

Osteoartritte ağrı nedenleri

Gülseren Akyüz*, Elif Bulak**

SUMMARY

Osteoarthritis and pain

Osteoarthritis (OA) is one of the most common health problems in the aging world. Pain and stiffness are the most prominent symptoms. Despite there are numerous risk factors that to be considered as responsible, the exact pathophysiology remains uncertain. According to this enigma, there isn't any single mechanism that explains emerge of pain in OA. Pain experienced in osteoarthritic joint may not always be caused by local pathology; there are also neurologic, neuromuscular and psychosocial influences. Understanding more about the pain mechanism might help us to develop better treatment options.

Key words: Osteoarthritis, pain, etiology, pathophysiology

ÖZET

Osteoartrit (OA), yaşlanan dünya nüfusunun önde gelen sağlık sorunlarından biridir. Eklemlerde ağrı ve tutukluk en belirgin semptomlardır. OA'nın etyolojisinde birçok risk faktöründen söz edilse de patofizyolojik süreç tam bilinmemekte; dolayısı ile OA'nın majör semptomu olan ağrıyı açıklamak için tek bir mekanizmadan bahsedilememektedir. Lokal faktörlerin yanısıra nörolojik, nöromusküler ve psikososyal faktörlerin önemli katkısı vardır. OA'da ağrı patogenezinin anlaşılması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine basamak olacaktır.

Anahtar kelimeler: Osteoartrit, ağrı, etiyoloji, patofizyoloji

(*) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Prof. Dr.

(**) Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Dr.

Başvuru adresi:

Prof. Dr. Gülseren Akyüz, Marmara Üniversitesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Tıbbiye Cad., Haydarpaşa, 34668, İstanbul
Tel: (0 216) 326 34 43 Faks: (0 216) 326 34 44

(*) Marmara University Faculty of Medicine, Dept. Of Physical Medicine and Rehabilitation, Prof., MD.

(**) Marmara University Faculty of Medicine, Dept. Of Physical Medicine and Rehabilitation, MD.

Correspondence to:

Gülseren Akyüz, Marmara University, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Tıbbiye Cad., Haydarpaşa, 34668, İstanbul, TURKEY
Tel: (+90 216) 326 34 43 Fax: (+90 216) 326 34 44

Giriş

Patolojik olarak osteoartrit (OA), sinovyal eklemlerde fokal hiyalin kıkırdak kaybı, buna ek olarak subkondral ve marjinal yeni kemik oluşumu ile birlikte giden hastalığı olarak tanımlanabilir. OA'nın etyolojisinde majör faktörler yaş, eklem lokalizasyonu, obezite, genetik yatkınlık, eklem açısız bozuklukları, travma ve cinsiyettir. OA gelişiminde birçok risk faktöründen söz edilse de patofizyolojik süreç tam bilinmemektedir.

OA'nın en belirgin semptomları ağrı ve eklemlerde tutukluktur. Ağrı OA'da en sık rastlanan semptom olsa da ciddi radyolojik değişikliklere sahip hastaların %40'ında semptom yoktur (Davis ve ark. 1992). OA'da ağrının gelişimine neyin sebep olduğu henüz netlik kazanmamıştır. Çünkü OA esas olarak eklem kıkırdığını etkileyen bir hastalık olmasına karşın kıkırdak ağrı duyusunu iletecek sinir ağrıdan yoksundur.; dolayısı ile OA'nın majör semptomu olan ağrıyı açıklamak için tek bir mekanizmadan bahsedilememektedir.

Çoğu kronik ağrıda olduğu gibi OA'ya bağlı ağrı da ağrı mekanizmaları birarada veya iç içe geçmiş halde bulunur. Eklemlerdeki dejeneratif değişikliklere (kıkırdak yıkımı ve buna bağlı olarak gelişen eklem aralığı daralması, kemik hasarı ve sinovyal inflamasyon) bağlı olarak nosiseptif ağrı oluşur. Nöral foramenin de dâhil olduğu osteoartritlik tutulumda mekanik irritasyon ve /veya salgılanan sitokinlerle irrite olan sinir kökleri nöropatik ağrıya neden olur. Sekonder inflamasyonda enflamatuar ağrı ve kişinin psikişik durumu, daha önce yaşanan ağrı deneyimlerine bağlı olarak psikojenik ağrı da olaya eklenir.

OA'da ağrının kaynakları hastalığın patofizyolojisindeki bilinmezliklere paralel olarak tam aydınlatılmamıştır. OA'da ağrının mekanizmalarının bilinmesi yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesine olanak sağlayacaktır.

Ağrı her zaman OA'nın o eklemlerde yarattığı lokal patolojiden kaynaklanmaktadır. Bazen ağrıya daha proksimalde ki bir patolojinin yansması da eklenir. Mesela kalça eklemindeki OA ağrısı diz eklemine yansiyarak buradaki ağrıya eklenebilir. Bunun yanında OA'ya sekonder periartiküler patolojiler de ağrı kaynağı olabilir. Örneğin pes anserin bursiti sıklıkla diz OA'sı olan hastalarda ağrıya katılabilir. Bu nedenle OA'da ağrının patofizyolojisi incelenirken bu ayırım da göz önünde bulundurulmalıdır.

Osteoartrit Ağrısında Lokal Mekanizmalar

OA, eklem kıkırdığında yıkım ve subkondral kemikte değişikliklerle karakterize bir iskelet sistemi hastalığıdır. OA'da metalloproteinazlar gibi dejeneratif enzimler eklem kıkırdığını yıkarak matriks yapısını değiştirir. Bu hastalıkta kondrosit aktivitesi ve osteofit yapımı da artar. Sinovyumda ödem ve enflamasyon gelişir ve eklem içerisindeki interstiyel sıvı artarak eklem içi ve eklem dışı yapılara basınç uygular. Bu enflamasyon direkt olarak sinovyal nosiseptörleri ya da kapsül içi basınç artışına neden olarak buradaki mekanoreseptörleri uyarır. Bu durum nosiseptif ağrı mekanizması ile ağrıya yol açar.

Enflamasyonun kardinal belirtileri ağrı, ısı artışı, kızarıklık, şişlik ve fonksiyon kaybı olsa da bu belirtilerin çoğunun OA'da görülmesi tipik değildir. OA'daki ağrı muhtemelen kıkırdakta meydana gelen enflamatuar mediyatörlere bağlıdır ve bu durum sessiz enflamasyon olarak adlandırılır. Akut enflamasyon ağrı eşiklerini düşürerek eklemlerdeki nosiseptörleri sensitize etmenin yanı sıra her bir nosiseptörün algıladığı alanın artmasına da sebep olur.(Schaible ve ark. 1985, Andrew ve ark. 1999). Anormal fenotipteki kondrositler IL-1 ve prostaglandinler gibi enflamatuar mediyatörlerin salınımını uyarır (de Brum-Fernandes ve ark. 1996). Ağrılı uyarının etkisi ile siklooksijenaz COX-2 yapımı periferde ve spinal kortta artar. Prostaglandinler sinovyumda açığa çıkar ve periferik nosiseptörleri sensitize eder. Bu da ağrıya karşı o bölgede lokal hipersensitiviteye yol açar. Özellikle Prostaglandin E2 (PGE2) enflamasyona neden olur. Bu nedenle prostaglandinler OA tedavisinin geliştirilmesinde gündemdeki yerini korumaktadır.

Prostaglandinlerin kıkırdak üzerindeki etkileri hakkında ise çok az şey bilinmektedir. PGE2'nin kıkırdakta metalloproteinaz salınımını artırdığı, interlökin 1'in bazı etkilerini düzenlediği gösterilmiştir. Ayrıca PGE2 seviyesi yükseldikçe proteoglikan sentezi azalmaktadır.

OA'da sinovyal enflamasyonun varlığı bilinmektedir. Erken dönemde meydana gelen kıkırdak yıkımı sonucu eklem sıvısı içine salınan kıkırdak artıkları ve sülfatlanmış polisakkaritler eklemlerde hem direkt enflamatuar rol oynarlar hem de proenflamatuar sitokinlerin salınımını aktiflerler. Çalışmalar eklem enflamasyonunun ağrı patogenezinde rol aldığını göstermektedir. Enflamasyona ek olarak eklem effüzyonları ve popliteal kistler görülebilir. Effüzyon ve sinovyal kalınlaşma diz ağrısı olanlarda daha sık görülür. Sinovyal kalın-

laşmanın diz ağrısı şiddeti ile ilişkisi kanıtlanmıştır (Hill ve ark. 2001). Ağrılı diz OA'sı olan hastalarda sinovite bağlı artmış damarlanma olduğu sinigrafik olarak da gözlenmiştir (McCrae ve ark. 1992). Eklem içi sıvı basıncı daha yüksek olan hastalarda ağrı skorları da daha yüksek bulunmuştur (Goddard ve ark. 1988).

Her ne kadar kıkırdak ağrı duyusunu iletecek nöral yapıdan yoksun olsa da periost, subkondral kemik ve kemik iliği zengin bir duyuşal sinir ağına sahiptir. Dolayısıyla bu yapılardaki harabiyet de OA ağrısının potansiyel nedenlerinden birini oluşturur (Dougados ve ark. 2001).

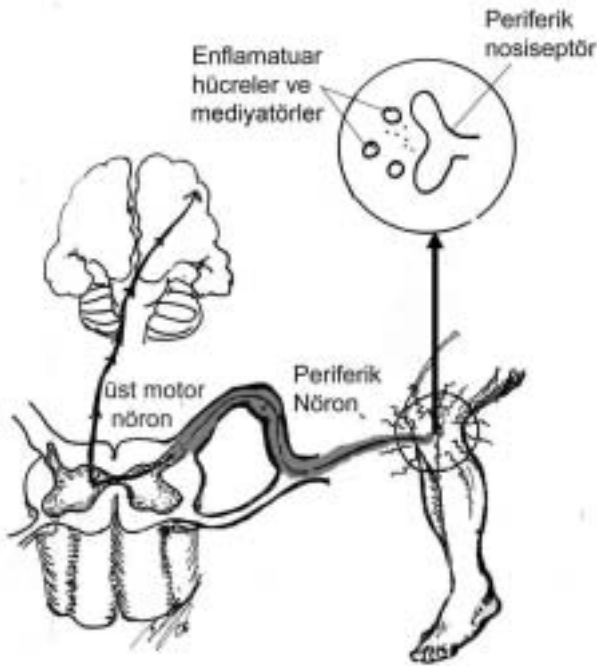
Bozulan venöz drenaja bağlı kemik içi basıncın artışı OA ağrısı ile ilişkilendirilmiştir (Simkin 2004). Osteoartritik kemikteki bu basınç artışı osteotomi gibi cerrahi prosedürlerin erken dönemde görülen olumlu etkilerinin muhtemel sebebidir. Ön diz ağrısı olan hastalarla yapılan bir çalışmada patellar kemik içi basıncın bu hastalarda arttığı ve cerrahi olarak patellaya açılan deliklerin semptomları gidermede yararlı olduğu gözlenmiştir (Glotzer 1993). Kemik içi basınç artışı ile birlikte giden venöz staz ve rölatif hipoksi kemikte yeniden şekillenme (remodeling)'yi ve skleroz gelişimini uyarır. Aynı zamanda osteositler üzerine de direkt etki ederek bunların fenotipik değişikliklerine ve nekrozuna neden olur. OA'lı eklemdaki osteositlerin salgıladığı IGF-1 ve plasminojen aktive edici faktör de normal eklemlerdekinden çok daha fazladır.

Ağrısı olan hastalarda olmayanlara oranla manyetik rezonans görüntülemeye daha sık kemik iliği lezyonlarına rastlanmaktadır. Büyük lezyonlar özellikle ağrısı olanlarda daha fazla görülmektedir. Kemik lezyonlarının sayısı ve büyüklüğü ile ağrı şiddeti arasında tam olarak bir ilişki kurulamamıştır (Felson ve ark. 2001).

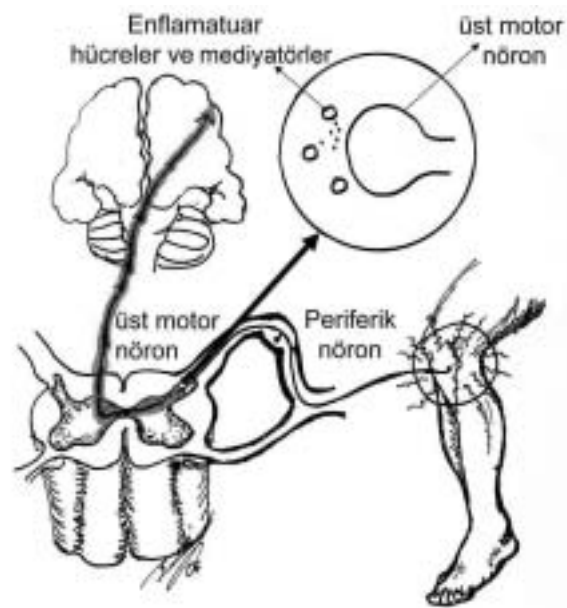
Nörolojik Yanıtların Osteoartrit Ağrısına Katkıları

Periferik dokuda hasar veya enflamatuvar bir reaksiyon meydana geldiği zaman hasarlanmış ve enflame olmuş hücrelerden bradikinin, histamin, prostaglandinler, laktik asit, P maddesi ve kalsitonin gen ilişkili peptid gibi enflamatuvar mediyatörler eklem içine salınır. Bu mediyatörler nosiseptörlerdeki uyarılma eşliğini düşürerek bu reseptörleri ağrıya daha da duyarlı hale getirir. Aynı zamanda bu mediyatörler kendi salınımlarını da uyararak bir kısır döngüye yol açar. Bu aktivite komşu nöronları da etkileyerek çevre dokunun da ağrılı uyarana duyarlılığını artırır. Bu olaya periferik sensitizasyon denir (Şekil 1).

Periferik sensitizasyon gibi dorsal boynuzdaki santral nosiseptif transmisyon da sensitize olabilir. Periferik nosiseptörlerden gelen uyarı arttıkça spinal korda ağrı transmisyonunu yapan hücreler tekrar düzenlenir. Böylece sinaptik uyarılabilirlik artarken ateşlenme eşığı düşer. Bunun sonucunda ağrılı uyarana yanıt abartılı hale gelir (hiperaljezi),



Şekil 1. Periferik sensitizasyon



Şekil 2. Santral sensitizasyon

normalde ağrılı olmayan uyarılar ağrı olarak algılanır (allodini), sensitivite çoğalır. Böylece ağrı orijinal doku hasarının yarattığı ağrının çok daha ötesinde algılanmaya başlar. Bu duruma santral sensitizasyon denir (Şekil 2).

Klinikte ağrının OA'nın görüldüğü eklemde uzak alanlara yansıdığı gözlenmesi ve normal dokularda artmış hassasiyetin ortaya çıkması nosiseptif uyarının santral modülasyona uğraması ile OA semptomlarına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada lokal anestetiklerin semptomatik bir dize enjeksiyon sonrasında diğer dizde de semptomatik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (Creamer ve ark. 1996). Pek çok çalışma semptomatik OA'da nosiseptif aktiviteyi incelemiş ve bazı sonuçlara varmıştır. Doku hasarı ve ağrı nosiseptif sistemin karakterini değiştirebilir. Farrell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başparmağında persistan metakarpal ağrısı olan bireylerde metakarp bölgesinde ve ön kolda termal ve mekanik ağrı eşikleri ölçülmüş ve metakarp bölgesinde bu eşik çok daha düşük olduğu görülmüştür. Kronik ağrı ve hiperaljezi ilişkisi çeşitli deneysel ağrı serilerinde ve bazı klinik durumlarda gösterilmişse de OA ağrısı ve hiperaljezi ilişkisi ilk kez bu çalışmada gösterilmiştir (Farrell ve ark. 2000).

Semptomatik OA'da aynı zamanda kaslarda da hiperaljezi görülür. Bu konuda yapılan bir çalışmada diz OA'sı bulunan hastaların tibiyalis anterior kası içine uygulanan hipertonic salin enjeksiyonundan sonra OA'sı olmayanlara yapılan enjeksiyona oranla çok daha fazla ve uzun süreli ağrı çektikleri gözlenmiştir (Bajaj ve ark. 2001). Araştırmacılar, kaslardaki görülen bu hiperaljeziyi ağrılı OA'nın neden olduğu santral sensitizasyona bağlamışlardır.

Kalça OA'sı olan hastalarda ağrı şiddetinin radyolojik değişikliklerle ve sinovitin histolojik bulgularıyla paralellik göstermemesi araştırmacıların dikkatini sinir sistemindeki plastisiteye özellikle de santral sensitizasyon ve endojen ağrı inhibisyon mekanizmaları üzerine yoğunlaştırmıştır. Endojen inhibitör mekanizmalar hakkında yapılan bir çalışmada kalça artroplastisine aday hastalarda operasyon öncesi ağrı duyusunun modülasyonu kontrol grubuna göre düşük bulunmuş operasyon sonrası ise belirgin düzelme saptanmıştır; bu durum inhibitör mekanizmaların osteoartrit hastalarda disfonksiyonuna bağlanmıştır (Kosek 2000). Bu bilgilerle uyumlu olarak tek taraflı ağrılı kalça OA'sına sahip hastaların basınç duyusu eşiklerinin hem et-

kilenen hem de etkilenmeyen tarafta daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar bize periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının OA ağrısında ki önemini vurgulamaktadır.

Osteoartrit Ağrısında Nöromusküler Yanıtların Önemi

Derin duyu üç şekilde algılanır: eklem mekanoreseptörleri, kas içcikleri ve derideki dokunma ve basınç reseptörleri. OA'da hasarlanan dokularla birlikte bu yapılar da hasar görür ve propriyosepsiyon bilgisi algılanamaz. Alt ekstremitede OA'sı olan hastaların kuadriseps kas güçlerinin azaldığı, propriyosepsiyon ve dengelerinin bozulduğu ve düşmeye eğilimlerinin arttığı bilinmektedir (Saari ve ark. 2006). Diz ağrısı olan hastalarda yapılan bir çalışma dizde ağrı varlığının kuadriseps kas gücü ve statik postural salınım ile ters orantılı olduğu ancak bu ters orantının ağrı olmaksızın sadece radyolojik OA'sı olanlarda mevcut olmadığı gösterilmiştir (Hall ve ark. 2006). Hassan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise OA'ya bağlı diz ağrılarının azaltılması ile birlikte hastaların kuadriseps kaslarında maksimum istemli kasının arttığı gözlenmiştir; ancak aynı düzelmenin postürsal salınım ve propriyosepsiyonda olmadığı belirtilmiştir. Diz OA'sı olan hastalarda elastik bandaj kullanımının propriyosepsiyon bozukluğunu gidererek diz ağrısını azaltmada etkili olduğu bilinmektedir (Hassan ve ark. 2002a, b). Toplam 600 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise kuadriseps kas gücü ile ağrı arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (O'Reilly ve ark. 1998, Brandt ve ark. 2000).

Osteoartrit Ağrısı ve Psikososyal Durum

Psikososyal faktörler OA'da ağrının algılanmasını ve dışavurumunu etkiler. Demografik faktörler (yaş, cinsiyet, ırk, etnik köken) ve sosyal faktörler (sosyoekonomik düzey, eğitim, toplumla iletişim) ağrının algılanmasında ve fonksiyonel dizabiledede fark yaratır. (Thumboo ve ark. 2002, Dominick ve ark. 2004). Ters yönde artan hastalık aktivitesi kişide anksiyete ve depresyona neden olarak psikolojik durumunu değiştirebilir. Bu durumda ağrı algısı artar ve süreç bir kısır döngüye girebilir. Mevsim değişiklikleri ile hastaların ağrı şiddetleri arasında saptanan ilişkide yine psikolojik faktörler arasında sayılabilir. Yapılan bir çalışmada kış aylarında hastaların ağrı şikayetlerinde belirgin artış

olduğu tespit edilmiş ancak ölçülen ağrı düzeyleri diğer aylardan farklı olmadığını göstermektedir (Hawley 2001). Ağrı algısının psikososyal durumu bu kadar içiçe olması kullandığımız ağrı skalalarına da yansımıştır. Bunların pek çoğu yaş, cinsiyet, ırk, eğitim, depresyon gibi değişkenleri de sorgular. Golightly ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 202 Afrika kökenli ve beyaz Amerikalı OA hastasının semptom şiddeti, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) ile sorgulanmıştır. Afrika kökenli OA hastaları beyaz ırktan olan hastalarla karşılaştırıldığında, Afrika kökenli hastalarda WOMAC skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Golightly ve ark. 2005). Ancak bunun tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. Ang ve arkadaşlarının çalışmasında Afrika kökenli Amerikalılarla beyaz Amerikalılar arasında ağrı şiddeti açısından fark bulunmamıştır (Ang ve ark. 2003).

Sonuç olarak; OA'da kompleks bir ağrı mekanizması vardır. Yeni ağrı tedavisi yaklaşımlarında ise tüm bu mekanizmaların göz önünde bulundurulması gerekir. OA tedavisinde ağrıya yaklaşım genel tedavi prensipleri ile uyumlu bir şekilde olmalı, ancak ağrıyla mücadelede rehabilitasyonun ağırlıklı yeri olacağı da unutulmamalıdır.

Kaynaklar

Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2649-2656.

Ang DC, Ibrahim SA, Burant CJ, Kwok CK. Is there a difference in the perception of symptoms between african americans and whites with osteoarthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(6): 1305-1310.

Bajaj P, Bajaj P, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Osteoarthritis and its association with muscle hyperalgesia: an experimental controlled study. *Pain* 2001; 93(2): 107-114.

Brandt KD, Heilman DK, Slemenda C, Katz BP, Mazucca S, Braunstein EM, Byrd D. A comparison of lower extremity muscle strength, obesity and depression scores in elderly subjects with knee pain with and without radiographic evidence of knee. *J Rheumatol* 2000; 27 (8): 1937-1946.

de Brum-Fernandes AJ, Morisset S, Bakily G, Patry C. Characterization of the PGE2 receptor subtype in bovine chondrocytes in culture. *Br J Dermatol* 1996; 118: 1597-1604.

Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol* 1996; 23 (6): 1031-1036.

Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Barclay JD, Segal MR. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1943-1949.

Dominick KL, Baker TA. Racial and ethnic differences in osteoarthritis: prevalence, outcomes, and medical care. *Ethn Dis* 2004; 14 (4): 558-566.

Dougados M. The role of anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: a European viewpoint. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19 (6 Suppl 25): s9-14.

Farrell MJ, Gibson SJ, McMeeken JM, Helme RD. Increased movement pain in osteoarthritis of the hands is associated with A beta-mediated cutaneous mechanical sensitivity. *J Pain* 2000; 1 (3): 229-242.

Felson DT, Chaisson CE, Hill CL. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001; 134 (7): 541-549.

Glutzer W. Measuring intraosseous pressure and osseous venography of the patella in anterior knee pain. *Ullfallchirurg* 1993; 96 (5): 271-281.

Goddard NJ, Gosling PT. Intra-articular fluid pressure and pain in osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1988; 70 (1): 52-55.

Golightly YM, Dominick KL. Racial variations in self reported osteoarthritis symptom severity among veterans. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17 (4): 264-269.

Hall MC, Mockett SP, Doherty M. Relative impact of radiographic osteoarthritis and pain on quadriceps strength, proprioception, static postural sway and lower limb function. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (7): 865-870.

Hassan BS, Doherty SA. Effect of pain reduction on postural sway, proprioception, and quadriceps strength in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (5): 422-428.

Hassan BS, Mockett S. Influence of elastic bandage on knee pain, proprioception, and postural sway in subjects with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (1): 24-28.

Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1424 patients. *J Rheumatol* 2001; 28 (8): 1900-1909.

Hill CL, Gale DG, Chaisson CE, Skinner K, Kazis L, Gale ME, Felson DT. Knee effusions, popliteal cysts and synovial thickening: Association with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1330-1337.

Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain* 2000; 88 (1): 69-78.

McCrae F, Shouls J, Dieppe P, Watt I. Scintigraphic assessment of osteoarthritis of the knee joint. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 938-942.

O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998; 57 (10): 588-594.

Saari P, Heikkinen E, Sakari-Rantala R, Rantanen T. Fall-related injuries among initially 75 and 80 year old people during a 10-year follow-up. *Arch Gerontol Geriatr* 2006 (Epub ahead of print).

Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiology* 1985; 54: 1109-1122.

Simkin PA. Bone pain and pressure in osteoarthritic joints. *Novartis Found Symp* 2004 260: 179-186.

Thumboo J, Chew LH, Lewin-Koh SC. Socioeconomic and psychosocial factors influence pain or physical function in Asian patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (11): 1017-1020.