gray scale ultrasound. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1507-13.
28. Lo GH, McAlindon TE, Niu J, Zhang Y, Beals C, Dabrowski C, Le Graverand MP, Hunter DJ. Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:1562-69.
29. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, Riyazi N, Rosendaal FR, Nelissen RG, Carter WO, Hellio Le Graverand MP, Kloppenburg M. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology.* 2006;239:811-7.
30. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan P, Conaghan PG, Hirko K, Menashe L, Li L, Reichmann WM, Losina E. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19:557-88.
31. Moyer RF, Birmingham TB, Bryant DM, Giffin JR, Marriott KA, Leitch KM. Valgus Bracing for Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis of Randomized Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;8.



32. Armagan O, Yilmazer S, Calisir C, Ozgen M, Tascioglu F, Oner S, Akcar N. Comparison of the symptomatic and chondroprotective effects of glucosamine sulphate and exercise treatments in patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;5.
33. Durmus D, Alayli G, Bayrak IK, Canturk F. Assessment of the effect of glucosamine sulfate and exercise on knee cartilage using magnetic resonance imaging in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2012;25(4):275-84.
34. Silvers HJ. Viscosupplementation during rehabilitation. *Sports Health.* 2014 Sep;6(5):422-6.
35. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind placebo-controlled phase III trial. *J Pain.* 2012;13:790-8.
36. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;14:253-63.
37. Davis AM. Osteoarthritis year in review: rehabilitation and outcomes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Mar;20(3):201-16.
38. Carrie Silkman Baker, Jennifer Medina McKeon. Does Preoperative Rehabilitation Improve Patient-Based Outcomes in Persons Who Have Undergone Total Knee Arthroplasty? A Systematic Review. *PM R.* 2012;4:756-67
39. Liao CD, Huang YC, Lin LF, Huang SW, Liou TH. Body Mass Index and Functional Mobility Outcome Following Early Rehabilitation after a Total Knee Replacement: A Retrospective Study in Taiwan. *Arthritis Care Res (Hoboken).* *Arthritis Care Res.* 2014;8:2-32.
40. Liebs TR, Herzberg W, Rütther W, Haasters J, Russlies M, Hassenpflug J. Multicenter Arthroplasty Aftercare Project. Multicenter randomized controlled trial comparing early versus late aquatic therapy after total hip or knee arthroplasty. *Arch Phys Med Rehabil.* 2012;93(2):192-9.
41. Duivenvoorden T, Brouwer RW, Baan A, Bos PK, Reijman M, Bierma-Zeinstra SM, Verhaar JA. Comparison of Closing-Wedge and Opening-Wedge High Tibial Osteotomy for Medial Compartment Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Trial with a Six-Year Follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(17):1425-32.

