

Osteoartritte Nöropatik Ağrı **Neuropathic Pain in Osteoarthritis**

Nurhan Barutçu, Merih Özgen

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Osteoartrit, eklem hastalıkları ve tüm kronik hastalıklar arasında yaygın görülen bir hastalıktır. Diz osteoartriti, toplumda büyük bir popülasyonu etkileyerek disabiliteye neden olur. Ağrı osteoartritin ana semptomudur. Ağrının altta yatan mekanizmasını anlamak ve buna uygun şekilde tedavi programlarını oluşturmak klinisyenlerin hedefi olmalıdır. Yeni araştırmalar, osteoartrit ağrısının patofizyolojisi ile ilgili bilgilerimizi arttırmıştır. Lokal eklem inflamasyonu ve eklemdeki yapısal değişiklikler nosiseptif sürece etki eder. Osteoartrit ağrısında periferik mekanizmaların yanında santral mekanizmalar da bulunmaktadır. Osteoartrit ağrısının hastalığın ilerlemesiyle nosiseptif ağrıdan nöropatik ağrıya dönüştüğü çalışmalarda belirtilmektedir. Bu durum konvansiyonel tedaviye yanıtı güçleştirmektedir. Çeşitli konservatif ve girişimsel tedaviler olmasına rağmen osteoartrit ağrısının tedavisi yeterli değildir. Etkisiz ağrı yönetimi osteoartrite bağlı özürüllüğü artırmaktadır. Nöropatik ağrısı olan osteoartrit hastalarını ayrı bir alt grup olarak tanımak klinisyenlerin semptomların yönetiminde daha başarılı olmasını sağlayacaktır. Osteoartritte nöropatik komponent bulunduğuna dair kanıtların artması, osteoartrit ağrısının tedavisinde santral etkili ilaçlar kullanılmasına neden olmaktadır. Bu ilaçlar ağrı yönetimi konusunda faydalı olabilmektedir. Bu derlemenin amacı, osteoartritin kompleks olan ağrısının altında yatan patofizyolojik mekanizmaya açıklık getirmek ve yeni tedavi stratejileri geliştirmektir. Osteoartritte ağrı fenotipi klinik olarak doğru sınıflandırılırsa, ağrı yönetimi daha etkili hale gelebilir ve nöropatik ağrıyı hedefleyen tedavilerle osteoartrit ağrısı kontrol altına alınabilir. Bu derleme osteoartritte bulunan nöropatik ağrı mekanizmalarını, tanısını ve tedavisini içermektedir.

Anahtar Kelimeler: osteoartrit, nöropatik ağrı, ağrı

Barutçu N, Özgen M 2019. Osteoartritte Nöropatik Ağrı, *Osmangazi Tıp Dergisi*,41(2):196- 202, **Doi:** 10.20515/otd.445722

Abstract: Osteoarthritis is a common disease among joint diseases and all chronic diseases. Knee osteoarthritis affects a large population of the society and causes disability. Pain is the main symptom of osteoarthritis. Clinicians must aim to understand the underlying mechanisms of pain and to develop suitable treatment methods. Recent investigations have improved our knowledge of the pathophysiology of pain due to osteoarthritis. Local joint inflammation and structural changes in the joint affect the nociceptive process. Osteoarthritis pain includes central mechanisms in addition to peripheral mechanisms. Studies have reported that, type of pain due to osteoarthritis transforms from nociceptive into neuropathic type by the progression of disease. This makes the respond to conventional treatment to be harder. Although various conservative and interventional treatments are used, the management of osteoarthritis pain is stil contradictory. Ineffective pain management increases osteoarthritis-related disability. Determing the osteoarthritis patients with neuropathic pain as a spesific group, will help clinicians to succeed more in management of the symptoms. Increased evidence of neuropathic component in osteoarthritis leads to the use of centrally acting drugs in the treatment of osteoarthritis pain. These medicines can be beneficial for pain management. The purpose of this review is to clarify the underlying pathophysiological mechanism of complex pain of osteoarthritis and to develop new treatment strategies. If the pain phenotype of osteoarthritis is classified clinically in the correct way, pain management will be able to work more efficiently and osteoarthritis pain can be controlled with treatments targeting neuropathic pain. This review includes neuropathic pain mechanisms, diagnosis and treatment of the osteoarthritis.

Keywords: osteoarthritis, knee osteoarthritis, neuropathic pain, pain

Barutcu N, Ozgen M 2019. Neuropathic Pain in Osteoarthritis, *Osmangazi Journal of Medicine*,41(2):196-202, **Doi:** 10.20515/otd.445722

ORCID ID of the authors: N.B. 0000-0003-3434-8745; M.Ö. 0000-0002-8919-968X

1. Giriş

Osteoartrit(OA), tüm kronik hastalıklar ve eklem hastalıkları arasında en sık görülen hastalıktır ve disabiliteye neden olur (1,2). Eklem kıkırdağının ilerleyici yıkımı ile karakterize, genetik, metabolik, biyokimyasal ve biyomekanik faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkar (3). Erişkinlerin %33'ünde, yaşlıların ise %90'ında radyolojik olarak OA gösterilmiştir (1).

Ağrı osteoartritin ana semptomudur (2). Uluslararası Ağrı Teşkilatı kronik ağrıyı 'normal iyileşme zamanı üzerinde devam eden ağrı' olarak tanımlar (4). Kronik ağrı, nosiseptif (inflamatuvar) ve nöropatik olarak sınıflandırılır. Nosiseptif ağrı, romatoid artritte olduğu gibi kronik inflamasyon eşliğinde nosiseptörlerin stimüle olması ile meydana gelir. Nöropatik ağrı, sinir sisteminin hasarlanması veya disfonksiyonu ile meydana gelir. Nöropatik ağrıya sebep olan başlıca durumlar diyabet, lomber veya servikal radikülopati ve spinal kord hasarıdır (5). OA ağrısının hem nosiseptif hem de nöropatik mekanizmaları içeren karmaşık bir fenomen olduğu düşünülmektedir (2).

OA ile ilişkili ağrının özellikleri çeşitlidir. OA ağrısı genellikle, eklem ve periartiküler doku gibi somatik dokulardaki nosiseptörlerin aktivasyonu ile oluşan periferik mekanizmalı bir ağrı olarak kabul edilmektedir. Radyografik evre ve ağrı yoğunluğu arasında uyumsuzluk olması araştırmacıları farklı ağrı mekanizmaları araştırmaya itmiştir (6,7,8). Mevcut veriler, nöropatik ağrının karakteristik semptomlarının OA'lı bazı hastalar tarafından bildirildiğini ortaya çıkarmıştır (9). Literatürde OA ağrısına eşlik eden duyuusal anormalliklerin nöropatik bir neden ile açıklanabileceği belirtilmektedir (10). OA'da santral aracılı ağrı hipersensitivitesi olduğu kanıtlanmıştır. Bu ağrıya nöropatik ağrının da katkısı olduğu bildirilmiştir (11).

Periferik ve santral mekanizmalar

Periferik ve santral nörofizyolojik mekanizmalar OA ağrısına katkıda bulunmaktadır. Ağrı, inflamasyon süresince

(periferik sensitizasyon) oluşan derin somatik doku etkilenimi nedeniyle veya eklemdeki patolojik nöral sinyallerin santral sinir sistemi değişikliklerine neden olması ile (santral sensitizasyon) oluşabilmektedir (12). Periferik ve santral mekanizmalar farklı evrelerde kendisini göstermektedir. Periferik mekanizmalar daha çok erken evrede görülürken santral mekanizmalar daha çok geç evrede görülmektedir (2). Hayvan çalışmaları OA ağrısında periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir. Bu mekanizmalarda inflamatuvar sitokinler, nöropeptidler ve çeşitli kimyasal mediatörler rol oynamaktadır (13). Fare osteoartriti erken fazında dizde duyuusal sinirleri innerve eden inflamatuvar nöropeptidlerin düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (14,15,16). Subkondral kemik patolojileri osteoartrit ilerleyen fazında kemik hasarı ile nöropatiye neden olmaktadır. Farelerdeki osteoartrit geç fazında duyuusal sinir hasarını gösteren belirteçler kontrollerle karşılaştırıldığında artmıştır. Intraartiküler yapıları innerve eden periferik sinirlerde nöronal hasar belirteçlerinin upregülasyonu, cAMP'ye bağlı transkript faktörü olan ATF3 (Activating Transcription Factor 3) artışı ve spinal kord nöroimmün hücrelerinde morfolojik ve proliferatif değişiklikler olmaktadır (17). Bu bulgular OA'da nöronal hasar oluştuğunu ve erken inflamatuvar ağrıdan sonra nöropatik ağrıya geçiş olduğunu göstermektedir (13). MIA(monoiodoasetat) modelinde, dorsal kök gangliyonundaki nöronların bir kısmı (DRG nöronları, primer duyu nöronlarının hücre gövdeleri) nöronal hasarın bir göstergesi olan ve nöropatik ağrının gelişimini düşündüren ATF-3 immünreaktivitesine neden olmaktadır (14). DRG nöronlarında galanin ve nöropeptid Y'nin upregülasyonu, substance P ve CGRP (calcitonin gene related peptid) maddesinin downregülasyonu bulunması nöropatik ağrı için tipiktir (18). Ayrıca burada nöropatik komponenti düşündüren spinal mikroglial aktivasyon mevcuttur (15). NGF (Nörotrofik Growth Faktör) birçok yeni çalışmada hedef gösterilmektedir. Orita ve arkadaşları bir MIA modelinin ilk fazında artan TNF ve IL-6'ye

ilaveten NGF'nin geç fazda artmış olduğunu bulmuştur. NGF inflamatuvar hücrelerin salınımını uyarır (19). NGF, nosiseptörlerde yapısal ve fonksiyonel bütünlüğün gelişimi için gereklidir. NGF, TRPV (Transient receptor potential vanilloid) kanalları vasıtasıyla nöronal akımı artırır ve termik uyarılma eşiğini azaltır. NGF'ye uzun süreli maruz kalma TRPV 1, bradikinin reseptörleri ve purinerjik P2X reseptörlerinin ekspresyonunu artırmaktadır (15). Son zamanlarda, TRPV gibi nöropatik ağrıda rol oynayan reseptörler de eklemde bulunmuştur. TRPV birçok eklem yapısında bulunmaktadır ve inen inhibitör mekanizmanın hedefi olabileceği düşünülmektedir (2). Fare OA modelinde yapılan bir çalışmada farelere intraartikuler TRPV 1 antagonisti enjekte edilmiş ve farelerin ağrı durumunda azalma görülmüştür (20). Nöropatik bileşen lehine başka bir durum da, MIA sıçanlarının gabapentin duyarlılığıdır. Gabapentin, insanlardaki nöropati tedavisinde kullanılmaktadır (14). Bu çalışmalar diz osteoartritinde hem nöropatik hem de nosiseptif komponent olduğunu göstermektedir (21).

Santral sensitizasyon

Eklemde kaynaklanan patolojik nöronal uyarılar SSS' de santral sensitizasyon (SS) olarak adlandırılan kompleks değişikliklere neden olmaktadır. SS durumunda nosiseptif uyarı artar, hipereksitabilite olur. SS'nin spinal ve supraspinal mekanizmaları vardır (22). SS spontan elektrik çarpması tarzında ağrı, duyuşsal anormallikler gibi nöropatik ağrı semptomları, QST(quantitative sensory test) ile tanımlanabilen mekanik hiperaljezi, temporal sumasyon ve allodini ile ilişkili olabilir (23). SS ağrı alanını genişletir, ağrının süresini uzatır ve şiddetini artırır. OA'lı hastalar eklemde ötesinde yaygın ağrı ve tüm bacakta düşük basınç ağrı eşiği gibi SS belirtileri tanımlanmaktadır (22).

Eklem iltihabı sırasında, eklemde mekanik uyarımına artmış yanıtlardan oluşan bir hipereksitabilite durumu gelişir. Nöronlar, eklem çevresinde ve komşu bölgeye gelen uyarılara karşı artan tepkiler göstermeye başlarlar. Bu değişiklikler altında primer

hiperaljezi (hastalığın bulunduğu yerde) ve sekonder hiperaljezi (eklem bitişiğinde ve eklemde uzak alanlarda) yatar (24). Primer ve sekonder hiperaljezi santral sensitizasyonda yaygın olarak görülür. Santral sensitizasyonun diğer bir göstergesi yine nöropatik ağrının ortak bir özelliği olan hiperpatiadır (tekrarlayan stimülasyondaki artmış ağrı skoru) (15,25).

OA'daki önemli bir duyuşsal işaret de etkilenen eklemde yakınında, basınç ağrı eşiğindeki (BAE) değişikliktir. BAE'deki değişiklikler, gün gün ağrıdaki değişiklikler ve fonksiyonel disabilite derecesi ile koreledir (25,26). OA'lı hastaların en kapsamlı QST (kantitatif duyuşsal test) çalışması, katılımcıların % 34'ünde dizde BAE'nin (basınç ağrı eşiği) belirgin şekilde azaldığını göstermiştir (27). Diz OA'sı olan ve dizden uzaktaki çeşitli yerlerde BAE'leri düşük olan hastalar üzerine yapılan çalışmalar santral olana işaret etmektedir. OA ağrısının kontrolünden sonra BAE, sağlıklı gönüllülerdeki seviyeye dönmektedir (28). Basınca bağlı ağrı, lokalize inflamasyon bölgesinde hassaslaşan nosiseptörlerden kaynaklanabilir, ancak birçok araştırmacı santral sensitizasyonun da etkisini olduğunu ortaya atmıştır. Tekrarlayan basınç uyarıları (temporal sumasyon) ile oluşan ağrı, diz OA'lı hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha fazladır ve santral bir işarettir (25,29). Diz OA'sı olan kişilerin, kontrollere göre daha düşük ağrı eşiğine sahip olduğu, temporal sumasyonun arttığı gösterilmiştir (30).

OA'daki santral sensitizasyon kantitatif duyuşsal test (QST) ve fonksiyonel MRI ile de gösterilmiştir (31). Kronik OA ağrısında beyindeki aktive bölgeleri göstermeyi amaçlayan çalışmalarda OA ağrısının santral sensitizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25). Son yıllarda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları OA ağrısındaki santral mekanizmalar hakkındaki bilgilerimizi arttırmıştır (32). J.R. Hochman ve arkadaşlarının çalışmasına göre semptomatik diz OA hastalarının % 45'inde SS ile uyumlu bulgular vardır (23). Longitudinal ve çok merkezli bir çalışma olan MOST çalışmasında da daha şiddetli ve hastalık süresi uzun

olanlarda ağrı, santral sensitizasyon ile ilişkili bulunmuştur (33).

OA ağrısı ile ilgili genomik çalışmalar santral komponent olduğunu desteklemektedir. OA ağrı riskini artıran genlerin (GLT8D1, ASTN2, CHST11, TP63 ve MCF2L) hiçbiri, periferde sınırlı değildir. Tüm bu genlerin bir dereceye kadar merkezi sinir sistemi ekspresyonu vardır. Aksine daha çok periferde bulunan genlerin (TRPV1, SCN9A) OA hastalarında ağrı riskine katkıda bulunduğu ile ilgili kanıtlar daha azdır (34).

Osteoartritik eklemlerde santral sensitizasyon, merkezi ağrı gönderici nöronların modifikasyonuna yol açan kronik nosiseptör stimülasyonu veya etkilenen eklemlerde sinir hasarlanması gibi alternatif nöropatik ağrı mekanizmaları ile ortaya çıkmaktadır (23). Diz OA'sında yapılan bir çalışma, nöropatik ağrı için kullanılan PainDETECT skorunun ≥ 12 olduğu hastalarda, santral sensitizasyon belirtileri gösterme olasılığının skorun < 12 hastalara göre 6 kat daha yüksek olduğunu bulmuştur (23).

Tanı ve değerlendirme yöntemleri

Nöropatik ağrı, ağrı uzmanlarının yıllardır tanı ve tedavisinde zorlandığı karmaşık bir klinik durumdur (15). Nöropatik ağrı tanısı öykü, klinik olarak karakteristik semptomlar, somatosensöryel anormallikler, fizik muayene ve yardımcı bazı testler ile konulur (35,36,37).

Ağrının makul bir nöroanatomik dağılımının tanımlanması (periferik innervasyon bölgesine karşılık gelen bölge gibi) önemlidir. Klinisyen tarafından ağrının başlangıcı ile zamansal olarak uyumlu herhangi bir hastalık veya eski lezyon olup olmadığı bakılmalıdır. Klinisyenler, ağrının dağılımı ile uyumlu olan pozitif (artmış veya anormal duyu) ve negatif (azalmış duyu) nörolojik bulguların varlığını test etmelidir. Pozitif işaretler arasında mekanik ve termal allodini ve hiperaljezi, paroksizmal ağrı ve disestezi bulunur. 'Negatif' işaretler arasında uyuşma, vibrasyon duyusu kaybı ve iğne ucuyla uyarılan beyin potansiyeli bulunur. Bu semptomlar büyük ihtimalle duysal nöronların elektrofizyolojisindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır (10). Bununla birlikte,

derin somatik dokuları yönlendiren periferik sinirler etkilendiğinde, ilgili innervasyon bölgelerinin klinik olarak değerlendirilmesi neredeyse imkansızdır. Bir istisna, propriyosepsiyonun değerlendirilmesi olabilir (10). Birçok çalışma, diz OA'lı hastalarda eklem propriyosepsiyonunda bozukluğun (negatif bir nöroloji bulgusu) olduğunu göstermiştir (38,39). Diz OA'lı hastalarda ayrıca vibrasyon duyusu kaybı da vardır. Bu kayıp eklem aşırı yüklenmesinin (proprioseptif disfonksiyon) ve radyografik dejenerasyonun derecesi ile koreledir, ancak ağrı derecesi ile korele değildir. OA'da genellikle dokunma, iğne ve ısı duyusu değerlendirildiğinde %20-33 hastada hipoestezi görülür (27). Bununla birlikte, vibrasyon duyusunun ve dokunma duyusunun azalması alında veya ön kolda ortaya çıkabilir, bu da fonksiyon kaybının periferik sinir disfonksiyonunun bir belirtisinden ziyade merkeze bağlı bir etki olabileceğini düşündürmektedir (23,27,29,40,41).

FWR (fleksör çekme refleksi), spinal eksitabilitenin bir ölçümüdür ve kronik whiplash ve fibromyalji de dahil olmak üzere diğer kronik ağrı koşullarında duyarlılığı göstermek için kullanılmaktadır (12). OA dizine sahip insanlarda FWR eşliğinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu gösterilmiştir (42).

Nöropati, eklemlerdeki periferik sinir hasarıyla doğrudan OA diz ağrısına katkıda bulunabilir, ancak şu anda nosiseptif yollarda nöropatiyi belirleyen bir test yoktur. Birçok semptom nöropatik mekanizma olduğuna işaret edebilir ancak hala hangi soruların/anketin/değerlendirme yönteminin en doğru olduğu belirsizdir (32).

Pain DETECT ve LANSS gibi anketlerle OA'daki nöropatik komponent araştırılabilir (32). Pain DETECT, çeşitli kronik ağrı koşullarında nöropatik ağrı tanısı için geniş çapta onaylanmış bir hasta anketidir (43). Pain detect mevcut ölçüm yöntemleri arasına OA'da kullanıma daha uygundur. Fizik muayeneyi içermez. Bununla birlikte PainDETECT ağrı ölçmek için bazı temel ilkeleri karşılamamaktadır. Soruların bölgeye özgü olmaması, anketin biçimi (kalabalık

düzen küçük yazı), yaşlı hastalar tarafından zor algılanabilir. Belirti süresi de bu ankette açık değildir (35).

PainDETECT kullanan çalışmalar, OA'lı hastalarda nöropatik ağrının % 5-50 prevalansı olduğunu bulmuştur. Bu tahminlerin geniş aralığı, OA'lı hastalarda karşılaşılan büyük heterojenliği ve aynı zamanda toplumda ve klinik ortamda yapılan çalışmalar arasındaki farklılıkları yansıtmaktadır (10). Yapılan çalışmalar, anketlerin OA hastalarında bulunan nöropatik ağrı fenotipinin belirlenmesinde ve dolayısıyla ağrı tedavisinin seçiminde klinisyenlere ve araştırmacılara yardımcı olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (23).

Komorbid ağrılı durumlar, psikolojik faktörler ve subklinik nöropatiler OA ağrısını etkilemektedir. Bu faktörler standart OA değerlendirmesinde nöropatik ağrının göz ardı edilmesine neden olmaktadır (35). Diz OA'sında santral sensitizasyona ve nöropatik ağrıya psikolojik faktörler katkıda bulunmaktadır (44,45,46). Psikolojik faktörler nöromatriks (talamus korteks ve limbik sistem) aktivitesini çeşitli yollarla etkileyip OA'da ağrı algısını değiştirmektedir (46). Depresyon, azalan serotoninin inen inhibitör ağrı yolağına etkisi nedeniyle nöropatik ağrı ortaya çıkmasına neden olmaktadır (35,47). OA ağrısında bulunan nöropatik komponent ağrı yoğunluğunun artmasından ve yaşam kalitesinin azalmasından da sorumlu tutulmaktadır (32).

Tedavi

Nöropatik komponenti olan OA'lı hastalara farmakolojik ve nonfarmakolojik tedaviler birlikte uygulanmalıdır. Nöropatik ağrı tedavisinde fizik tedavi modalitelerinden TENS (transkutanöz elektriksel sinir

stimülasyonu), diadinami ve galvani gibi alçak frekanslı akımlar, akupunktur, manyetik alan tedavisi ve biofeedback kullanılabilir. Masaj ve egzersizler tedaviye yardımcı olabilir (48).

Nöropatik ağrılı hastaları yönetmek zordur. Ağrının şiddetini artırması, disabilite, anksiyete depresyon ve yaşam kalitesini azaltması açısından hastada nöropatik ağrı varlığının bilinmesi hedefe yönelik tedavi açısından önemlidir (11). Çalışmalar sonucunda birinci basamak tedavi belli antidepresanlar (TAD ve NSRI), kalsiyum kanal ligandları (gabapentin ve pregabalin) ve topikal anestezikleri (lidokain) kapsamaktadır (49). Trisiklik antidepresanlar ve pregabalin gibi ilaçlar eşlik eden depresyon veya kötü uykunun tedavisine katkı sağlayabilir ve santral sensitizasyonun OA ağrısına katkısını azaltabilir (23).

OA ağrısı sırasında tüm nosiseptif sistem duyarlılığında artış görülmektedir. Opioidler merkezi nosiseptif işlemi bastırır, ancak genellikle OA ağrısının tedavisinde kullanılmamaktadır (22). Nöropatik ağrı NSAİİ'ler gibi analjezikler ile kontrol altına alınmamaktadır (10). Ancak NSAİ ilaçların da santral hedefleri olabilir. Özellikle, selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin sadece periferde değil, aynı zamanda omurilikte de etkili olduğu gösterilmiştir (50). OA'daki heterojen ağrı mekanizmaları önerilen ağrı tedavilerine değişken yanıtları açıklamaktadır (23).

OA'de ağrı fenotipinin klinik olarak doğru sınıflandırılması, ağrı yönetimini daha iyi hale getirebilir ve nöropatik ağrıyı hedefleyen tedavilerle OA ağrısı kontrol altına alınabilir (23,35).

KAYNAKLAR

1. Gümüş K, Ünsal A. Osteoartritli bireylerin Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Turk Osteoporoz Dergisi. 2014; 20(3):117-24.
2. Perrot, S. Osteoarthritis pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015;29(1): 90-97.
3. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011;23(5):471-8.

4. Altan L, Kasapoğlu Aksoy M. Kronik Ağrı Tanımı ve Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics* 2017;10(3):229-33.
5. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ. Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 2004;21(9):976-82.
6. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, Hussain S, Park RJ, Haque UJ et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis & Rheum.* 2013;65(2): 363-72.
7. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:116.
8. Dieppe, PA. Relationship between symptoms and structural change in osteoarthritis: what are the important targets for therapy?. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1147-1149.
9. Moreton BJ, Tew V, das Nair R, Wheeler M, Walsh DA, Lincoln NB. Pain phenotype in patients with knee osteoarthritis: Classification and measurement properties of painDETECT and self-report leads assessment of neuropathic symptoms and signs scale in a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(4):519-28
10. Thakur M, Dickenson AH, Baron R. Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(6): 374.
11. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47 (1): 1-8.
12. Fingleton C, Smart K, Moloney N, Fullen BM, Doody C. Pain sensitization in people with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(7):1043-56.
13. Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21(9):1308-15.
14. Ivanavicius SP, Ball AD, Heapy CG, Westwood FR, Murray F, Read SJ. Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain* 2007;128(3):272-82.
15. Dimitroulas T, Duarte RV, Behura A, Kitas GD, Raphael JH. Neuropathic pain in osteoarthritis: a review of pathophysiological mechanisms and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):145-54.
16. Ochiai N, Ohtori S, Sasho T, et al. Extracorporeal shock wave therapy improves motor dysfunction and pain originating from knee osteoarthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:1093-6. .
17. Thakur M, Rahman W, Hobbs C, Dickenson AH, Bennett DLH. Characterisation of a peripheral neuropathic component of the rat monoiodoacetate model of osteoarthritis. *PLoS one* 7.3 (2012): e33730.
18. Im HJ, Kim JS, Li X, Kotwal N, Sumner DR, van Wijnen AJ. et al. Alteration of sensory neurons and spinal response to an experimental osteoarthritis pain model. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):2995-3005.
19. Orita S, Ishikawa T, Miyagi M, Ochiai N, Inoue G, Eguchi Y. et al. Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:134
20. Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, Sagar DR, Turner J, Burston JJ et al. Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 2015;74:252–59. .
21. Ohtori S, Inoue G, Orita S, Takaso M, Eguchi Y, Ochiai N, et al. Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis. *Yonsei Med J.* 2013 ;54(5):1253-8.
22. Schaible HG. Mechanisms of chronic pain in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2012 ;14(6):549-56.
23. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, Gagliese L, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 ;21(9):1236-42.
24. Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, Boettger MK, Vanegas H, Natura G. et al. Joint pain. *Exp Brain Res.* 2009;196:153–162.
25. Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH. et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain.* 2010 Jun;149(3):573-81.
26. Imamura M, Imamura ST, Kaziyama HH, Targino RA, Hsing WT, de Souza LP et al. Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis. *Arthritis Rheum.* 2008 Oct 15;59(10) : 1424-31 : s.n.
27. Wylde V, Palmer S, Learmonth ID, Dieppe P. Somatosensory abnormalities in knee OA. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Mar;51(3):535-43.
28. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum.* 2012 Sep;64(9):2907-16 : s.n.

29. Harden RN, Wallach G, Gagnon CM, Zereshki A, Mukai A, Saracoglu M, et al. The osteoarthritis knee model: psychophysical characteristics and putative outcomes. *J Pain*. 2013 Mar;14(3):281-9.
30. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008 Apr 29;70(18):1630-5.
31. Gwilym SE, Keltner JR, Warnaby CE, Carr AJ, Chizh B, Chesse et al. Psychophysical and functional imaging evidence supporting the presence of central sensitization in a cohort of osteoarthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1226-34.
32. Trouvin AP, Perrot S. Pain in osteoarthritis. Implications for optimal management. *Joint Bone Spine*. 2018 Jul;85(4):429-34.
33. Neogi T, Niu J, Arendt-Nielsen L, Scholz J, Frey-Law L, Woolf C. et al. Central sensitization in knee OA: preliminary results from the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18 (2):34.
34. Thakur M, Dawes JM, McMahon SB. Genomics of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013 Sep;21(9):1374-82.
35. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA. Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 Jun;19(6):647-54.
36. Cruccu, G., et al. "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009." *European journal of neurology* 17.8 (2010): 1010-1018.
37. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006 Aug 1;175(3):265-75.
38. Hurley MV, Scott DL, Rees J, Newham DJ. Sensorimotor changes and functional performance in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997 Nov;56(11):641-8.
39. Sharma L, Pai YC, Holtkamp K, Rymer WZ. Is knee joint proprioception worse in the arthritic knee versus the unaffected knee in unilateral knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1997 Aug;40(8):1518-25. : s.n.
40. Shakoob N, Lee KJ, Fogg LF, Wimmer MA, Foucher KC, Mikolaitis RA, et al. The relationship of vibratory perception to dynamic joint loading, radiographic severity, and pain in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):181-6.
41. Hendiani JA, Westlund KN, Lawand N, Goel N, Lisse J, McNearney T. Mechanical sensation and pain thresholds in patients with chronic arthropathies. *J Pain*. 2003 May;4(4):203-11.
42. Courtney CA, Lewek MD, Witte PO, Chmell SJ, Hornby TG. Heightened flexor withdrawal responses in subjects with knee osteoarthritis. *J Pain*. 2009 Dec;10(12):1242-9.
43. Roubille C, Raynauld JP, Abram F, Paiement P, Dorais M, Delorme P. et al. The presence of meniscal lesions is a strong predictor of neuropathic pain in symptomatic knee osteoarthritis: a cross-sectional pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(6): 507. : s.n.
44. Kidd BL, Langford RM, Wodehouse T. Arthritis and pain. Current approaches in the treatment of arthritic pain. *Arthritis Res Ther*. 2007; 9(3): 214.
45. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999 Aug; 6:121-6.
46. Bradley LA, McKendree-Smith NL. Central nervous system mechanisms of pain in fibromyalgia and other musculoskeletal disorders: behavioral and psychologic treatment approaches. *Curr Opin Rheumatol*. 2002 Jan;14(1):45-51.
47. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992 Jan;19(1):104-9.
48. Altay Z. Physical Therapy Methods in Neuropathic Pain. *J PM&R-Special Topics* 2012;5(1):77-9.
49. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007 Dec 5;132(3):237-51.
50. Telleria-Diaz A, Schmidt M, Kreuzsch S, Neubert AK, Schache F, Vazquez E, et al. Spinal antinociceptive effects of cyclooxygenase inhibition during inflammation: Involvement of prostaglandins and endocannabinoids. *Pain*. 2010 Jan;148(1):26-35.