



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı**

**TRAVMATİK AYAK BİLEĞİ MODELİ UYGULANAN SIÇANLARDA
POST-TRAVMATİK ARTRİT OLUŞUMUNDA SİSTEMİK
METİLSÜLFONİLMETANIN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Koray Akpınar

Ankara,2023



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Ortopedi ve Travmatoloji
Anabilim Dalı

TRAVMATİK AYAK BİLEĞİ MODELİ UYGULANAN SIÇANLARDA
POST-TRAVMATİK ARTRİT OLUŞUMUNDA SİSTEMİK
METİLSÜLFONİLMETANIN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Koray Akpınar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahtiyar Haberal

Ankara,2023

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu tarafından onaylanmış
(Proje no: DA 22/16) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın yürütülmesi sırasında her türlü yardım ve desteği sağlayan, uzmanlık eğitimim boyunca da bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan tez hocam Sayın Doç. Dr. Bahtiyar Haberal'a,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan başta bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. İsmail Cengiz Tuncay olmak üzere, Prof. Dr. Hüseyin Demirörs, Prof. Dr. İlhami Kuru, Prof. Dr. Rahmi Can Akgün, Prof. Dr. Orçun Şahin'e,

Tezimin gerçekleştirilmesinde ve değerlendirilmesindeki değerli katkı ve desteklerinden dolayı Sayın Prof. Dr. Özlem Işıksağan Özen, Prof. Dr. Meriç Yavuz Çolak, Vet. Hek. Sinem Pehlivan'a,

Meslek hayatımın ilk kısmı olan asistanlığım boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve verdikleri sonsuz destek için Sayın Dr. Öğr. Ekin Kaya Şimşek, Öğr. Gör. Dr. Ateş Mahmuti'ye,

Asistanlık eğitimim süresince benim yanımda olan beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Dr. Mahmut Işık'a,

Son olarak; en büyük desteğim, en büyük şansım, yol arkadaşım, eşim Gizem Akpınar'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Koray AKPINAR

ÖZET

Post-travmatik ayak bileği osteoartriti (PTAO), klinik olarak ayak bileğinin eklem içi uyumsuzluğu ile kendini gösterir ve ciddi ayak bileği ve komşu eklem morbiditesine neden olur. Bu deneysel çalışmada, PTAO hayvan modelinde daha önce denenmiş ve halen uygulanmakta olan eklem içi enjeksiyonlar ile oral Metilsülfonilmetan (MSM) tedavisinin fonksiyonel ve histopatolojik düzeyde tedavi etkinliğinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 32 yetişkin dişi Sprague-Dawley sıçanı dahil edildi. Denekler 4 gruba ayrıldı (Grup 1: Kontrol, Grup 2: 0,06g/kg/gün MSM, Grup 3: 0,04mg/ µL Metilprednizolon (MP), Grup 4: 0,04 mg/ µL Hyaluronik Asit (HA)). Tüm deneklere sağ ayak bileği medial malleol osteotomisi uygulanarak PTAO modeli oluşturuldu. MSM, 0. Günden başlayarak 8. haftanın sonuna kadar her gün oral yoldan uygulanmaya başlandı. Olguların sağ ayak bileklerine ameliyat sonrası 2., 3. ve 4. haftada eklem içi enjeksiyonlar (MP ve HA) uygulandı. Tüm denekler 8. haftada radyolojik değerlendirmeden sonra sakrifiye edildi. Ardından fonksiyonel (hareket açıklığı) ve histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Radyolojik değerlendirme MP ($p<0,001$) ve MSM ($p<0,001$) gruplarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi sonuçlar verdiğini gösterdi. Ayrıca MP grubunda osteoartrit şiddeti HA grubuna göre anlamlı olarak daha azdı ($p=0,032$). Histopatolojik olarak değerlendirildiğinde MP ve HA grubunda vaskülarite artışı ($p<0,001$) ve fokal hücre kaybı ($p<0,001$) diğer gruplara göre dikkat çekicidir. Toplam OARSI skoru karşılaştırıldığında MP ve HA gruplarında osteoartrit şiddeti kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). MSM ve kontrol grubunun histopatolojik karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,466$). Tüm gruplar karşılaştırıldığında karşı ayak bileği eklemine göre hem dorsi fleksiyon ($p=0,103$) hem de plantar fleksiyon ($p=0,771$) ölçüm farklılıklarında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu.

MSM ve MP gruplarında osteoartritin radyolojik ilerlemesi yavaşlamış, ancak MP ve HA uygulanan gruplarda anlamlı histopatolojik kötüleşme saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen veriler, günlük pratikte kullanılan tedavi yöntemlerinin gözden geçirilmesi gerekebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Metilsülfonilmetan, Ayak Bileği, Osteoartrit, Hyaluronik Asit, Prednizolon

ABSTRACT

Post-traumatic ankle osteoarthritis (PTAO) is clinically manifested by intra-articular incompatibility of the ankle that causes severe ankle and adjacent joint morbidity. In this experimental study, it was aimed to compare the treatment efficacy of previously tried and still applied intra-articular injections and oral Methylsulfonylmethane (MSM) at functional and histopathological level in PTAO animal model.

32 adult female Sprague-Dawley rats were included in the study. The subjects were divided into 4 groups (Group 1: Control, Group 2: 0,06g/kg/day MSM, Group 3: 0,04 mg/ μ L Methylprednisolone (MP), Group 4: 0,04 mg/ μ L Hyaluronic Acid (HA)). PTAO model was created by applying right ankle medial malleolar osteotomy to all subjects. MSM was started to apply orally daily between day 0 to the end of 8 weeks. Intra-articular injections (MP and HA) were applied to the right ankles of the subject's 2nd,3rd and in the 4th week after surgery. All subjects were sacrificed after radiological evaluation at the 8th week. Subsequently, functional (range of motion) and histopathological evaluation was performed.

Radiological evaluation showed that statistically significant better results of the MP ($p<0,001$) and MSM ($p<0,001$) groups than the control group. In addition, severity of osteoarthritis in the MP group was significantly less than in the HA group ($p=0,032$). When evaluated histopathologically, the increase in vascularity ($p<0,001$) and focal cell loss ($p<0,001$) in the MP and HA group is remarkable compared to the other groups. When the total OARSI score was compared, it was found that the severity of osteoarthritis was higher in the MP and HA groups than in the control group ($p<0,001$). No significant statistical difference was found in the histopathological comparison of MSM and control group ($p=0,466$). When we compared all groups, there was no statistical difference between the groups in both dorsi-flexion ($p=0,103$) and plantar-flexion ($p=0,771$) measurement differences according to the contralateral ankle joint.

The radiological progression of osteoarthritis was slowed in the MSM and MP groups, but significant histopathological worsening was found in the MP and HA applied groups. In conclusion, the data obtained from this study suggest that the treatment methods used in daily practice may need to be reviewed.

Key Words: Methylsulfonylmethane, Ankle, Osteoarthritis, Hyaluronic Acid, Prednisolone

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLOLAR	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ayak Bileği Anatomisi	2
2.1.1. Ayak Bileği Kompleksi Eklemleri	2
2.1.2. Ayak Bileği Eklemi Bağları	3
2.2. Ayak bileği Çevresi Kırıkları.....	4
2.2.1. Sınıflandırma.....	4
2.2.2. Tanı	5
2.2.3. Tedavi	6
2.3. Post Travmatik Ayak Bileği Osteoartiriti	7
2.3.1. Etiyoloji	7
2.3.2. Tedavi	8
2.4. Metilsulfonilmetan.....	10
2.4.1. Tanımı ve Tarihçesi	10
2.4.2. Etki Mekanizması	11
2.4.3. Tıpta Yaygın Kullanım Alanları	12
2.4.4. Güvenlik Profili	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
3.1. Deneklerin Gruplara Ayrılması.....	15
3.2. Post-travmatik Ayak Bileği Modeli Oluşturulması	16
3.3. MSM grubuna oral gavaj uygulanması.....	19
3.4. MP VE HA Gruplarına Eklem içi Enjeksiyon Uygulanması	19
3.5. Radyolojik Değerlendirme.....	20
3.6. Deneyin Sonlandırılması.....	22
3.7. Histopatolojik Yöntem.....	23
3.8. İstatistiksel Yöntem	24

4. BULGULAR	25
4.1. Histopatolojik Değerlendirme.....	25
4.2. Radyolojik Değerlendirme.....	35
4.3. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirme	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44



KISALTMALAR ve SİMGELER

PTAO	: Post-travmatik Ayak bileği Osteoartriti
NSAID	: Non-steroid anti-inflamatuar drug
MSM	: Metilsulfonilmetan
PRP	: Platelet Rich Plasma
MP	: Metil prednizolon
HA	: Hyaluronik asit
OA	: Osteoartrit
OARSI	: Osteoarthritis Research Society International
AHRO	: Ankle and Hindfoot Radiographic Osteoarthritis
nf-κB	: Nuclear Factor kappa B
IL-1β	: Interlökin 1 beta
TNF- α	: Tumor necrosis factor alfa
GCM	: Glucoseamine chondroitin metilsulfonilmetan complex
°C	: Santigrad derece
%	: Yüzde
gr	: Gram

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Ayak bileği lateral görünümdeki ligaman yapılar	3
Şekil 2.2: Ayak bileği medial görünümdeki ligaman yapılar	4
Şekil 2.3: AO ayak bileği kırıkları ve Lauge-Hansen Sınıflandırılması	5
Şekil 2.4: Ayak bileği AP ve lateral grafileri	6
Şekil 2.5: Post-travmatik ayak bileği AP ve lateral grafi görünümü	8
Şekil 2.6: MSM kimyasal yapısı	11
Şekil 3.1: Deneklerin gruplandırılması	16
Şekil 3.2: Deneyin akış şeması	16
Şekil 3.3: Cerrahi hazırlık	17
Şekil 3.4: Cilt insizyonu ve medial malleol	17
Şekil 3.5: Osteotomi yardımıyla medial malleol osteotomisi	18
Şekil 3.6: Osteotomi sonrası kemik fragmanları ve osteotominin doğrulanması	18
Şekil 3.7: Oral MSM uygulanması	19
Şekil 3.8: Ayak bileğine eklem içi enjeksiyon uygulanması	20
Şekil 3.9: Ayak bileği lateral grafisi	21
Şekil 3.10: Ayak bileği AP grafisi	21
Şekil 3.11: Ankle and Hindfoot Radiographic Osteoarthritis Skorlama	21
Şekil 3.12: Hazırlanan açı ölçüm şablonu	22
Şekil 3.13: Plantar ve dorsifleksiyon açı ölçümü	23
Şekil 4.1: Grade 4 kondrosit nekrozu	26
Şekil 4.2: Vasküler proliferasyon ve intimal hiperplazi	26
Şekil 4.3: Vaskülerite	29
Şekil 4.4: Karışık tipte inflamatuvar reaksiyon	32
Şekil 4.5: Toplam OARSI skorunun gruplar içinde dağılım şeması	35
Şekil 4.6: Radyolojik değerlendirmenin gruplar içinde dağılım şeması	36

TABLÖLAR

Tablo 3.1: OARSI skorlamasında kullanılan parametreler	24
Tablo 4.1: Kondrosit nekrozu açısından karşılaştırma.....	25
Tablo 4.2: Kondron oluşumu açısından karşılaştırma	27
Tablo 4.3: Fissür oluşumu açısından karşılaştırma	27
Tablo 4.4: Fokal hücre kaybı açısından karşılaştırma.....	28
Tablo 4.5: Vaskülarite açısından karşılaştırma.....	29
Tablo 4.6: Hücresel infiltrasyon açısından karşılaştırma.....	30
Tablo 4.7: İntimal hiperplazi açısından karşılaştırma	30
Tablo 4.8: Subintimal ödem açısından karşılaştırma	31
Tablo 4.9: Subintimal fibrozis açısından karşılaştırma.....	31
Tablo 4.10: Osteokondral lezyon açısından karşılaştırma	32
Tablo 4.11: Subkondral Kemik Oluşumu açısından karşılaştırma.....	33
Tablo 4.12: Osteokondral ayrılma açısından karşılaştırma.....	34
Tablo 4.13: Toplam OARSI skoru açısından karşılaştırma	34
Tablo 4.14: Radyolojik değerlendirme açısından karşılaştırma.....	35
Tablo 4.15: Eklem hareket açıklığı değerlendirme açısından karşılaştırma	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

PTAO eklem travmasına sekonder olarak gelişir, klinik olarak özellikle ağrı ve eklemde disfonksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar semptomatik osteoartriti mevcut hastaların %12'sinde travma öyküsünün olduğunu göstermiştir (1). Spesifik olarak çalışmasını yapacağımız ayak bileği (talokrural) eklemde travma, osteoartritin en önemli nedenidir. Osteoartrit diz ve kalça eklemlerinde travmaya bağlı sadece %2-10 oranında görülmesine karşın, ayak bileğindeki osteoartritik değişikliğin %70-90'ı travma sonrası gelişmiştir (2-5).

PTAO konservatif ve cerrahi olarak tedavi edilir. Konservatif olarak; fizik tedavi, kişiye özgü veya hazır ortezler, nonsteroidal anti-inflamatuar ajanlar (NSAID) ve eklem içi enjeksiyonlar uygulanabilir (6-9). Eklem içi enjeksiyonlardan literatürde kullanılanlar; kortikosteroidler, hyaluronik asit ve daha az kanıtlılığı olan plateletten zengin plazma (PRP)'dir (7). Ayak bileği osteoartriti için hyaluronik asitin eklem içi enjeksiyonu düşük-orta kanıtla birlikte başarılı bulunmuştur (10-13). Kortikosteroidin eklem içi uygulanması düşük maliyetli ve semptomların gerilemesinde başarılı bir seçenektir (14-16). Fakat eklem içi kortikosteroid kullanımında semptomların rahatlama süresinin uzunluğu tahmin edilebilir değildir.

MSM son yıllarda tıp literatüründe birçok alanda çalışılmaya başlanmış popüler bir besinsel ajandır. Alanımızda yapılan çalışmalarda gösterildiği üzere anti-inflamatuar etkisi nedeniyle eklem ağrıları ve osteoartritte kullanılmaktadır (Butawan, Lubis, Notarnicola). Son yıllarda yapılan çalışmalar; MSM'nin moleküler düzeyde hücre apoptozunu belirgin şekilde engellediği, yeni kırık dokusu oluşumunda katkısının olduğu ve osteoartrit tedavisinde konservatif seçenekler arasında başarılı olduğu anlamlı şekilde göstermiştir (17-19).

Bu çalışma; son yıllarda çeşitli alanlarda etkinliği gösterilmiş MSM'nin post-travmatik ayak bileği osteoartriti üzerinde etkisini gösterecek ilk çalışma olmuştur. Bu sayede çalışmamız MSM'nin PTAO üzerine etkileri klinik uygulamalara ve literatüre katkı sağlamayı hedeflemektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ayak Bileği Anatomisi

Ayak bileği eklemi kompleksi alt ekstremitenin yer ile etkileşimini sağlayan sinovyal eklem olmakla birlikte ayakta talus kemiği ile bacadaki tibia ve fibula kemiklerinin oluşturduğu ayağın hareketini sağlayan birden fazla eklemden oluşur. Ayak bileği kompleksinin temel hareketleri sagittal planda plantarfleksiyon ve dorsifleksiyon, frontal planda ise abduksiyon ve adduksiyondur. Pronasyon ve supinasyon ise diğer iki hareket biçimidir.

2.1.1. Ayak Bileği Kompleksi Eklemleri

Talokrural Eklem

Talokrural veya tibiotalar olarak adlandırılan bu eklem talus kubbesi, medial malleol, tibial plafd ve lateral malleol tarafından oluşturulur. Menteşe tipi olan bu eklem ayrıca mortise eklemi olarak da adlandırılır. Temel hareket planı sagittal plandaki plantar ve dorsal fleksiyon gibi görünse de minimal düzeyde frontal ve horizontal planda da harekete izin vermektedir(20).

Subtalar Eklem

Subtalar eklem talus ve kalkaneus arasında oluşturulan eklemdir. Bu eklem pronasyon ve supinasyona izin vermektedir. Subtalar eklem fonksiyonel ve anatomik olarak; Anterior subtalar (talokalkaneonavikular) ve posterior subtalar eklem iki bölgede incelenir.

Distal Tibiofibular Sindezmoz

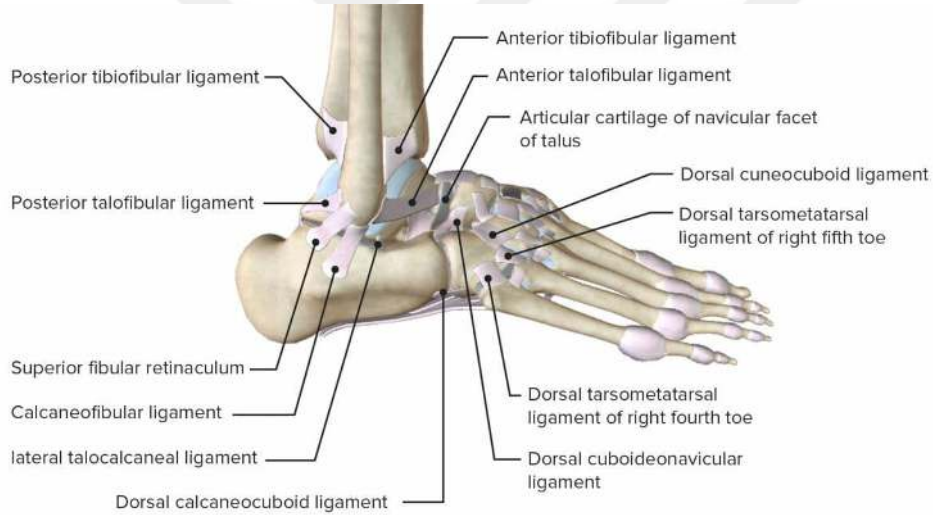
Ayak bileği kompleksinin üçüncü eklem yapısı distal tibia ve distal fibula arasında oluşmaktadır. Bu eklem iki kemik arasındaki hareketi limitlemektedir. Eklem anterior ve posterior inferior tibiofibular ligamanlar tarafından ve kalın interosseoz zar tarafından sabitlenir. Sindezmozun yapısal bütünlüğü talokrural ekleminin çatısı için büyük öneme sahiptir (21).

2.1.2. Ayak Bileği Eklemi Bağları

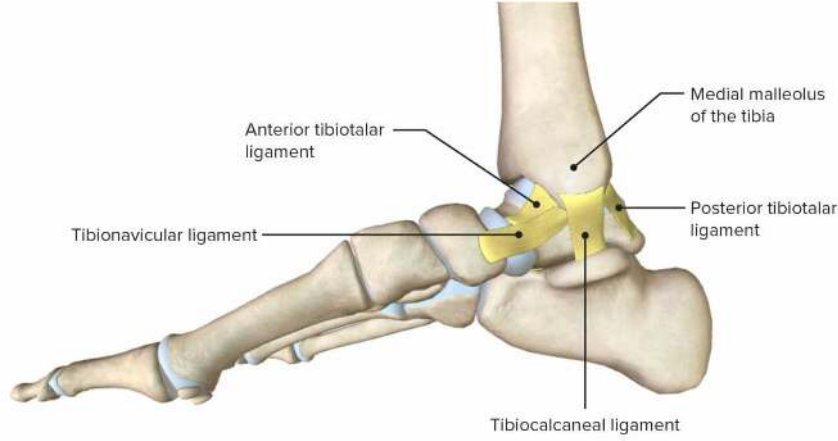
Ayak bileği eklem kompleksinde bulunan ligamanlar ayak bileğinin stabilizasyonu açısından hayati öneme sahiptir. Medial ligaman kompleksi ayrıca Deltoid ligaman olarak adlandırılır ve fazla eversiyonu engeller. Lateral ligaman kompleksi ise fazla inversiyonu engellemektedir. Genel olarak bu bağlar anatomik olarak iki grupta incelenebilir (22);

Medial Ligament kompleksi (Deltoid Ligaman) (Şekil 2.1); Tibionavicular kısım, tibiokalkaneal kısım, anterior tibiotalar kısım, posterior tibiotalar ligaman

Lateral Ligament kompleksi (Şekil 2.2); Posterior talofibular ligaman, kalkaneofibular ligaman, anterior talofibular ligaman,



Şekil 2.1: Ayak bileği lateral görünümdeki ligaman yapılar



Şekil 2.2: Ayak bileği medial görünümdeki ligaman yapılar

2.2. Ayak bileği Çevresi Kırıkları

Ayak bileği çevresi kırıkları alt ekstremitede görülen sık kırık tiplerindendir. Tüm kırıkların %9'unu oluşturmaktadır(23). Yıllık insidansı yapılan çalışmalarda 4.22/10.000 kişi olarak değerlendirilmiştir(24). Ayak bileği kırıklarının %2'si açık kırık şeklindedir. Ayak bileği kırıklarının en önemli sebepleri bükülme yaralanmaları, düşmeler ve spor yaralanmalarıdır(25). Çoğu kırık paterni ligaman hasarlarıyla ilişkilidir ve deforme edici gücün şiddeti ve yönelimi doğrudan paterni belirleyici rol oynamaktadır (26).

2.2.1. Sınıflandırma

Ayak bileği kırıklarının temelde iki tip sınıflandırması mevcuttur (Şekil 2.3);

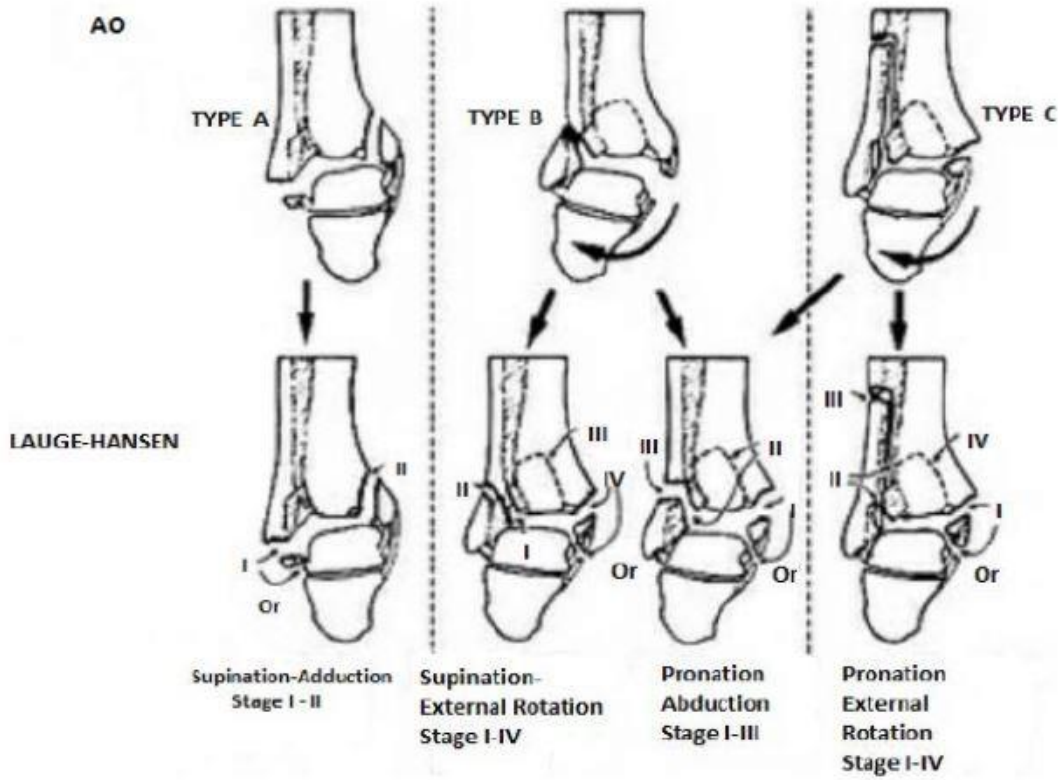
1. Danis-Weber AO Sınıflandırması:

- A. Transvers fibula kırığı ayak bileği eklemi düzeyinde veya aşağısında, sindezmoz yaralanması yok.
- B. Spiral fibula kırığı ayak bileği eklemi düzeyinde ve parsiyel sindezmoz yaralanması mevcut
- C. Kırık ayak bileği ekleminin proksimal seviyesinde ve sindezmoz yaralanması ile ilişkili

2. Lauge-Hansen Sınıflandırması

1950 yılında Lauge-Hansen tarafından kadavra diseksiyonları ve klinik çalışmalar sonucunda oluşturulmuştur (27). Sınıflandırmada kullanılan başlıklarda ilk kelime yaralanma esnasında ayağın pozisyonunu ikinci kelime ise deforme edici gücü tanımlar.

- a. Pronasyon-abduksiyon
- b. Pronasyon-eversiyon
- c. Supinasyon-adduksiyon
- d. Supinasyon-inversiyon



Şekil 2.3: AO ayak bileği kırıkları ve Lauge-Hansen Sınıflandırılması

2.2.2. Tanı

Travma sonrası muayene şüphesi varsa ilk basamak tanı koyma aracı anteroposterior (AP) ve lateral ayak bileği grafileridir. Sindezmoz değerlendirmesi yapmak için 20 ° iç rotasyonda ön arka şeklinde olan Mortise grafisi kullanılabilir (Şekil 2.4)(28).



Şekil 2.4: Ayak bileği AP ve lateral grafileri

Özellikle eklem ilişkili ayak bileği kırıklarında bilgisayarlı tomografi (BT) kesin değerlendirme yapmakta çok büyük öneme sahiptir. BT sayesinde eklem çizgisi ve dizilimi değerlendirmesi yapmak preoperatif hazırlık açısından değerlidir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'nin akut ayak bileği yaralanmalarında yeri yoktur. Fakat ligamentöz yaralanmaları göstermede altın standarttır (29).

2.2.3. Tedavi

Ayak bileği kırıkları konservatif ve cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir (30).

Konservatif Tedavi

Stabil kırıklar konservatif olarak tedavi edilirler. Stabil kırıklar;

- İzole stabil medial malleol kırığı
- İzole stabil lateral malleol kırığı
- Medial veya lateral malleollerin avülzyon tipi kırıkları
- 25%'den az eklemi içerecek şekilde veya 2 mm'den az eklemden basamaklanma oluşturan posterior malleol kırığı

Cerrahi Tedavi

Endikasyonları;

- Herhangi bir talar deplasman
- Bimalleolar veya bimalleolar eşiti kırıklar
- 25%'den fazla eklemi içerecek şekilde veya 2 mm'den fazla eklemden basamaklanma oluşturan posterior malleol kırığı
- Maisonneuve kırığı
- Bosworth kırıklı çıkığı
- Açık kırıklar
- Semptomatik malleolar kaynamamalar

Komplikasyonları

Ayak bileği kırıkları komplikasyonları akut ve kronik dönem komplikasyonlar olmak üzere incelenebilirler. Konservatif tedavide akut dönemde görülen en önemli komplikasyon kompartman sendromu iken cerrahi tedavide yara yerinde hematoma veya yara problemleri olarak karşımıza çıkmaktadır (31).

Kronik dönemde her iki tedavi modalitesinde de görülen en sık komplikasyon ayak bileği osteoartritidir. Yanlış kaynama, peroneal tendon irritasyonu, eklem hareketinde kısıtlılık, enfeksiyon vb. komplikasyonlar eşlik edebilir.

2.3. Post Travmatik Ayak Bileği Osteoartriti

PTAO eklem travmasına sekonder olarak gelişir, klinik olarak özellikle ağrı ve eklemden disfonksiyon olarak karşımıza çıkar. Yapılan çalışmalar semptomatik osteoartriti mevcut hastaların %12'sinde travma öyküsünün olduğunu göstermiştir (1). Klinik olarak kronik dönemde özellikle eklem hareketi kısıtlılığı ve ağrı şikayetlerini ortaya çıkaran PTAO'nun tanısı fiziksel muayene ve standart ayak bileği grafileri ile konulmaktadır (Şekil 2.5).

2.3.1. Etiyoloji

Ayak bileği osteoartriti kalça ve diz etiyojisi göz önüne alındığında primer osteoartrit nadiren oluşmaktadır. (Barg) Sekonder olarak ayak bileği (talokrural) eklemden

travma, osteoartritin en önemli nedenidir. Osteoartrit diz ve kalça eklemlerinde travmaya bağlı sadece %2-10 oranında görülmesine karşın, ayak bileğindeki osteoartritik değişikliğin %70-90'ı travma sonrası gelişmiştir (2-5).

Osteoartrit kronik zeminde; eklem yüzeyinin bozulması, yanlış dizilim ve ligamentöz instabilite faktörleri sebebiyle gelişmektedir. Romatoid Artrit eklemdeki kıkırdak hasarı nedeniyle göz önünde bulundurulması gerekir. Diğer önemli sebep olarak talar avasküler nekroz gösterilmektedir (32).



Şekil 2.5: Post-travmatik ayak bileği AP ve lateral grafi görünümü

2.3.2. Tedavi

PTAO konservatif ve cerrahi olarak tedavi edilir (5).

Konservatif Tedavi

PTAO'nın halen günümüzde etkin bir şekilde ilerleyişini yavaşlatan veya durduran konservatif seçenekleri kısıtlıdır (1). Üstünlüğü kanıtlanmış konservatif tedavi seçenekleri arasında Non-steroid anti-inflamatuvar kullanımı, bracing, intraartiküler enjeksiyon seçenekleri mevcuttur. PTAO gelişim sürecinde erken müdahalenin hastalığın süregelişini etkili bir biçimde değiştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (33, 34).

Brace Uygulanması

Brace tedavisi aksiyel yükü azaltmayı ve eklem hareketini limitlemeyi hedeflemektedir (8).

Intra-artiküler enjeksiyonlar

Osteoartrit tedavisinde kullanılmakta olan eklem içi enjeksiyonlar kullanılmış ve çalışmalarda yer almıştır. Bunlar; MP, HA, PRP'dir (5).

MP'nin eklem içi uygulanması düşük maliyetli ve semptomların gerilemesinde başarılı bir seçenektir (14-16). Fakat eklem içi kortikosteroid kullanımında semptomların rahatlama süresinin uzunluğu tahmin edilebilir değildir.

HA kullanımının ayak bileği artriti üzerine yapılmış Cochrane gözden geçirmesinde plasebo üzerine sonuçları belirsizdir (13).

PRP 'nin ayak bileğinde eklem içi osteoartrit gelişmesini engellemede kanıt yetersizliğinden dolayı kullanımı önerilmemektedir (9).

Cerrahi tedavi

Cerrahi tedavi günümüzde ayak bileği artritinde halen altın standarttır. Cerrahi tedaviler; eklem koruyucu cerrahiler, artrodez ve ayak bileği artroplastisi olarak yer almaktadır (8).

Eklem Koruyucu cerrahiler

- Artroskopik veya açık şekilde eklem debridmanı: Loose body debridmanı, sinoviektomi ve osteofit rezeksiyonları sayesinde geçici ağrıda rahatlama sağlamaktadır (35).
- Distraksiyon artroplastisi veya arthrodiastasis: 3-4 ay arasında rijit eksternal fiksatörler yardımıyla (İlizarov cihazı) eklem üzerine distraksiyon gücü uygulanır. Halen PTAO gelişimini engellemede özellikle erken yaşlarda etkin tedavi seçeneğidir (36).
- Supramalleolar osteotomiler: Kazanılmış varus veya valgus deformitelerinin kıkırdak kaybına yol açmasını engellemek için planlanabilir (7, 37).

Artrodezler

- Ayak bileği artrodezi: Bilinen günümüzde son evre PTAO için en etkin tedavi yöntemidir. Sekonder cerrahi gereksinimi diğer yöntemlere göre düşük olduğundan tercih edilmektedir (38). Genellikle açık cerrahi uygulanmakta distal fibula osteotomisi uygulanmaktadır. Eklem içi kıkırdak kaldırıldıktan sonra eklem içi greftleme ile füzyon amaçlanır.

- Tibiokalkaneal artrodez: Ayak bileği ve subtalar eklemi içerecek şekilde yapılan artrodez biçimidir. Genellikle retrograde çivi ile füzyon sağlanmaktadır (39).
- Subtalar artrodez: Kalkaneal kırıklara, romatoid artrite ve primer OA'ya sekonder subtalar OA'sı nedeniyle uygulanmaktadır (34).
- Triple artrodez: Talokalkaneal, talonavicular ve kalkaneokuboid eklemlerin füzyonunu içeren artrodez biçimidir. Erişkin yaşta PTAO üzerine katkısı kısıtlıdır.

Cerrahi seçeneklerin spesifik komplikasyonları arasında osteotomi teknikleri ve artrodez uygulanan hastalarda kaynamama, geç veya yanlış kaynama görülebilir. Artrodez seçeneği uygulanan hastalarda uzun dönemde komşu eklemlere binen yük yüzünden ilgili eklemlerde OA görülme sıklığı arttığı görülmüştür (40).

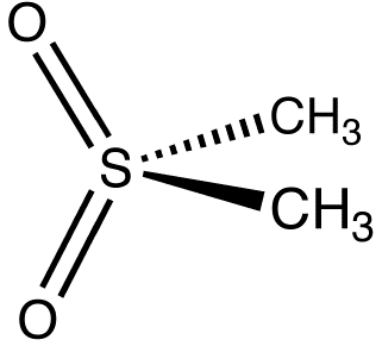
Ayak Bileği Artroplastisi

Artrodez tedavisi yaygın kullanımına rağmen komşu eklemlerde yük artımına sebep olduğu için bu eklemlerde artrit gelişimini hızlandırmaktadır. Bu sebeple ayak bileğindeki hareketi korumak bu eklemlerdeki yük dağılımını azaltacağından ayak bileği artroplastisi seçeneği düşünülebilir. Ayak bileği artroplastisi için yapılmış prognostik çalışmalar ayak bileği artroplastisi komplikasyonlarının çok sık (%20) olması nedeniyle tercih edilmemesi gerektiğini savunurlar (41-43).

2.4. Metilsulfonilmetan

2.4.1. Tanımı ve Tarihçesi

MSM alternatif ve destekleyici tıbbi tedavi başlıkları altında incelenen doğal yollarla oluşturulan organosulfur bileşiğidir. $(CH_3)_2SO_2$ olarak formülize edilir (Şekil 2.6). Kokusuz ve renksizdir.



Şekil 2.6: MSM kimyasal yapısı

1950'lerin ortasından 1970'lere kadar hücre zarından ko-transporter gerekmeden geçebilmesi özelliği sebebiyle detaylıca Williams ve ark. tarafından incelenmiştir (44).

Bu süre zarfından sonra 1970lerin sonunda terapötik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (45). Dr. Herschler Birleşik Devletler 'de MSM'nin cildi yumuşattığı, tırnakları güçlendirdiği ve kanı akışkan yaptığını ortaya koymuştur. Bunlara ek ağrı tedavisi metabolizma artırıcı ve yara iyileştirici olarak hastaları üzerinde uygulamıştır.

2007 yılında FDA tarafından akredite edildikten yapılan araştırmalarda toplam nüfusta kullanım oranı 1.2% olarak saptanmıştır (46). Son günlerde popülerliği gittikçe artmaktadır.

2.4.2. Etki Mekanizması

- Anti-inflamasyon: Yapılan çalışmalar proinflamatuvar yolakta önemli bir ajan olan nükleer faktörü kappa B 'nin (NF- $\kappa\beta$) transkriptini engellediğini göstermiştir (47, 48). Sitokin, kemokin ve adhezyon molekülleri üzerine inhibisyon etkisi in vitro olarak gösterilmiştir (49). MSM ayrıca indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2(COX-2) ekspresyonunu azaltarak mast hücrelerini düzenleyen nitrik oksit üretimini azaltmaktadır (17).
- Anti-oksidan ve serbest radikal yakalayıcısı: MSM'nin aktivasyonlarını etkilediği transkripsiyon faktörleri; NF- $\kappa\beta$, STAT, p53, nükleer faktörü-2(nrf-2) olarak gösterilmiştir. NF- $\kappa\beta$ 'nin transkripsiyonel aktivitesini azaltarak COX-2 ve i-NOS baskılanması sonucu süperoksit radikali (O_2^-) ve nitrik oksit (NO) miktarlarını azaltmaktadır (48). Ayrıca kanser hücrelerinde önemi olan janus kinaz(jak)/Stat yolagını baskılayarak reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumunu azaltmıştır (19).

- İmmun modülasyonu: MSM'nin de aralarında olduğu sülfür içeren bileşikler immün yanıtta destekleyici rol almaktadır (50). Kronik olarak patojenik veya olmayan stres altında kalan immün sistem zamanla desensitize olmakta ve bu nedenle fazla strese maruz kalındığında immün yanıt yetersiz kalmaktadır. MSM IL-6 miktarlarını azaltarak kronik olarak görülen bu sorunları olumlu yönde modüle etmektedir (48). Yapılan in vitro çalışmalarda MSM'nin gastrointestinal, hepatik ve kolon kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (51-53).
- Sülfür metilasyonu: Metiyonin, sistein, homosistein, taurin ve diğerleri gibi MSM'nin sülfür donörü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda radyolojik olarak işaretli MSM'de bulunan sülfürün metiyonin ve sistein içeren serum proteinlerinde olduğu gözlemlenmiştir (54). MSM'nin hızlı şekilde metabolize olduğu ve dokular arasında homojen olarak yayıldığı gözlemlenmiştir (55). Mevcut çalışmalarda MSM'nin DNA üzerine alkilleme etkisi gösterilmemiş fakat bu konu üzerine çalışmalar gerekmektedir (56).

2.4.3. Tıpta Yaygın Kullanım Alanları

- Artrit ve inflamasyon: MSM mevcut olarak alternatif ve tamamlayıcı tıpta, özellikle kombine olarak artrit ve inflamatuvar süreçlerde kullanılmaktadır. Daha önce bahsedilen sitokin ekspresyonlarını baskılayıcı özellikleri nedeniyle indüklenmiş artrit oluşturulan hayvan çalışmalarında da moleküler çalışmalara paralel sonuçlar elde edilmiştir (48, 57-59). Artrit ve MSM ilişkisinin araştırıldığı insan çalışmalarında; MSM'nin semptomlar üzerinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir(60), WOMAC, VAS ve Lequesne indeksi ile yapılan ağrı değerlendirme çalışmalarında olumlu sonuçlar gösterilmiştir (61, 62). Glukozamin, kondroitin sülfat ve MSM kombinasyonunun eklemde ağrı ve hareket kısıtlılığı üzerine olumlu etkileri açıkça gösterilmektedir(63). MSM'nin ayrıca boswellik asit ve tip 2 kolajen kombinasyonları da artrit ağrıda kullanılmaktadır (64, 65). MSM ayrıca vücuttaki diğer inflamatuvar durumlarda da etkili olarak gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar; interstisyel sistit, alerjik rinit, egzersize bağlı inflamatuvar durumlar ve sinovittir (66-68).
- Kıkırdak koruyucu: Kıkırdak yıkımı osteoartrite giden süreçte en kritik eşiklerden biridir. Eklemdeki kıkırdak kan akımının az olduğu sıkı ekstraselüler matriks ile karakterizedir. Beslenmesi genellikle eklem içindeki sıvıdan transportu ile

gerçekleşir. Pro-inflamatuar sitokinlerin ortamda bulunması bu ekstra selüler matriksin yıkımı ve zaten kısıtlı oksijenizasyona sahip olan kıkırdığın hipoksik kalmasına sebep olur. MSM kıkırdığı IL-1 β ve TNF- α üzerindeki baskılayıcı özelliği nedeniyle koruduğu düşünülmektedir (49). Romatoid artritli sıçan modeli ile yapılan çalışmada GCM kombinasyonunun sinovya proliferasyonunu ve düzensiz kıkırdak oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (69). Farelerde yapılan bir diğer osteoartritli farelerde kıkırdak yüzeyi dejenerasyonunun MSM desteğiyle azaltıldığı gözlemlenmiştir (70).

- Eklemlerin fiziksel kapasitesini arttırmak: Moleküler çalışmalarda artrit ve kıkırdak koruyucu etkilerinin açıkça gösterildiği MSM'nin eklem üzerindeki fonksiyonel etkisi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. MSM ve kombinasyonlarının Japon Diz OA değerlendirme skalası ile yapıldığı çalışmada olumlu etkileri gözlemlenmiştir (63). MSM'nin boswellik asit ile yapılmış kombinasyonunun diz eklemi fonksiyonu üzerine olumlu etkisi vardır (64). Ayrıca plasebo üzerine olumlu etkilerinin olmadığı da öne sürülmüştür. MSM ve kombinasyonlarının anti-inflamatuar ilaç kullanımını azaltmadığı ve yeteri kadar osteoartrit fonksiyonel kayıplarında geri dönüşün sağlanamadığı gösterilmiştir (64, 71).
- MSM ve cilt: MSM 'nin ilk olarak çalışıldığı dönemlerde Herschler ve ark keratine sülfür donörlüğü görevi nedeniyle cilt kalitesini arttırdığını önermiştir (45). Son zamanlarda bu konu üzerine yapılan çalışmalarda cilt irritasyonu yapmadığı veya minimal düzeyde kaldığı gösterilmiştir. Cilt görünümü, analiziyle beraber yapılan değerlendirmede MSM kullanımının olumlu etkileri gösterilmiştir. X kromozomuna bağlı ihtiyozis, rozasea hastalıklarına bağlı semptomların iyileşmesinde olumlu etkileri mevcuttur (72, 73).
- Kanser üzerine etkileri: MSM'nin meme, özefagus, mide, karaciğer, kolon, mesane ve cilt kanserleri üzerine yapılmış birçok çalışma mevcut olup, bu kanser tipleri üzerine vadettiği olumlu etkiler mevcuttur (51-53, 74-77). MSM bağımsız olarak kanser hücreleri için hücre döngülerini durdurması, apoptozu indüklemesi nedeniyle sitotoksiktir (75). Kanser hücrelerinin transfer edildiği hayvan modellerinde Tamoxifen ile kombine edildiğinde tümör büyümesi azaldığı gözlemlenmiştir (78). MSM 'nin doğrudan tümör üzerine küçültücü etkilerini değerlendiren çalışmalarda hücre düzeyinde güçlü kanıt bulunmamakta ama tümöral yolların inhibisyonu gösterilmiştir (76, 77). İnsan üzerinde MSM-kanser ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır.

Yapılan bir çalışmada MSM'nin akciğer ve kolorektal kanser riskini azalttığı ile ilişkilendirilmiştir (79).

2.4.4. Güvenlik Profili

MSM güvenli ve iyi tolere edilen bir ajandır. Birçok hayvan çalışmasında toksisite üzerine çalışılmıştır (55, 80, 81). Bu çalışmalarda sadece 1 adet sıçanın oral 15.4 g/kg dozunda mortalite bildirisi mevcuttur. Bu hayvan üzerinde yapılan post-mortem çalışmada gross patoloji saptanamamıştır.

FDA tarafından insan için güvenli doz miktarı net olarak ortaya konmuş. Doz 4845,6mg/gün olarak belirlenmiş ve onaylanmıştır. Bu doz altında mortalite veya morbidite saptanamamıştır (82). MSM v alkol kullanımının disülfiram benzer reaksiyonları artırıcı etkisinin olabileceği düşünülmektedir (83). Alkol gibi beyin-BOS bariyerini rahatlıkla geçebilmekte ve bunun üzerine gelişebilecek yan etkilere dikkat edilmelidir. Alkol-MSM ilişkisini ortaya koymuş çalışma mevcut değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

DA 22/17 nolu “Travmatik ayak bileği modeli uygulanan sıçanlarda post-travmatik artrit oluşumunda sistemik Metilsülfonilmetanın etkisi” başlıklı araştırma projemiz Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Deney Hayvanları Etik Kurulu’nun 25/04/2022 tarih ve 22/16 sayılı kararı ile bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp onaylanmıştır. Deneyler Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi’nde yapılmıştır.

Çalışmamızda 32 adet Sprague Dawley cinsi, 12 aylık, dişi sıçan kullanıldı. Kullanılan sıçanların ağırlığı 250-320 gr arasında değişmekteydi. Denekler çalışmaya dahil edilmeden önce yürüme bozukluğu olmadığı kontrol edildi. Her hayvan 8’er sıçanlık polikarbon kafeslerde, serbestçe yemek ve su alabildikleri bir ortamda barındırıldı. Ortam nemi 50 ± 10 , ortam sıcaklığı ise standart olarak 20 ± 2 C° değerlerinde sabitti. Kafeslerin bulunduğu oda gece-gündüz döngüsü içerisinde sabah sekizden akşam sekize 12 saat boyunca aydınlatıldı.

Deney süresince sıçanlara Pürina® standart sıçan yemi verildi. Tüm işlemler, steril şartlar altında Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi Araştırma Ünitesi’nin ameliyathanelerinde, veteriner hekim gözetiminde gerçekleştirildi.

Hayvanlara deney boyunca aktivite kısıtlamasına veya rehabilitasyona (treadmill) yönelik işlem uygulanmadı. Deneklerin bakımı ve beslenmesi Araştırma Merkezi Veteriner teknisyenleri tarafınca günlük olarak yapıldı.

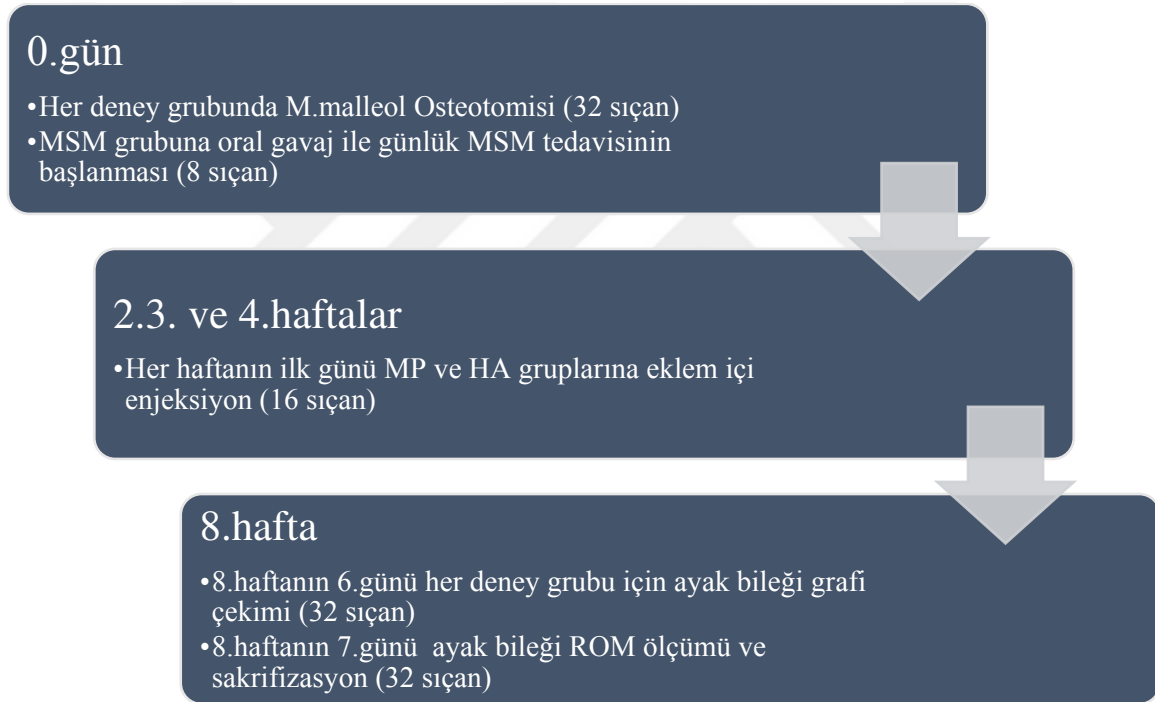
3.1. Deneklerin Gruplara Ayrılması

Denekler sekizli dört gruba ayrıldı (Şekil 2.1).

Kontrol Grubu (n=8)	•M. Malleol Osteotomisi
MP Grubu (n=8)	•M. Malleol Osteotomisi •Eklem içi MP enjeksiyonu
HA Grubu (n=8)	•M. Malleol Osteotomisi •Eklem içi HA enjeksiyonu
MSM Grubu (n=8)	•M. Malleol Osteotomisi •Oral MSM

Şekil 3.1: Deneklerin gruplandırılması

Deneyin Akış Şeması (Şekil 3.2)



Şekil 3.2: Deneyin akış şeması

3.2. Post-travmatik Ayak Bileği Modeli Oluşturulması

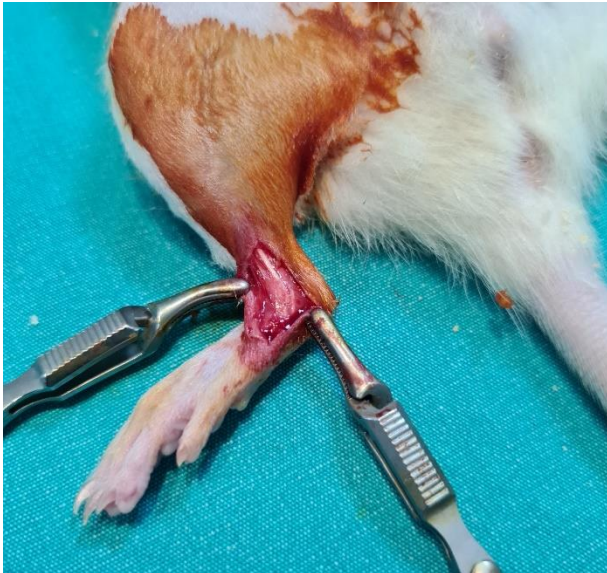
Tüm hayvanlara aynı cerrah tarafından aynı standart cerrahi operasyon uygulandı. Ameliyat öncesi genel anestezi için 50mg/kg Ketamin Hidroklorid (Keta-Control®, Mefar İlaç Sanayii A.Ş İstanbul-Türkiye) ve 7 mg/kg Ksilazin Hidroklorid (VetaXyl®, VET-AGRO Multi-Trade Company Sp. Lublin-Poland) intraperitoneal olarak uygulandı. Denekler kuyruklarına silinmez keçeli kalemle sayı yazılarak numaralandırıldı. Anestezinin ardından her sıçan elektronik tartı ile otomatik olarak tartıldı ve ağırlıklar not edildi. Tartılma işlemi

sonrası sağ ayak bileği cerrahi saha traş makinesi ile tüylerden arındırıldı. Denek supin pozisyonda strafor üzerine sağ  n ve her iki arka ayağından bantlanarak tespit edildi. Cerrahi saha %10 polivinilpirolidon – iyot içeren antiseptik   zelti (Batticon®) ile temizlendi ve steril örtü ile örtüldü (şekil 3.3). Tüm cerrahi işlemler steril şartlarda yapıldı.



şekil 3.3: Cerrahi hazırlık

Her dört gruptaki deneklerin Liang ve ark. tarafından belirlenmiş sıçanlarda PTAO modeli oluşturma prensipleriyle sağ ayak bileğine medial malleol osteotomisi uygulandı (84).



şekil 3.4: Cilt insizyonu ve medial malleol

Cerrahi yöntem olarak; sağ ayak bileği medial malleol üzerinden 20mm insizyon yapıldı. Cilt altı disseksiyonu sonrası medial malleol ortaya koyuldu (şekil 3.4). Deltoid

ligaman ve safen ven tespit edilerek korundu. Medial malleol distalinden 15mm proksimali olan bölge işaretlendi. Bu bölgeden osteotom yardımıyla 30-40 derece açıyla ve tibianın en az 1/3'ünü içerecek şekilde oblik osteotomi yapıldı (Şekil 3.5). Osteotomi sonrası cerrahi esnasında tibia ön yüzünden osteotomi doğrulandı (Şekil 3.6). Osteotomi sonrası osteotomi hattına tespit uygulanmadı. İşlem sonrası ayak dolaşımının, ayak bileği ve komşu eklemlerin hareket açıklıklarının muayene ile normal olduğu tespit edildi.



Şekil 3.5: Osteotomi yardımıyla medial malleol osteotomisi



Şekil 3.6: Osteotomi sonrası kemik fragmanları ve osteotominin doğrulanması

Her gruptaki deneklerin ciltleri işlem sonrası 3/0 ipek ile sütüre edildi. Cilt üzerine klor tetrasiklin içeren (Apoderm®) sprey ile aseptik pansumanı yapıldı. Cerrahiden sonra denekler anestezi ayrı kafeste tutularak gözetim altında tutuldu. Hareketleri ve vital

özellikleri doğal hale gelen denekler eski kafesine yerleştirildi. Deneklere cerrahi işlem sonrası veya öncesi özellikli hareket kısıtlaması uygulanmadı. Alt ekstremité morbiditesi oluşturulan deneklerin post-op iki gün kafeslerindeki yemlere ve suya ulaşabildikleri görüldü. MSM grubundaki hayvanlara 0. günde günlük dozda oral gavaj yöntemiyle MSM uygulandı. MSM'nin olası yan etkileri nedeniyle denekler ayrıca bir saat gözlem altında tutuldu.

3.3. MSM grubuna oral gavaj uygulanması

MSM grubundaki deneklere 0. günden başlayarak 8.haftaya kadar her gün 0,06g/kg/gün oral gavaj yöntemiyle MSM uygulandı (Şekil 3.7) (85). MSM'nin olası yan etkileri nedeniyle denekler ayrıca ilk doz sonrası bir saat gözlem altında tutuldu. Bu gruptaki deneklere sekiz hafta boyunca her gün aynı saatte aynı dozda MSM uygulandı. MSM sonrası herhangi bir yan etki gözlemlenmedi



Şekil 3.7: Oral MSM uygulanması

3.4. MP VE HA Gruplarına Eklem içi Enjeksiyon Uygulanması

MP ve HA gruplarına 2., 3. ve 4. haftanın birinci günlerinde osteotomi uygulanmış ayak bileklerine analjezi altında eklem içi enjeksiyon uygulandı (86). Ayak bileğine

enjeksiyonlar her iki gruptaki hayvanlar için anteromedial bölgeden uygulandı. Enjeksiyon için insülin enjektörü ucu kullanıldı.

MP grubuna her ayak bileği eklemi için uygun dozda 50µL Priloc+ 0,04 mg/ µL Metilprednizolon asetat uygulandı (Şekil 3.8) (87). Her doz sonrasında ayak bileği eklemi hareketleri ve ayağın dolaşımı kontrol edildi.

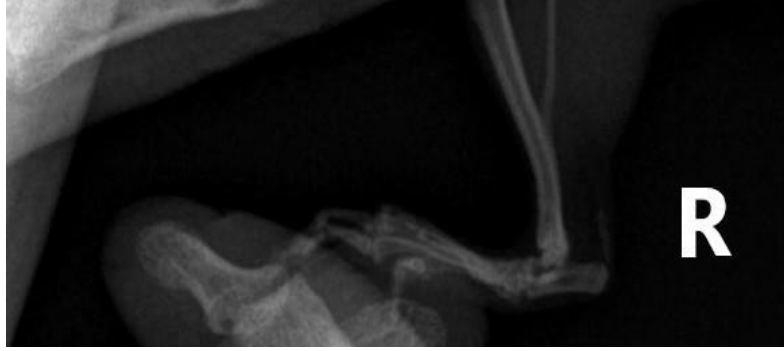
HA grubuna her ayak bileği eklemi için uygun dozda izole 0,04 mg/ µL dozda 50 µL hyaluronik asit sulandırılmadan uygulandı (87). Her doz sonrasında ayak bileği eklemi hareketleri ve ayağın dolaşımı kontrol edildi.



Şekil 3.8: Ayak bileğine eklem içi enjeksiyon uygulanması

3.5. Radyolojik Değerlendirme

Her gruptaki denekler 8.haftanın 6.günü kafesleriyle birlikte karanlık ortamda tutularak osteotomi uygulanmış ayak bileklerine yönelik sedasyon altında ayak bileği lateral (Şekil 3.9) ve AP (Şekil 3.10) grafiler çekildi. Grafiler hastane PACS sisteminden alınarak Ankle and Hindfoot Radiographic Osteoarthritis (AHRO) skorlamasıyla (Şekil 3.11) skorlanarak çalışmaya dahil edildi (88).



Şekil 3.9: Ayak bileği lateral grafisi



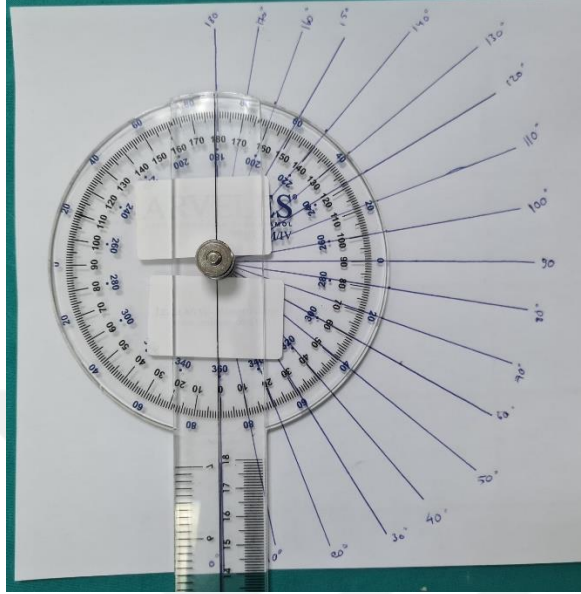
Şekil 3.10: Ayak bileği AP grafisi

Ankle and Hindfoot Radiographic Osteoarthritis Scoring									
Subject ID number:					Date read:				
Mortise View Grading: 0=Normal, 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe									
	Medial				Lateral				
OSTEOPHYTES	0	1	2	3	0	1	2	3	
Tibial	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Talar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Fibular	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
JOINT SPACE NARROWING									
Medial Tibiotalar Joint									☐ ☐ ☐ ☐
Superior Tibiotalar Joint									☐ ☐ ☐ ☐
Talofibular Joint									☐ ☐ ☐ ☐
COMMENTS									
Lateral View Grading: 0=Normal, 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe									
	Anterior				Posterior				
OSTEOPHYTES	0	1	2	3	0	1	2	3	
Tibial	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Talar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
Subtalar	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	
JOINT SPACE NARROWING									
Tibiotalar Joint	☐ ☐ ☐ ☐				☐ ☐ ☐ ☐				☐ ☐ ☐ ☐
Subtalar Joint									☐ ☐ ☐ ☐
COMMENTS									
Modified Kellgren - Lawrence Grade									
0	1	2	3	4					
☐	☐	☐	☐	☐					
Grade 0: No radiographic findings of osteoarthritis									
Grade 1: Minute osteophytes of doubtful clinical significance									
Grade 2: Definite osteophytes with mild joint space narrowing									
Grade 3: Definite osteophytes with moderate joint space narrowing									
Grade 4: Definite osteophytes with severe joint space narrowing									

Şekil 3.11: Ankle and Hindfoot Radiographic Osteoarthritis Skorlama

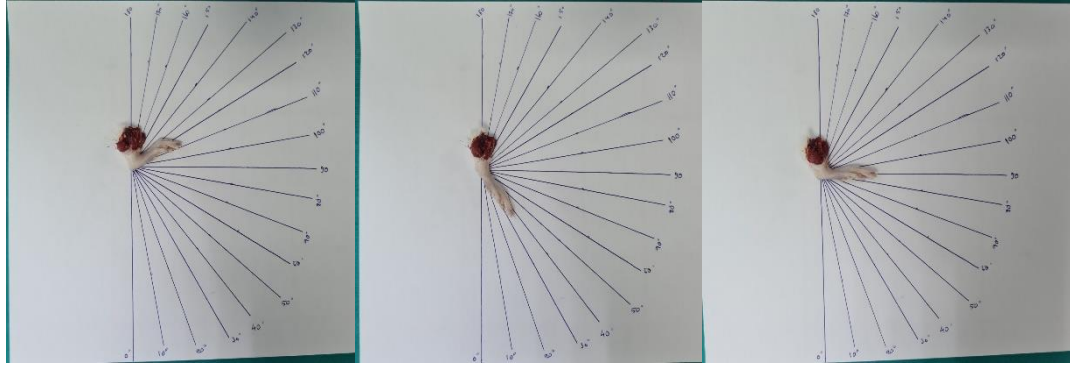
3.6. Deneyin Sonlandırılması

8.haftanın son günü tüm gruplardaki deneklere intraperitoneal yoldan ketamin (150mg/kg) uygulanarak sakrifizasyon işlemi yapıldı.



Şekil 3.12: Hazırlanan açı ölçüm şablonu

Deneklerin osteotomi uygulanmamış ayak bilekleri patolojik ayak bileklerindeki hareket açıklığı karşılaştırılması yapılması amacıyla tibia ortasından ampute edildi. Osteotomi uygulanan ayak bilekleri tibia ortasından ampute edildi. Sonrasında her iki ayak bileği maksimum dorsifleksiyon ve plantarfleksiyon hareketleri açı ölçer yardımıyla çizilmiş standart ölçüm şablonuyla (Şekil 3.12) ölçülerek kayıt altına alındı (Şekil 2.11). Daha önce osteotomi uygulanmış amputatlar; cilt disseke edilip çıkarıldıktan sonra histopatolojik değerlendirme için, her denek için ayrı ayrı, 100ml hacimli kapaklı kapta (steril olmayan idrar numune kabı – Fıratmed) %10 formaldehid çözeltisinde saklandı.



Şekil 3.13: Plantar ve dorsifleksiyon açı ölçümü

3.7. Histopatolojik Yöntem

%10'luk formalin solusyonunda fıkse edilmiş ve ardından dekalsifikasyon işlemi uygulanmış dokular takip işleminden sonra parafin bloklara gömülmüştür. Tüm örneklerden ışık mikroskopunda incelenmek üzere 5µ kalınlığında, hematoksilin-eozin (H&E) boyalı kesitler hazırlanmıştır. Tüm örnekler patolog tarafında grupların niteliği bilinmeden kör olarak değerlendirilmiştir. Osteoartrit modellerinde eklem kıkırdagının mikroskopik değerlendirilmesinde modifiye Mankin derecelendirme sistemi ve “Osteoarthritis Research Society International (OARSI)” skorlama sistemi (Tablo 3.1) kullanılmıştır (89). Buna göre her grupta kıkırdak ve sinovyal membran histolojisi ile osteokondral lezyonlar değerlendirilmiş; histolojik parametreler semikantitatif olarak “yok: 0, minimal: 1, hafif: 2, orta: 3 ve şiddetli: 4” şeklinde 5 grupta sınıflandırılmıştır. Kıkırdak, sinovyal membran patolojisi ve osteokondral lezyonların derecelendirilmesinden kullanılan histolojik parametreler tablo 3.1’de özetlenmiştir.

Kıkırdak histolojisi	Kondrosit nekrozu
	Kondron oluşumu
	Fissür oluşumu
	Fokal hücre kaybı
Sinovyal membran histolojisi	Hücrel infiltrasyon
	Vaskülarite
	İntimal hiperplazi
	Subintimal ödem
	Subintimal fibrozis
Osteokondral lezyon	Osteokondral lezyon
	Subkondral kemik oluşumu
	Osteokondral ayrılma

Tablo 3.1: OARSI skorlamasında kullanılan parametreler

3.8. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows Versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelenmiştir.

Nicel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile gösterilmiştir. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler açısından gruplar arası karşılaştırmalar Kruskal Wallis Testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılığın belirlenmesinde Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde değerleri ile özetlenmiştir, kategorik değişkenlerin analizi varsayımların sağlandığı durumda Pearson chi-square test (χ^2) ile sağlanmadığı durumlarda Fisher Exact test ile gerçekleştirilmiştir. p-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Değerlendirme

Histolojik değerlendirmede kıkırdak histolojisi (Kondrosit nekroz, Kondron oluşumu, Fissür oluşumu, Fokal hücre kaybı), Sinovyal membran histolojisi (Hücrel infiltrasyon, Vaskülarite, İntimal hiperplazi, Subintimal ödem, Subintimal fibrozis), Osteokondral lezyon (Osteokondral lezyon, Subkondral kemik oluşumu, Osteokondral ayrılma) değerlendirmeleri yapılmıştır. Her bir parametreye ait değerlerin toplamı alınarak, OARSI olarak toplam skor elde edilmiştir. OARSI derecelendirmesinde yüksek değer yüksek derecede osteoartriti göstermektedir.

Kondrosit Nekrozu

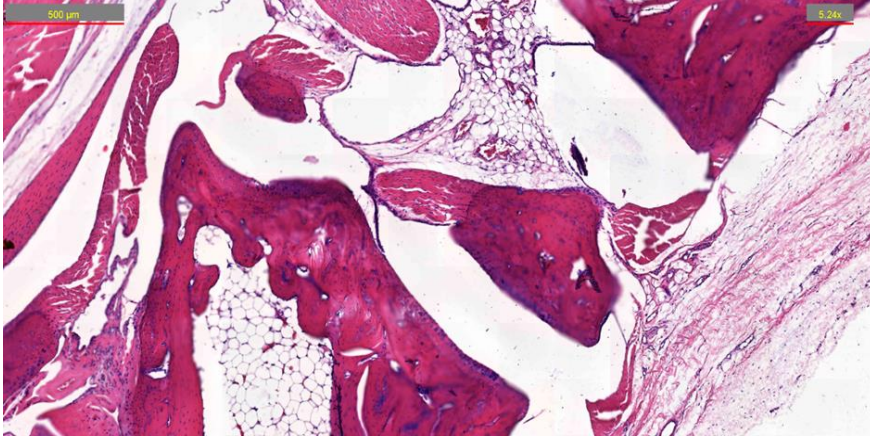
Kondrosit nekrozu açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda sırasıyla 25%, 50%, 25% oranlarında grade 0,1,2 kondrosit nekrozu mevcuttur (Tablo 4.1). MSM grubunda grade 4 kondrosit nekrozu bulunmazken sırasıyla 25%, 25%, 37.5%, 12,5 oranlarında grade 0,1,2,3 kondrosit nekrozu tespit edilmiştir. MP grubundaki derecelendirmenin 100% oranda grade 4 kondrosit nekrozu dikkat çekmektedir (Şekil 4.1-Şekil 4.2). HA grubunda düşük grade kondrosit nekrozu saptanamazken 62,5% ve 37,5% oranlarında sırasıyla grade 3 ve 4 kondrosit nekrozu görülmüştür. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında kondrosit nekrozu açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Kondrosit Nekrozu	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	2	25.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0
1.00	4	50.0	2	25.0	0	0.0	0	0.0
2.00	2	25.0	3	37.5	0	0.0	0	0.0
3.00	0	0.0	1	12.5	0	0.0	5	62.5
4.00	0	0.0	0	0.0%	8	100.0	3	37.5

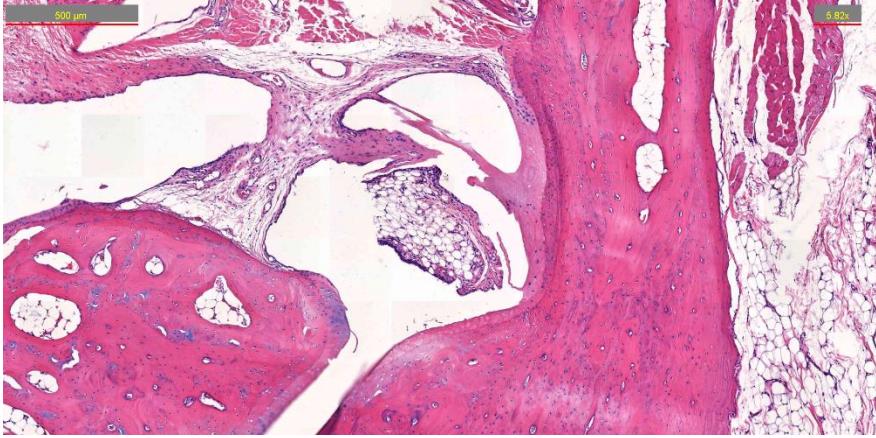
p=0,000

* Ki—kare; $p<0.05$ anlamlı

Tablo 4.1: Kondrosit nekrozu açısından karşılaştırma



Şekil 4.1: Grade 4 kondrosit nekrozu. Eklem aralığında kıkırdak yapısının tüm katmanlarında artmış sayıda nekrotik hücre (boş lakünler). Sinovyal membranda inflamatuvar infiltrasyon yoktur. Orta derecede intimal hiperplazi vardır. Subkondral kemikte minimal değişiklikler vardır (H&E, 5xpng.büyütme).



Şekil 4.2: Grade 4 kondrosit nekrozu. Eklem aralığında kıkırdak yapısının tüm katmanlarında artmış sayıda nekrotik hücre (boş lakünler). Sinovyal membranda inflamatuvar infiltrasyon yoktur. Hafif derecede vasküler proliferasyon ve intimal hiperplazi ile ödem izlendi. Subkondral kemikte minimal değişiklikler vardır (H&E, 5xpng.büyütme).

Kondron Oluşumu

Kondron oluşumu açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol ve MSM grubunda 75% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 kondron oluşumu mevcuttur (Tablo 4.2). MP grubundaki derecelendirme incelendiğinde 50%, 37,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0,1,2 kondron oluşumu tespit edilmiştir. HA grubunda ise 75%, 12,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0,1 ve 2 kondron oluşumu görülmüştür. 4 grup kondron oluşumu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanamamıştır($p=0,780$).

Kondron Oluşumu	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	6	75.0	6	75.0	4	50.0	6	75.0
1.00	2	25.0	2	25.0	3	37.5	1	12.5
2.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	1	12.5

p=0,780

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.2: Kondron oluşumu açısından karşılaştırma

Fissür Oluşumu

Fissür oluşumu açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 25% ve 75% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 fissür oluşumu mevcuttur. MSM grubunda grade 0 ve 3 fissür oluşumu bulunmazken 50% ve 50% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 fissür oluşumu tespit edilmiştir (Tablo 4.3). MP grubundaki derecelendirmede grade 0 fissür oluşumu gözlemlenmezken 12,5%, 62,5% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 1,2 ve 3 fissür oluşumu görülmüştür. HA grubunda grade 0 fissür oluşumu saptanamazken 12,5%, 50% ve 37,5% oranlarında sırasıyla grade 1,2 ve 3 fissür oluşumu mevcuttur. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında fissür oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir (p=0,003).

Fissür Oluşumu	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	2	25.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1.00	6	75.0	4	50.0	1	12.5	1	12.5
2.00	0	0.0	4	50.0	5	62.5	4	50.0
3.00	0	0.0	0	0.0	2	25.0	3	37.5

p=0,003

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.3: Fissür oluşumu açısından karşılaştırma

Fokal Hücre Kaybı

Fokal hücre kaybı açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 37,5%, 37,5% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0,1 ve 2 fokal hücre kaybı mevcuttur. MSM grubunda ise 25%, 37,5%, 25% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0,1,2 ve 3 fokal hücre kaybı tespit edilmiştir (Tablo 4.4). MP grubundaki derecelendirmede grade 0 ve 1 fokal hücre

kaybı gözlemlenmezken 25% ve 75% oranlarında sırasıyla grade 2 ve 3 fokal hücre kaybı görülmüştür. HA grubunda grade 0 ve 3 fokal hücre kaybı saptanamazken 12,5% ve 87,5% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 fokal hücre kaybı mevcuttur. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında fokal hücre kaybı açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir (p=0,001).

Fokal Hücre Kaybı	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	3	37.5	2	25.0	0	0.0	0	0.0
1.00	3	37.5	3	37.5	0	0.0	1	12.5
2.00	2	25.0	2	25.0	2	25.0	7	87.5
3.00	0	0.0	1	12.5	6	75.0	0	0.0

p=0,001

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.4: Fokal hücre kaybı açısından karşılaştırma

Vaskülarite

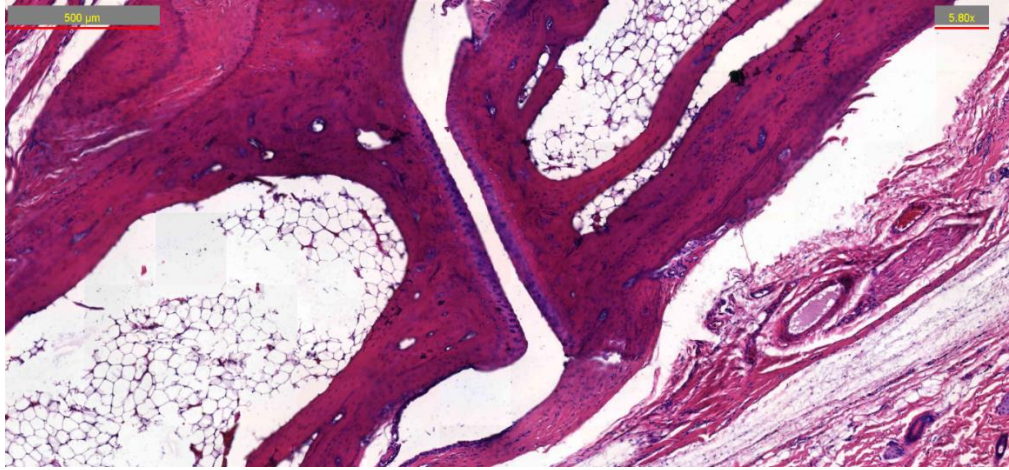
Vaskülarite açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda grade 0,3 ve 4 vaskülarite bulunmazken 87,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 vaskülarite yapısı mevcuttur (Tablo 4.5). MSM grubunda da kontrol grubuna benzer şekilde grade 0,3 ve 4 vaskülarite bulunmazken 50% ve 50% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 vaskülarite tespit edilmiştir (Şekil 4.3). MP grubundaki derecelendirmede grade 0 vaskülarite gözlemlenmezken 12,5%, 50%, 25% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1,2,3 ve 4 vaskülarite görülmüştür. HA grubunda tüm örneklerde (100%) grade 2 vaskülarite saptanmıştır. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında vaskülarite açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir (p=0,001).

Vaskülarite	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1.00	7	87.5	4	50.0	1	12.5	0	0.0
2.00	1	12.5	4	50.0	4	50.0	8	100.0
3.00	0	0.0	0	0.0	2	25.0	0	0.0
4.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0

p=0,001

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.5: Vaskülarite açısından karşılaştırma



Şekil 4.3: Grade 4 kondrosit nekrozu. Eklem aralığında kıkırdak yapısının tüm katmanlarında artmış sayıda nekrotik hücre (boş lakünler). Sinovyal membranda hafif derecede mononükleer inflamatuvar reaksiyon. Orta derecede artmış vaskülarite, hafif ödem ve fibroblastik aktivite artışı izlendi. Subkondral kemikte orta derecede bozulma vardır (H&E, 5xpng.büyütme).

Hücrel İnfiltrasyon

Hücrel infiltrasyon açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 62,5%, 25% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0,1 ve 2 hücrel infiltrasyon mevcuttur (Tablo 4.6). MSM grubunda ise 75% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 hücrel infiltrasyon tespit edilmiştir. MP grubundaki derecelendirmede 62,5%, 12,5% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0, 2 ve 4 hücrel infiltrasyon görülmüştür. HA grubunda 50% ve 50% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 hücrel infiltrasyon mevcuttur. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında hücrel infiltrasyon açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. (p=0,219).

Hücrel İnfiltrasyon	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	5	62.5	6	75.0	5	62.5	4	50.0
1.00	2	25.0	2	25.0	0	0.0	4	50.0
2.00	1	12.5	0	0.0	1	12.5	0	0.0
3.00	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4.00	0	0.0	0	0.0	2	25.0	0	0.0

p=0,219

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.6: Hücrel infiltrasyon açısından karşılaştırma

İntimal Hiperplazi

İntimal hiperplazi açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 75% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 intimal hiperplazi mevcuttur (Tablo 4.7). MSM grubunda grade 3 intimal hiperplazi bulunmazken 12,5%, 37,5% ve 50% oranlarında sırasıyla grade 0,1 ve 2 intimal hiperplazi tespit edilmiştir. MP grubundaki derecelendirmede eşit oranda (25%) grade 0,1,2 ve 3 intimal hiperplazi gözlemlenmiştir. HA grubunda grade 0,1 ve 3 intimal hiperplazi saptanamazken tüm örneklerde grade 2 intimal hiperplazi mevcuttur. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında intimal hiperplazi açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir (p=0,004).

İntimal Hiperplazi	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	0	0.0	1	12.5	2	25.0	0	0.0
1.00	6	75.0	3	37.5	2	25.0	0	0.0
2.00	2	25.0	4	50.0	2	25.0	8	100.0
3.00	0	0.0	0	0.0	2	25.0	0	0.0

p=0,004

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.7: İntimal hiperplazi açısından karşılaştırma

Subintimal Ödem

Subintimal Ödem açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda tüm örneklerde grade 1 subintimal ödem mevcuttur. MSM grubunda grade 0 subintimal ödem bulunmazken sırasıyla 50%, 37,5% ve 12,5% oranlarında grade 1,2 ve 3 subintimal ödem

tespit edilmiştir (Tablo 4.8). MP ve HA grubundaki tüm örnekler incelendiğinde aynı oransal sonuç elde edilmiş; 12,5% ve 87,5% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 subintimal ödem tespit edilmiştir. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında subintimal ödem açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Subintimal Ödem	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1.00	8	100.0	4	50.0	1	12.5	1	12.5
2.00	0	0.0	3	37.5	7	87.5	7	87.5
3.00	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0

$p<0,001$

* Ki—kare; $p<0.05$ anlamlı

Tablo 4.8: Subintimal ödem açısından karşılaştırma

Subintimal Fibrozis

Subintimal fibrozis açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 62,5% ve 37,5% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 subintimal fibrozis mevcuttur. MSM grubunda ise 37,5%, 25% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0, 1 ve 2 subintimal fibrozis tespit edilmiştir (Tablo 4.9). MP grubundaki derecelendirmede 50%, 37,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0, 1 ve 2 subintimal fibrozis görülmüştür. HA grubunda 12,5%, 37,5%, 37,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0, 1, 2 ve 4 subintimal fibrozis mevcuttur. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında subintimal fibrozis açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildir. ($p=0,338$).

Subintimal Fibrozis	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	5	62.5	3	37.5	4	50.0	1	12.5
1.00	3	37.5	2	25.0	3	37.5	3	37.5
2.00	0	0.0	3	37.5	1	12.5	3	37.5
3.00	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5

$p=0,338$

* Ki—kare; $p<0.05$ anlamlı

Tablo 4.9: Subintimal fibrozis açısından karşılaştırma

Osteokondral Lezyon

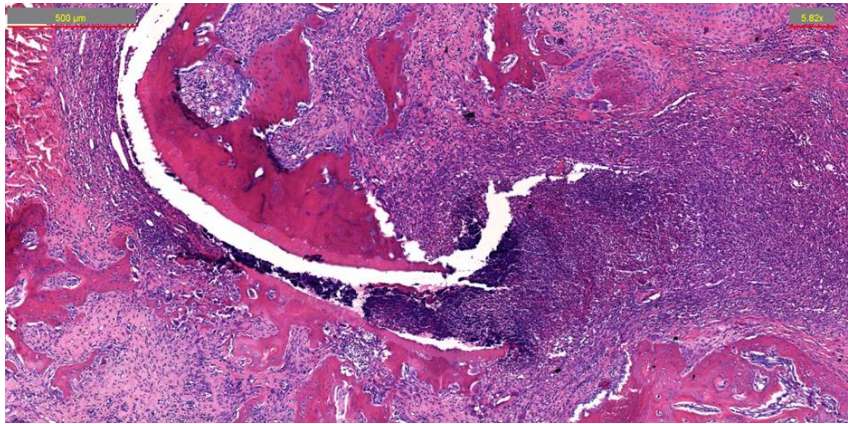
Osteokondral lezyon açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda 87,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 osteokondral lezyon mevcuttur. MSM grubunda 12,5% ve 87,5% oranlarında sırasıyla grade 0 ve 1 osteokondral lezyon tespit edilmiştir (Tablo 4.10). MP grubunda ise 12,5%, 62,5%, 12,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1, 2, 3 ve 4 osteokondral lezyon gözlemlenmiştir (Şekil 4.4). HA grubunda 75% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 osteokondral lezyon tespit edilmiştir. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında osteokondral lezyon açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Osteokondral Lezyon	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	7	87.5	1	12.5	0	0.0	0	0.0
1.00	1	12.5	7	87.5	1	12.5	6	75.0
2.00	0	0.0	0	0.0	5	62.5	2	25.0
3.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0
4.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0

$p<0,001$

* Ki—kare; $p<0.05$ anlamlı

Tablo 4.10: Osteokondral lezyon açısından karşılaştırma



Şekil 4.4: Grade 4 kondrosit nekrozu. Eklem aralığında kıkırdak yapısının tüm katmanlarında artmış sayıda nekrotik hücre (boş lakünler). Sinovyal membranda şiddetli karışık tipte inflamatuvar reaksiyon ve belirgin vasküler proliferasyon izlendi. Subkondral kemikte şiddetli destrüksiyon, osteokondral doku kaybı ve ülserasyon vardır (H&E, 5xpng.büyütme).

Subkondral Kemik Oluşumu

Subkondral kemik oluşumu açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda sırasıyla 75% ve 25% oranlarında grade 0 ve 1 subkondral kemik oluşumu mevcuttur. MSM grubunda grade 0 subkondral kemik oluşumu bulunmazken sırasıyla 62,5% ve 37,5% oranlarında grade 1 ve 2 subkondral kemik oluşumu tespit edilmiştir (Tablo 4.11). MP grubundaki derecelendirmede ise 37,5%, 50% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1,2 ve 3 subkondral kemik oluşumu dikkat çekmektedir. HA grubunda düşük grade subkondral kemik oluşumu saptanamazken 87,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1 ve 2 subkondral kemik oluşumu görülmüştür. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında subkondral kemik oluşumu açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Subkondral Kemik Oluşumu	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	6	75.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
1.00	2	25.0	5	62.5	3	37.5	7	87.5
2.00	0	0.0	3	37.5	4	50.0	1	12.5
3.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0

* Ki—kare; $p<0.05$ anlamlı

Tablo 4.11: Subkondral Kemik Oluşumu açısından karşılaştırma

Osteokondral Ayrılma

Osteokondral ayrılma açısından sonuçlar incelendiğinde, kontrol grubunda tüm örneklerde grade 0 osteokondral ayrılma mevcuttur. MSM grubunda sırasıyla 25%, 50% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0, 1 ve 2 osteokondral ayrılma tespit edilmiştir (Tablo 4.12). MP grubunda ise 75%, 12,5% ve 12,5% oranlarında sırasıyla grade 1,2 ve 3 osteokondral ayrılma gözlemlenmiştir. HA grubundaki tüm örnekler incelendiğinde 12,5%, 62,5% ve 25% oranlarında sırasıyla grade 0, 1 ve 2 osteokondral ayrılma tespit edilmiştir. 4 grup kendi içerisinde karşılaştırıldığında osteokondral ayrılma açısından gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Osteokondral Ayrılma	Kontrol		MSM		MP		HA	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
.00	8	100.0	2	25.0	0	0.0	1	12.5
1.00	0	0.0	4	50.0	6	75.0	5	62.5
2.00	0	0.0	2	25.0	1	12.5	2	25.0
3.00	0	0.0	0	0.0	1	12.5	0	0.0

p<0,001

* Ki—kare; p<0.05 anlamlı

Tablo 4.12: Osteokondral ayrılma açısından karşılaştırma

Toplam OARSI

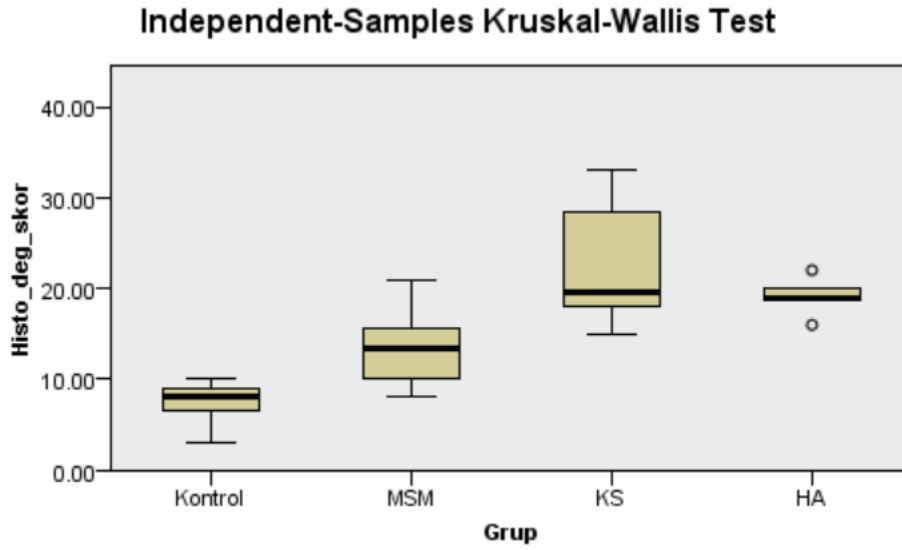
Histolojik toplam skorları gruplar arası karşılaştırmaları ve tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.13 'de verilmiştir. Histolojik değerlendirme skorları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir (p<0.001). Kontrol grubu ile HA ve MP arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.001). Kontrol grubunun medyan değeri anlamlı düzeyde HA ve MP gruplarına göre daha düşük elde edilmiştir.

Toplam OARSI Skoru

Grup	Ort ± S	Medyan (Min – Maks)	
Kontrol ^a	7.50 ± 2.20	8.00 (3 – 10)	p<0.001*
MSM ^{a,c}	13.38± 4.24	13.50 (8 – 21)	
MP ^c	22.50 ± 6.57	19.50 (15 – 33)	
HA ^c	19.25± 1.67	19.00 (16 – 22)	

*, Kruskal-Wallis test; a,b,c Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar aynı harfe sahip yöntemler arasında fark yoktur; p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.13: Toplam OARSI skoru açısından karşılaştırma



Şekil 4.5: Toplam OARSI skorunun gruplar içinde dağılım şeması

4.2. Radyolojik Değerlendirme

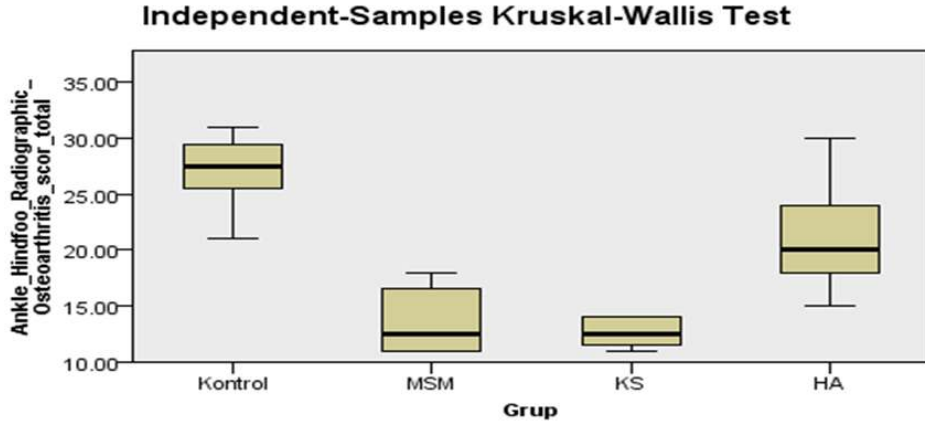
AHRO skorlaması gruplar arasında anlamlı farklılık göstermektedir ($p < 0.001$). Kontrol grubu ile MP ve MSM arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$; $p = 0.001$). MP ve MSM gruplarının medyan değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması nedeniyle radyolojik skor karşılaştırılmasında istatistiksel olarak MP ve MSM grubu kontrol grubuna göre üstünlük göstermiştir (Tablo 4.14).

AHRO skoru

Grup	Ort $\pm$ S	Medyan (Min – Maks)	
Kontrol ^a	27.13 $\pm$ 3.27	27.50 (21 – 31)	$p < 0.001^*$
MSM ^{b,d}	13.63 $\pm$ 3.02	12.50 (11 – 18)	
MP ^d	12.63 $\pm$ 1.30	12.50 (11 – 14)	
HA ^{c,a,b}	21.13 $\pm$ 4.76	20.00 (15 – 30)	

*, Kruskal-Wallis test; a,b,c Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar aynı harfe sahip yöntemler arasında fark yoktur; $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.14: Radyolojik değerlendirme açısından karşılaştırma



Şekil 4.6: Radyolojik değerlendirme gruplar içinde dağılım şeması

4.3. Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirme

Gruplarda Dorsifleksiyon ve Plantarfleksiyon Farkları anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.103$; $p=0.771$) (Tablo 4.15).

Eklem Hareket Açıklığı Değerlendirme

Grup		Ort $\pm$ S	Medyan (Min –Maks)	p
Kontrol	Dorsifleksiyon	3.13 $\pm$ 3.72	2.5 (0 – 10)	0.103
	Plantarfleksiyon	8.13 $\pm$ 5.30	10 (0 – 15)	
MSM	Dorsifleksiyon	1.88 $\pm$ 5.30	0 (-5 – 10)	
	Plantarfleksiyon	9.38 $\pm$ 9.80	7.5 (0 – 30)	
MP	Dorsifleksiyon	8.75 $\pm$ 23.11	0 (-5 – 65)	
	Plantarfleksiyon	10.63 $\pm$ 9.80	5 (0 – 25)	
HA	Dorsifleksiyon	7.50 $\pm$ 4.63	7.5 (0 – 15)	
	Plantarfleksiyon	11.25 $\pm$ 6.41	12.5 (0 – 20)	
	Dorsifleksiyon			0.771
	Plantarfleksiyon			0.771

*, Kruskal-Wallis test; a,b,c Bonferroni düzeltilmeli ikili karşılaştırmalar aynı harfe sahip yöntemler arasında fark yoktur; $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4.15: Eklem hareket açıklığı değerlendirme açısından karşılaştırma

5. TARTIŞMA

Osteoartrit günlük yaşamsal aktiviteleri önemli oranda etkileyen bir problemdir. Osteoartrit prevalansı 65 yaş üstü hastalarda ortalama 25%'dir. (90). Özellikle alt ekstremitelerde görülen osteoartritler, mobilizasyonu ve yaşam standartlarını ciddi şekilde bozabilmektedir. Osteoartritin oluşumunda birçok etken rol oynamaktadır. Her eklem bölgesi için ortak ve yaygın sebep olarak eklem içi travma gösterilmektedir. Bunun yanı sıra genetik, yaşlanma, dizilim bozuklukları, eklem stabilitesini bozan bağ yaralanmaları genel olarak osteoartrit oluşumunda neden olarak gösterilebilir. Osteoartritin başlamasıyla birlikte geri dönüşü olmayan bir süreç tetiklenmiş olur. Osteoartritin progresyonunun sonucunda alt ekstremitelerde kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinde son tedavi seçeneği olarak artroplasti uygulanmaktadır. Artroplastinin masraflı, hastaya yeni morbidite kazandıran bir süreç olması nedeniyle konservatif tedavilerin önemi her geçen gün artmaktadır. Bu çerçevede bu çalışmayla özellikle travma sonrası sıkça görülen ayak bileği osteoartritinde; MSM ve pratikte sıkça kullanılan MP, HA gibi ajanların etkinliğini değerlendirebilmek ve ayrıca MSM ajanıyla ileride yapılacak ortopedik çalışmalara öncülük edilmesi amaçlanmıştır. Son dönemde osteoartrit ve kemik iyileşmesi üzerine yapılmış moleküler ve klinik çalışmalarda, MSM'nin bu patolojiler üzerine olumlu etki gösterdiği bildirilmektedir. (17, 18, 64, 91, 92). Bu nedenle yaptığımız çalışmada, travmanın 0. gününde uygulanabilecek, ayrıca girişimsel olmayan bir tedavi modalitesi olan MSM'nin PTAO üzerindeki olası etkilerini, sıçanlarda oluşturulan deney gruplarındaklinikte uygulanmakta olan güncel tedavi yöntemleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

Osteoartrit gelişiminde geri dönüşümü mümkün olmayan süreci tetikleyen en önemli değişiklik histolojik düzeyde kıkırdak yapısının bozulmasıdır. Günümüzde halen bu süreci yavaşlatacak veya durduracak etkili bir konservatif yöntem geliştirilememiştir. Bu nedenle, bu problemin çözümüne yönelik klinik ve deneysel araştırmalar hız kesmeden devam etmektedir. Osteoartrit süreci boyunca oluşan kıkırdak hasarlarının primer iyileşmesi optimal şartlarda hiyalin kıkırdak oluşumu ile sonuçlanmalıdır. Fakat şu ana kadarki literatür incelendiğinde, kıkırdak hasarı sonrası hiyalin kıkırdak oluşumu ile sonuçlanan kıkırdak iyileşmesinin mümkün olmadığı görülmektedir. Yapılan çalışmalar, mevcut tedavi seçenekleri göz önünde bulundurulduğunda kıkırdak yaralanması sonrasında en iyi iyileşme ihtimalinin fibröz kıkırdak oluşumu ile sonuçlanacağını göstermektedir.

Ayak bileği eklemine anatomik ve biyomekanik özellikleri diz eklemine göre oldukça farklılık göstermektedir., Ayak bileği diz eklemine kıyasla travmaya sekonder osteoartrit gelişimine daha yatkındır, eklem uyumu daha fazladır, eklem kıkırdığı daha incedir, ekstraselüler matriksinde daha az su daha fazla glikozaminoglikan mevcuttur ve proinflatuar sitokinlerin inhibisyonu daha azdır. (1). Bu sebeple özellikle travma sonrasında gelişebilecek osteoartrit sürecinin değerlendirilmesinde ayak bileğinde yapılacak çalışmaların da önemli olduğu aşikardır. Biz de çalışmamızda travma sonrası ayak bileği osteoartritini değerlendirmeyi hedefledik.

PTAO'nun güncel tedavi seçenekleri arasında konservatif tedavi ve cerrahi tedavi yer almaktadır. Konservatif tedavi seçenekleri arasında ise eklem içi enjeksiyonların popüler olduğu dikkat çekmektedir. Enjeksiyon uygulamaları, uygulanmasının basit ve pratik olmasına ek olarak özellikle hastanın şikayetini hızlı şekilde çözebilmesi nedeniyle her geçen gün daha çok tercih edilmektedir. Özellikle MP ve HA üzerine yapılmış klinik çalışmaların sonuçları literatürde halen tartışılmaktadır. Anti-inflatuar ajanların kullanılmasının teoride hem ağrı yolağını hem de inflammatuar süreci baskıladığı olumlu bir süreç olarak düşünülse de; oluşan bu anti-inflatuar ortamda doku iyileşmesinin inhibe olup kırık iyileşmesine olumsuz etkileri olabileceği ileri sürülmektedir (93). Ayrıca tekrarlanan enjeksiyon seçeneklerinin kıkırdak kaybı ile sonuçlanabileceği bildirilmekte ve bu tedavilerin kanıt düzeyinin düşük olduğu görülmektedir (94). Bu nedenle uygulanacak anti inflammatuar tedavi seçenekleri, palyatif tedavi seçenekleri arasında değerlendirilmek gerekmektedir. PTAO'nun tedavisinde amaç; tedavi edici, maldüşük maliyetli ve hastaya ek morbidite yaratmayacak tedavilerin geliştirilmesi olmalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalar; MSM'nin proinflatuar sürecin negatif etkilerini engellediği, mezenkimal kök hücrenin kondrojenik dönüşümünü arttırdığı ve pre-osteoblast oluşumuna olumlu etkilerinin olduğu göstermiştir(17-19). Bu kapsamda MSM 'nin kıkırdak iyileşmesini olumsuz yönde etkilemeden anti-inflatuar ortam oluşturduğu ve kondrojenezisi arttırdığı varsayımına dayanarak yaptığımız çalışmada MSM'nin kıkırdak hasarı sonucu tetiklenen osteoartrit sürecindeki önleyici tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

PTAO hayvan modellemesi literatürde travmatik ve travmatik olmayan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1). Ayak bileği osteoartriti modeli için literatüre bakıldığında daha çok travmatik olmayan modelleme yöntemlerinin tercih edildiği görülmektedir. Eklem içi IL-1 β enjeksiyonu ile ayak bileği osteoartriti modellemesi, Scott ve ark tarafından tanımlanmıştır

(95). Bu yöntemin 24 saat içerisinde osteoartrit geliştirmesi nedeniyle yapılacak değerlendirmeleri olumsuz yönde etkileyebileceği düşünölmektedir. Diğer travmatik olmayan ayak bileği osteoartrit modellemesi ise kısa dönem ayak bileği immobilizasyonudur. Renner ve ark. tanımladığı bu yöntemde osteoartrit gelişim süreci 7 hafta olarak belirtilmiş ve kontralateral eklem ile karşılaştırma sağlanmıştır (96). İmmobilizasyon sonrası tekrar mobilizasyon ve fizyoterapi üzerine çalışmalar için daha kullanışlı olacağı düşünölmektedir. Son yıllarda popölaritesi artan diğer bir osteoartrit indükleyici yöntem, Guingamp ve ark tanımladığı Mono-iodoasetat enjeksiyonlarıdır (97). Kısa dönemde ciddi kırıkta harabiyeti ile karakterize bu yöntem kırıkta indükleyici yöntemlerin denenmesi için uygun olacağı düşünölmektedir. Bir diğer yöntem olarak ise yaşlandırma kullanılmaktadır. Olağan durumlarda sıçanlarda spontan osteoartrit çok nadir olarak görölmektedir. Mohr ve Lehman ise 26 aylık yaşlı sıçanlarda spontan osteoartrit gelişebileceğini tanımlamıştır (98). Fakat bu tarz modellemenin deneklerin yaşı gereği deneysel çalışmada kullanılacağı alanların kısıtlı olacağı unutulmamalıdır. Daha maliyetli ve kapsamlı diğer yöntem ise mutant deneklerin oluşturulmasıdır. Yamamoto ve ark. tanımladığı yöntemde B6C3F₁ mutant sıçanlarda doğumdan itibaren 9.ayda spontan olarak özellikle erkeklerde osteoartrit geliştiği tanımlanmıştır (99).

Travmatik PTAO modellerinde ise yöntemsel olarak ayak bileğinin stabilizasyonunu bozarak veya eklem içi kırık modeli oluşturarak ayak bileğinde osteoartrit gelişimi indüklenmektedir. Chang ve ark. ayak bileğinin stabilizasyonunu bozacak iki farklı yöntem tanımlanmıştır (100). Bunlardan medial yaklaşımla oluşturulan modelde tibialis posterior tendonu ve deltoid ligaman kesilmekte, medial kapsüle insizyon yapılmaktadır. Diğer model ise mediolateral stabilizasyon bozucu modelidir. Bu model medial modeldeki rezeksiyonlara ek olarak ATFL, CFL, Peroneus longus ve brevis, lateral kapsül insizyonu ile oluşturulmaktadır. Liang ve ark. tanımladığı sıçanlarda post-travmatik osteoartrit modellemesinde medial malleol osteotomisi ile ayak bileğinde osteoartrit gelişim süreci moleküler, histopatolojik ve radyolojik olarak 8 haftada gerçekleşmektedir (84). 8 hafta içerisinde deneklere stabilizasyon uygulanmamış olup her denekte osteoartrit gözlemlenmiştir. Bu yöntemin en büyük avantajı osteoartrit gelişim sürecinin deneysel çalışmalara uygun sürede gelişebiliyor olması ve uygulanabilirliğinin diğer yöntemlere göre daha kolay olmasıdır. Biz de yaptığımız çalışmada yukarıda tanımladığımız yöntemlerin arasından medial malleol osteotomisini seçtik. Böylece travma sonrasında oluşan ayak bileği

kıkırdak yaralanmasına bağlı gelişen osteoartrit sürecini, hayvan modeline de en uygun şekilde yansıtmayı hedefledik.

Çalışmamızda model oluşturulmasını takip eden süreçte oluşan kıkırdak hasarı ve uygulanan tedavi yöntemlerinin kıkırdak üzerine etkisi histopatolojik olarak değerlendirildiğinde; MSM uygulanan grup ile kontrol grubu arasında yapılan OARSI skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hayvan modelleri üzerinde MSM dozu ve OARSI skoru ilişkisini gösteren literatürde çalışma sayısı kısıtlıdır. Kim ve ark. tarafından osteoartrit oluşturulan ratlarda *Achyranthes japonica Nakai* ekstraktı oral yolla uygulanmış ve 300mg/kg dozda MSM verilen grup ile karşılaştırmıştır. MSM'nin bu dozda dizdeki osteoartrit üzerine olumlu etkisi tanımlanmıştır (101). Ezaki ve ark. tarafından hayvan deneylerinde MSM dozunun güvenirliliğinin tanımlandığı çalışmada ise MSM dozları 1G, 10G, 100G olarak karşılaştırmış ve bu G dozu 0,06g/kg/gün olarak belirtilmiştir. 10G ve 100G dozu alan deneklerde osteoartrit üzerine 1G doza göre daha olumlu etkiler olurken belirgin şekilde organ atrofisine sebep olmuştur (85). Yaptığımız çalışmada ise literatürde bahsedilen komplikasyonların oluşmasını engelleyecek ve aynı zamanda osteoartrit üzerine olumlu etki görebileceğimiz 0,06g/kg/gün MSM dozu kullanıldı. İleride bu konu üzerine yapılacak çalışmalarda, ideal MSM dozunun belirlenmesi adına organ atrofisine neden olmayan yüksek doz MSM kullanımının histopatolojik değerlendirmesinin anlamlı olabileceği öngörülebilir. Aynı zamanda yukarıda bahsettiğimiz ayak bileği ve diz eklemine biyolojik farklarından ötürü MSM tedavisinin başarısı ayak bileği eklemi için kısıtlanmış olabilir.

Kontrol grubu ile MP ve HA grupları arasında OARSI skorları karşılaştırıldığında ise skorların gruplar arasında anlamlı olarak farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak MP ve HA gruplarında kontrol grubuna göre daha fazla oranda PTAO geliştiği görülmüştür. Elde ettiğimiz bu sonuç; osteoartrit gelişimi sürecinde daha önce etkinliklerinin değerlendirildiği ve klinik pratikte sıklıkla kullanılmakta olan MP ve HA'nın literatürde belirtildiği gibi mevcut anti-inflamatuar etkilerinin kırık sonrası iyileşme sürecini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir (102). Literatürde çalışmamıza benzer olarak travmatik ayak bileği yaralanması sonrasında gelişen kıkırdak hasarına bağlı osteoartrit modeli oluşturularak olası tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği çalışma sayısı çok olmasa da, Jimbo ve ark. tarafından monoiodoasetat ile indüklenerek oluşturulmuş ayak bileği osteoartrit modelinde eklem içi HA uygulanmasının sıçanlarda ağrı duyusunu azalttığı ve

PTAO gelişimini hafif düzeyde histopatolojik olarak inhibe ettiği ortaya koyulmuştur (103). Çalışmamızda bulduğumuz bu farklı sonucun kırık sonrası anti-inflamatuar ortamın, kırık iyileşmesini bozması ve monoiodoasetat ile oluşturulan ayak bileği osteoartritin çalışmamızdan farklı olarak dejeneratif süreci erken dönemde tetiklemesinden kaynaklandığı düşünüldü.

PTAO'da ilk basamak tanı aracı olarak radyolojik görüntüleme kullanılmaktadır. Liang ve ark tarafından tanımlanan PTAO modellemesinde 8.haftanın sonunda belirgin radyolojik değişiklikler görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda 8.haftanın sonunda Kraus ve ark tanımladığı ayak bileği osteoartrit skorlaması ile yaptığımız radyolojik değerlendirme sonrası MSM ile kontrol grubu arasında radyolojik skorlar açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Her ne kadar MSM uygulaması OARSI skorlarını etkilemese de MSM'nin PTAO gelişim sürecinde radyolojik kötüleşmeyi önlediği gösterilmiştir. MP grubunda yapılan radyolojik değerlendirme sonucunda HA ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak osteoartrit derecelendirmesinde anlamlı fark tespit edildi. Yaptığımız çalışmada MP ve HA histopatolojik olarak osteoartrit gelişiminde olumsuz sonuç verebilse de MSM ve MP radyolojik olarak osteofit gelişiminde ve eklem aralık mesafesinin korunmasında olumlu sonuçlar göstermektedir. HA grubunda ise diğer gruplara göre radyolojik iyileşme görülmemiş kontrol grubu ile benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuca göre HA 'nın PTAO üzerine radyolojik olarak etkisinin kısıtlı olduğu düşünülebilir.

Osteoartritin eklem ağrısından sonra en önemli bulgusu fonksiyonel olarak eklem hareket açıklığının azalmasıdır. Ayak bileğinde eklem hareket açıklığı genelde tibiotalar eklemin dorsifleksiyonu ve plantarfleksiyonu ile değerlendirilmektedir. Azalan eklem hareket açıklığının yürüyüş kinematiği üzerine olumsuz etkileri literatürde gösterilmiştir (104). Bu nedenle eklem hareket açıklığı osteoartrit progresyonunu değerlendirmede önemli bir parametredir. Bu çalışmada yaptığımız eklem hareketi açıklığı değerlendirmesinde denekler arasında oluşabilecek farkların önüne geçebilmek amacıyla aynı deneğin kontralateral ayak bileklerindeki eklem hareketi açıklığı ile müdahale edilen ayak bileklerini karşılaştırdık. Değerlendirme sonucunda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç, histopatolojik ve radyolojik elde edilen veriler ile fonksiyonel sonuçların paralellik göstermeyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda; klinik pratikte tek ve kombinasyonlar şeklinde kullanılan MSM'nin daha önce literatürde gösterilmiş kondrojenik ve anti-inflamatuar özelliklerinin PTAO

gelişimi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucunda MSM'nin radyolojik olarak PTAO üzerine olumlu etkileri olabileceğini fakat kırıkta iyileşmesi üzerine olumlu etkisinin olmadığını gösterdik. Gelecekte yapılacak çalışmalarda MSM dozunun artırılarak farklı dozların olası etkilerinin değerlendirilmesinin fonksiyonel ve histolojik farklı sonuçlara etkisi olabilir. Pratikte sıkça kullanılan MP ve HA enjeksiyonlarının ise ayak bileğine tekrarlayan girişimsel işlemlerin yarattığı olası hasar nedeniyle kırık oluşumu sonrası akut dönemde etkilerinin olumsuz yönde olabileceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Ayak bileğinin travmatik eklem içi kırıkları ve buna bağlı gelişen progresif osteoartrit bulguları hastanın günlük yaşamını ve mobilizasyonunu etkileyen önemli bir problemdir. Eklem içi kırıkta patolojilerinin tedavisinde ve bu patolojilerin önlenmesinde birçok deneysel veya klinik yöntemler literatürde tanımlanmıştır. Bu amaçla çalışmamız ile travmatik hayvan modellemesi üzerinde MSM'nin ve genel kabul görmüş tedavi modalitelerinin kırıkta patolojisinin gelişim süreci üzerine etkileri karşılaştırılmalı olarak gösterilmeye çalışılmıştır.

Çalışma sonucunda:

- Histolojik olarak yapılan değerlendirmede MSM'nin PTAO üzerine olumlu veya olumsuz etkisi olmadığı belirlenmesine rağmen MP ve HA tedavilerinin inflamatuvar sürecin şiddetini histolojik olarak arttırabildiği belirlendi.
- Radyolojik olarak yapılan değerlendirmede HA tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı anlaşıldı, MSM ve MP tedavilerinin PTAO üzerine olumlu etkileri olabileceği anlaşıldı.
- Eklem hareket açıklığı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
- Bu sonuçlar neticesinde yapılan tedaviler histolojik ve radyolojik olarak farklılıklar göstermesine rağmen klinik belirteç olarak kullandığımız eklem hareket açıklığı üzerinde etkili değildir. Buna bağlı olarak genel pratikte sıkça kullanılan tedavi modalitelerinin yeniden gözden geçirecek kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Bu bağlamda MSM 'nin etkilerinin daha iyi anlaşabilmesi için bu konuda ileride yapılacak çalışmalarda MSM dozajının güvenli aralıklarda kalınarak arttırılarak veya daha farklı klinik belirteçler kullanılarak klinik olarak daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Delco ML, Kennedy JG, Bonassar LJ, Fortier LA. Post-traumatic osteoarthritis of the ankle: A distinct clinical entity requiring new research approaches. *J Orthop Res.* 2017;35(3):440-53.
2. M B. Ankle arthritis: Review and current concepts. *Journal of Arthroscopy and Joint Surgery.* 2014;1(1):19-26.
3. Saltzman CL, Salamon ML, Blanchard GM, Huff T, Hayes A, Buckwalter JA, et al. Epidemiology of ankle arthritis: report of a consecutive series of 639 patients from a tertiary orthopaedic center. *Iowa Orthop J.* 2005;25:44-6.
4. Valderrabano V, Horisberger M, Russell I, Dougall H, Hintermann B. Etiology of ankle osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2009;467(7):1800-6.
5. Weatherall JM, Mroczek K, McLaurin T, Ding B, Tejwani N. Post-traumatic ankle arthritis. *Bull Hosp Jt Dis (2013).* 2013;71(1):104-12.
6. Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, et al. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. *Drug Metab Rev.* 2019;51(4):498-523.
7. Barg A, Pagenstert GI, Hugle T, Gloyer M, Wiewiorski M, Henninger HB, et al. Ankle osteoarthritis: etiology, diagnostics, and classification. *Foot Ankle Clin.* 2013;18(3):411-26.
8. Gorbachova T, Melenevsky YV, Latt LD, Weaver JS, Taljanovic MS. Imaging and Treatment of Posttraumatic Ankle and Hindfoot Osteoarthritis. *J Clin Med.* 2021;10(24).
9. Le V, Veljkovic A, Salat P, Wing K, Penner M, Younger A. Ankle Arthritis. *Foot Ankle Orthop.* 2019;4(3):2473011419852931.
10. Barakat AS, Ibrahim NM, Elghobashy O, Sultan AM, Abdel-Kader KFM. Prevention of post-traumatic osteoarthritis after intra-articular knee fractures using hyaluronic acid: a randomized prospective pilot study. *Int Orthop.* 2019;43(11):2437-45.

11. Jazrawi LM, Rosen J. Intra-articular hyaluronic acid: potential treatment of younger patients with knee injury and/or post-traumatic arthritis. *Phys Sportsmed*. 2011;39(2):107-13.
12. Shu CC, Zaki S, Ravi V, Schiavinato A, Smith MM, Little CB. The relationship between synovial inflammation, structural pathology, and pain in post-traumatic osteoarthritis: differential effect of stem cell and hyaluronan treatment. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):29.
13. Witteveen AG, Hofstad CJ, Kerkhoffs GM. Hyaluronic acid and other conservative treatment options for osteoarthritis of the ankle. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):CD010643.
14. Grodzinsky AJ, Wang Y, Kakar S, Vrahas MS, Evans CH. Intra-articular dexamethasone to inhibit the development of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2017;35(3):406-11.
15. Huebner KD, Shrive NG, Frank CB. Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2014;32(4):566-72.
16. Ward ST, Williams PL, Purkayastha S. Intra-articular corticosteroid injections in the foot and ankle: a prospective 1-year follow-up investigation. *J Foot Ankle Surg*. 2008;47(2):138-44.
17. Cheleschi S, Fioravanti A, De Palma A, Corallo C, Franci D, Volpi N, et al. Methylsulfonylmethane and mobilee prevent negative effect of IL-1beta in human chondrocyte cultures via NF-kappaB signaling pathway. *Int Immunopharmacol*. 2018;65:129-39.
18. Dalle Carbonare L, Bertacco J, Marchetto G, Cheri S, Deiana M, Minoia A, et al. Methylsulfonylmethane enhances MSC chondrogenic commitment and promotes pre-osteoblasts formation. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):326.
19. Karabay AZ, Aktan F, Sunguroglu A, Buyukbingol Z. Methylsulfonylmethane modulates apoptosis of LPS/IFN-gamma-activated RAW 264.7 macrophage-like cells

- by targeting p53, Bax, Bcl-2, cytochrome c and PARP proteins. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2014;36(6):379-89.
20. Hertel J. Functional Anatomy, Pathomechanics, and Pathophysiology of Lateral Ankle Instability. *J Athl Train.* 2002;37(4):364-75.
 21. Brockett CL, Chapman GJ. Biomechanics of the ankle. *Orthop Trauma.* 2016;30(3):232-8.
 22. Das A. A Review on the Anatomy and Biomechanics of the Foot-Ankle Complex. *Asian Society for Scientific Research.* 2018;4.
 23. Court-Brown CM, Caesar B. Epidemiology of adult fractures: A review. *Injury.* 2006;37(8):691-7.
 24. Scheer RC, Newman JM, Zhou JJ, Oommen AJ, Naziri Q, Shah NV, et al. Ankle Fracture Epidemiology in the United States: Patient-Related Trends and Mechanisms of Injury. *J Foot Ankle Surg.* 2020;59(3):479-83.
 25. Vanderkarr MF, Ruppenkamp JW, Vanderkarr M, Parikh A, Holy CE, Putnam M. Incidence, costs and post-operative complications following ankle fracture - A US claims database analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):1129.
 26. Clare MP. A rational approach to ankle fractures. *Foot Ankle Clin.* 2008;13(4):593-610.
 27. Arimoto HK, Forrester DM. Classification of ankle fractures: an algorithm. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(5):1057-63.
 28. Goost H, Wimmer MD, Barg A, Kabir K, Valderrabano V, Burger C. Fractures of the ankle joint: investigation and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(21):377-88.
 29. Weber MA. Bildgebende Diagnostik des Fußes. *Der Radiologe.* 2018;58(5):399.
 30. Wright DJ, Bariteau JT, Hsu AR. Advances in the Surgical Management of Ankle Fractures. *Foot Ankle Orthop.* 2019;4(4):2473011419888505.

31. Zaghoul A, Haddad B, Barksfield R, Davis B. Early complications of surgery in operative treatment of ankle fractures in those over 60: a review of 186 cases. *Injury*. 2014;45(4):780-3.
32. Elias I, Zoga AC, Morrison WB, Besser MP, Schweitzer ME, Raikin SM. Osteochondral lesions of the talus: localization and morphologic data from 424 patients using a novel anatomical grid scheme. *Foot Ankle Int*. 2007;28(2):154-61.
33. Anderson DD, Chubinskaya S, Guilak F, Martin JA, Oegema TR, Olson SA, et al. Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention. *J Orthop Res*. 2011;29(6):802-9.
34. Lotz MK, Kraus VB. New developments in osteoarthritis. Posttraumatic osteoarthritis: pathogenesis and pharmacological treatment options. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(3):211.
35. Van Dijk CN, Verhagen RA, Tol JL. Arthroscopy for problems after ankle fracture. *J Bone Joint Surg Br*. 1997;79(2):280-4.
36. Paley D, Lamm BM, Purohit RM, Specht SC. Distraction arthroplasty of the ankle--how far can you stretch the indications? *Foot Ankle Clin*. 2008;13(3):471-84, ix.
37. Krahenbuhl N, Susdorf R, Barg A, Hintermann B. Supramalleolar osteotomy in post-traumatic valgus ankle osteoarthritis. *Int Orthop*. 2020;44(3):535-43.
38. Michael J. Coughlin, Andrew Haskell, Charles L. Saltzman, Anderson B. Coughlin and Mann's Surgery of the Foot and Ankle. 9 ed: Mosby; 2013 October 23, 2013.
39. Burks JB. Tibiotalocalcaneal arthrodesis. *Clin Podiatr Med Surg*. 2012;29(4):529-45.
40. Coester LM, Saltzman CL, Leupold J, Pontarelli W. Long-term results following ankle arthrodesis for post-traumatic arthritis. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83(2):219-28.
41. Neufeld SK, Lee TH. Total ankle arthroplasty: indications, results, and biomechanical rationale. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2000;29(8):593-602.

42. Omar IM, Abboud SF, Youngner JM. Imaging of Total Ankle Arthroplasty: Normal Imaging Findings and Hardware Complications. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2019;23(2):177-94.
43. Rybalko D, Schwarzman G, Moretti V. Recent National Trends and Outcomes in Total Ankle Arthroplasty in the United States. *J Foot Ankle Surg*. 2018;57(6):1092-5.
44. Williams KI, Burstein SH, Layne DS. Metabolism of dimethyl sulfide, dimethyl sulfoxide, and dimethyl sulfone in the rabbit. *Arch Biochem Biophys*. 1966;117(1):84-7.
45. Herschler RJ. Methylsulfonylmethane and methods of use. US Patent. 1979.
46. Kantor ED, Lampe JW, Vaughan TL, Peters U, Rehm CD, White E. Association between use of specialty dietary supplements and C-reactive protein concentrations. *Am J Epidemiol*. 2012;176(11):1002-13.
47. Joung YH, Darvin P, Kang DY, Sp N, Byun HJ, Lee CH, et al. Methylsulfonylmethane Inhibits RANKL-Induced Osteoclastogenesis in BMMs by Suppressing NF-kappaB and STAT3 Activities. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159891.
48. Kim YH, Kim DH, Lim H, Baek DY, Shin HK, Kim JK. The anti-inflammatory effects of methylsulfonylmethane on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages. *Biol Pharm Bull*. 2009;32(4):651-6.
49. Ahn H, Kim J, Lee MJ, Kim YJ, Cho YW, Lee GS. Methylsulfonylmethane inhibits NLRP3 inflammasome activation. *Cytokine*. 2015;71(2):223-31.
50. Grimble RF. The effects of sulfur amino acid intake on immune function in humans. *J Nutr*. 2006;136(6 Suppl):1660S-5S.
51. Caron JM, Bannon M, Rosshirt L, O'Donovan L. Methyl sulfone manifests anticancer activity in a metastatic murine breast cancer cell line and in human breast cancer tissue-part I: murine 4T1 (66cl-4) cell line. *Chemotherapy*. 2013;59(1):14-23.
52. Karabay AZ, Koc A, Ozkan T, Hekmatshoar Y, Sunguroglu A, Aktan F, et al. Methylsulfonylmethane Induces p53 Independent Apoptosis in HCT-116 Colon Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2016;17(7).

53. Kim JH, Shin HJ, Ha HL, Park YH, Kwon TH, Jung MR, et al. Methylsulfonylmethane suppresses hepatic tumor development through activation of apoptosis. *World J Hepatol.* 2014;6(2):98-106.
54. Richmond VL. Incorporation of methylsulfonylmethane sulfur into guinea pig serum proteins. *Life Sci.* 1986;39(3):263-8.
55. Magnuson BA, Appleton J, Ames GB. Pharmacokinetics and distribution of [35S]methylsulfonylmethane following oral administration to rats. *J Agric Food Chem.* 2007;55(3):1033-8.
56. Cloutier JF, Castonguay A, O'Connor TR, Drouin R. Alkylating agent and chromatin structure determine sequence context-dependent formation of alkylpurines. *J Mol Biol.* 2001;306(2):169-88.
57. David Amiel, Robert M Healey, Oshima Y. Assessment of methylsulfonylmethane (MSM) on the development of osteoarthritis (OA): An animal study. *Federation of American Societies for Experimental Biology* 2008;22(S1).
58. Kloesch B, Liszt M, Broell J, Steiner G. Dimethyl sulphoxide and dimethyl sulphone are potent inhibitors of IL-6 and IL-8 expression in the human chondrocyte cell line C-28/I2. *Life Sci.* 2011;89(13-14):473-8.
59. Takashi Hasegawa, Sugi Ueno, Shoichiro Kumamoto, Yoshikai Y. Suppressive effect of methylsulfonylmethane (MSM) on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Japanese Pharmacology and Therapeutics.* 2004;32(7).
60. Msm-the Definitive Guide: A Comprehensive Review of the Science and Therapeutics of Methylsulfonylmethane [press release]. Topanga, CA, USA2003.
61. Debbi EM, Agar G, Fichman G, Ziv YB, Kardosh R, Halperin N, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:50.

62. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clin Drug Investig.* 2004;24(6):353-63.
63. Nakasone Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, et al. Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2011;2(5):893-9.
64. Notarnicola A, Maccagnano G, Moretti L, Pesce V, Tafuri S, Fiore A, et al. Methylsulfonylmethane and boswellic acids versus glucosamine sulfate in the treatment of knee arthritis: Randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(1):140-6.
65. Xie Q, Shi R, Xu G, Cheng L, Shao L, Rao J. Effects of AR7 Joint Complex on arthralgia for patients with osteoarthritis: results of a three-month study in Shanghai, China. *Nutr J.* 2008;7:31.
66. Barrager E, Schauss AG. Methylsulfonylmethane as a treatment for seasonal allergic rhinitis: additional data on pollen counts and symptom questionnaire. *J Altern Complement Med.* 2003;9(1):15-6.
67. Childs SJ. Dimethyl sulfone (DMSO₂) in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am.* 1994;21(1):85-8.
68. van der Merwe M, Bloomer RJ. The Influence of Methylsulfonylmethane on Inflammation-Associated Cytokine Release before and following Strenuous Exercise. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp).* 2016;2016:7498359.
69. Arafa NM, Hamuda HM, Melek ST, Darwish SK. The effectiveness of Echinacea extract or composite glucosamine, chondroitin and methyl sulfonyl methane supplements on acute and chronic rheumatoid arthritis rat model. *Toxicol Ind Health.* 2013;29(2):187-201.
70. Murav'ev Iu V, Venikova MS, Pleskovskaia GN, Riazantseva TA, Sigidin Ia A. [Effect of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on a destructive process in the joints of mice with spontaneous arthritis]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1991(2):37-9.

71. Magrans-Courtney T, Wilborn C, Rasmussen C, Ferreira M, Greenwood L, Campbell B, et al. Effects of diet type and supplementation of glucosamine, chondroitin, and MSM on body composition, functional status, and markers of health in women with knee osteoarthritis initiating a resistance-based exercise and weight loss program. *J Int Soc Sports Nutr.* 2011;8(1):8.
72. Berardesca E, Cameli N, Cavallotti C, Levy JL, Pierard GE, de Paoli Ambrosi G. Combined effects of silymarin and methylsulfonylmethane in the management of rosacea: clinical and instrumental evaluation. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(1):8-14.
73. Fleck CA. Managing ichthyosis: a case study. *Ostomy Wound Manage.* 2006;52(4):82-6, 8, 90.
74. Caron JM, Caron JM. Methyl Sulfone Blocked Multiple Hypoxia- and Non-Hypoxia-Induced Metastatic Targets in Breast Cancer Cells and Melanoma Cells. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141565.
75. Jafari N, Bohlooli S, Mohammadi S, Mazani M. Cytotoxicity of methylsulfonylmethane on gastrointestinal (AGS, HepG2, and KEYSE-30) cancer cell lines. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(3):420-5.
76. Lim EJ, Hong DY, Park JH, Joung YH, Darvin P, Kim SY, et al. Methylsulfonylmethane suppresses breast cancer growth by down-regulating STAT3 and STAT5b pathways. *PLoS One.* 2012;7(4):e33361.
77. S PN, Darvin P, Yoo YB, Joung YH, Kang DY, Kim DN, et al. The combination of methylsulfonylmethane and tamoxifen inhibits the Jak2/STAT5b pathway and synergistically inhibits tumor growth and metastasis in ER-positive breast cancer xenografts. *BMC Cancer.* 2015;15:474.
78. Joung YH, Na YM, Yoo YB, Darvin P, Sp N, Kang DY, et al. Combination of AG490, a Jak2 inhibitor, and methylsulfonylmethane synergistically suppresses bladder tumor growth via the Jak2/STAT3 pathway. *Int J Oncol.* 2014;44(3):883-95.
79. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White E. Associations of herbal and specialty supplements with lung and colorectal cancer risk in the VITamins and Lifestyle study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1419-28.

80. Horvath K, Noker PE, Somfai-Relle S, Glavits R, Financsek I, Schauss AG. Toxicity of methylsulfonylmethane in rats. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(10):1459-62.
81. McCabe D, O'Dwyer P, Sickie-Santanello B, Woltering E, Abou-Issa H, James A. Polar solvents in the chemoprevention of dimethylbenzanthracene-induced rat mammary cancer. *Arch Surg.* 1986;121(12):1455-9.
82. Borzelleca J, Sipes I, Wallace K. Dossier in support of the generally recognized as safe (gras) status of optimsim (methylsulfonylmethane; msm) as a food ingredient. *Food and Drug Administration: Vero Beach, FL, USA.* 2007.
83. Gaval-Cruz M, Weinshenker D. mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse. *Mol Interv.* 2009;9(4):175-87.
84. Liang D, Sun J, Wei F, Zhang J, Li P, Xu Y, et al. Establishment of rat ankle post-traumatic osteoarthritis model induced by malleolus fracture. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):464.
85. Ezaki J, Hashimoto M, Hosokawa Y, Ishimi Y. Assessment of safety and efficacy of methylsulfonylmethane on bone and knee joints in osteoarthritis animal model. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(1):16-25.
86. Tschon M, Salamanna F, Martini L, Giavaresi G, Lorenzini L, Calza L, et al. Boosting the Intra-Articular Efficacy of Low Dose Corticosteroid through a Biopolymeric Matrix: An In Vivo Model of Osteoarthritis. *Cells.* 2020;9(7).
87. Caglar C, Kara H, Ates O, Ugurlu M. Evaluation of Different Intraarticular Injection Therapies with Gait Analysis in a Rat Osteoarthritis Model. *Cartilage.* 2021;13(2_suppl):1134S-43S.
88. Kraus VB, Kilfoil TM, Hash TW, 2nd, McDaniel G, Renner JB, Carrino JA, et al. Atlas of radiographic features of osteoarthritis of the ankle and hindfoot. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(12):2059-85.
89. McIlwraith CW, Frisbie DD, Kawcak CE, Fuller CJ, Hurtig M, Cruz A. The OARSI histopathology initiative - recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the horse. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18 Suppl 3:S93-105.

90. Sevgi Atalay, Beral Alkan, Aytekin M. Osteoartrite Güncel Yaklaşım. Ankara Medical Journal. 2013;13(1).
91. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: Applications and Safety of a Novel Dietary Supplement. *Nutrients*. 2017;9(3).
92. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, Marsetyo AF, Setyohadi B. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones*. 2017;49(2):105-11.
93. McCrum C. Therapeutic Review of Methylprednisolone Acetate Intra-Articular Injection in the Management of Osteoarthritis of the Knee - Part 1: Clinical Effectiveness. *Musculoskeletal Care*. 2017;15(1):79-88.
94. Adukia V, Mangwani J, Issac R, Hussain S, Parker L. Current concepts in the management of ankle arthritis. *J Clin Orthop Trauma*. 2020;11(3):388-98.
95. Scott I, Midha A, Rashid U, Ball S, Walding A, Kerry P, et al. Correlation of gene and mediator expression with clinical endpoints in an acute interleukin-1beta-driven model of joint pathology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(6):790-7.
96. Renner AF, Carvalho E, Soares E, Mattiello-Rosa S. The effect of a passive muscle stretching protocol on the articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(2):196-202.
97. Guingamp C, Gegout-Pottie P, Philippe L, Terlain B, Netter P, Gillet P. Mono-iodoacetate-induced experimental osteoarthritis: a dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1670-9.
98. Mohr W, Lehmann H. Osteoarthrosis of the ankle joints in old rats. *Z Rheumatol*. 1992;51(1):35-40.
99. Yamamoto H, Iwase N. Spontaneous osteoarthritic lesions in a new mutant strain of the mouse. *Exp Anim*. 1998;47(2):131-5.
100. Chang SH, Yasui T, Taketomi S, Matsumoto T, Kim-Kaneyama JR, Omiya T, et al. Comparison of mouse and human ankles and establishment of mouse ankle

osteoarthritis models by surgically-induced instability. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(4):688-97.

101. Kim D, Lee D, Oh D, Jeong HC, Lee SJ, Sohn J, et al. A Mixture Containing Fermented *Achyranthes japonica* Nakai Ameliorates Osteoarthritis in Knee Joints of Monoiodoacetate-Injected Rats. *J Med Food*. 2020;23(8):811-7.
102. Umrath F, Pfeifer A, Cen W, Danalache M, Reinert S, Alexander D, et al. How osteogenic is dexamethasone?-effect of the corticosteroid on the osteogenesis, extracellular matrix, and secretion of osteoclastogenic factors of jaw periosteum-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:953516.
103. Jimbo S, Terashima Y, Teramoto A, Takebayashi T, Ogon I, Watanabe K, et al. Antinociceptive effects of hyaluronic acid on monoiodoacetate-induced ankle osteoarthritis in rats. *J Pain Res*. 2019;12:191-200.
104. Eerdekens M, Deschamps K, Wuite S, Matricali GA. Loss of Mechanical Ankle Function Is Not Compensated by the Distal Foot Joints in Patients with Ankle Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*. 2021;479(1):105-15.