

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**YÜKSEK ENERJİLİ ŞOK DALGALARININ İMMATÜR
KORTİKAL KEMİK ve PERİOST ÜZERİNDE İN VİVO
ETKİLERİ**



Uzmanlık Tezi
1883
Dr. Hakan GÜNDEŞ.

İSTANBUL-1994



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	2
1) ESWL Cihazının Teknik Prensipleri.....	2
2) ESWL'nin Renal Morfoloji ve Fizyoloji Üzerine Etkileri.....	6
3) ESWL'nin Kas-İskelet Sisteminde Potansiyel Kullanım Alanları.....	8
4) ESWL'nin Büyüme Plağı Gelişimi ve Yapısı Üzerine Etkileri.....	11
5) ESWL'nin Kortikal Kemik Dokusu Üzerinde in-Vitro Etkileri.....	12
GEREÇ ve YÖNTEM.....	13
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	25
ÖZET.....	28
KAYNAKLAR.....	29



GİRİŞ ve AMAC:

Ekstra Korporal Şok dalgaları -Extra Corporeal Shock Waves- (ESWL) su altında enerjinin ani salınımı ile yaratılan basınç dalgalarıdır^{6,7,11,12,21,22,34}. Akustik özellikleri su ile benzer olduğu sürece yayılım gösterdikleri ortama enerji transfer etmezler ve tahribat oluşturmazlar^{6,7,29}. Vücuttaki yumuşak dokularda bu ortamlardan biridir^{6,21,29}. Değişik akustik özelliklere sahip ortamlara geçiş bölgesinde (yüzey) ise enerji salınımı sonucu oluşan ani basınç farkının yarattığı gerdirici kuvvet mekanik parçalanmayı yaratır^{7,22,29,34}. Bu temel fizik prensibi üriner sistem taşlarının tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır.

Böbrek taşları ve kortikal kemik dokusunun akustik özelliklerinin benzer olması, "yumuşak doku-kortikal kemik" bileşkesine odaklanacak şok dalgalarının enerji transferi sonucu morfolojik değişiklikler oluşturabileceğini düşündürmüştür²⁹. Eğer kortikal kemik ve periosttaki morfolojik değişiklikler istenilen şekilde yönlendirilebiliyorsa şok dalgaları ile kemik gelişimini uyarabilecek mikro kırıklar ve kırık hematomu oluşurulması veya periostal reaksiyon ve kambiyum tabakasının uyarılması ile kemik uzamasının sağlanabilmesi noninvazif olarak gerçekleştirilebilir^{10,26,29,31}.

Bu çalışmanın amacı üç ana başlık altında toplanabilir:

- 1) ESWL uygulanan immatür kortikal kemik ve bunu çevreleyen periosteumda meydana gelebilecek erken ve geç dönem morfolojik değişiklikleri incelemek,
- 2) Morfolojik değişikliğin niteliği ile uygulanan şok dalgası sayısı arasındaki ilişkiyi saptamak,
- 3) Elde edilen sonuçların uygulama olasılığını sorgulamaktır.

GENEL BİLGİLER:

1) ESWL CİHAZININ TEKNİK PRENSİPLERİ:

A-Genel Bilgiler:

Üriner sistem taşlarının şok dalgaları ile tedavisi alternatif metodlara göre noninvaziv ve kıyaslanabilir oranda başarılı bir yöntem olarak görüldüğünden teknik olarak hızlı gelişmeler yaşanmış ve değişik cihazlar üretilmiştir^{6,7,12}. Burada amaç daha etkili, daha güvenli ve daha düşük maliyetle tedavinin uygulanabilmesidir⁶.

Şu anda kullanımda bulunan bütün ESWL cihazları aynı fizik kuralları ile çalışmaktadırlar^{6,7,12,34}. Su içinde küçük bir alanda, ani olarak enerjinin salınımı ile yüksek enerjili basınç (şok) dalgası üretilmektedir^{6,7,34}. Ortaya çıkan şok dalgası akustik kurallar sonucu içinde oluşturulduğu su tankını ve vücutta bulunan yumuşak dokuları (akustik özellikleri ile su ile aynı olduğundan) değişime uğramadan ve doku harabiyeti yaratmadan geçmektedir^{6,7,34}. Şok dalgası değişik akustik özelliklere sahip sert dokularla karşılaştığında yüzeyde oluşan ani basınç farkı sert (solid) dokuda gerdirici (tensile) kuvvet yaratır. Bu gerdirici kuvvet her solid yapıda bulunan birleştirici (cohesive) kuvveti aştığında yüzeyde başlamak üzere mekanik parçalanma ortaya çıkar^{6,7,34}.

Bütün ESWL cihazları enerji kaynağı, odaklama cihazı (focusing), odak tespit (localization) cihazı ve iletim (coupling) cihazı olmak üzere 4 ana parçadan oluşmaktadırlar. Bu ana parçaların geliştirilmesi ile değişik cihazlar üretilmiştir^{6,7,34}.

B-Teknik Özellikler:

Üriner sistem taşlarının şok dalgaları ile kırılması belirli fizik prensiplerinin işleyişi ile açıklanmaktadır. Bu prensipler şöyle sıralanabilir^{6,7,20,34}:

- 1) Şok dalgalarının vücut dışında oluşturulması (shock wave generation),
- 2) Oluşturulan şok dalgalarının oluşum bölgesinden uzak bir noktaya odaklanması (focusing),
- 3) Oluşturulan şok dalgalarının odak noktaya çevre dokulara hasar vermeden iletilmesi (coupling),
- 4) Hedeflenen tedavi noktasının tespit edilmesi ve uygun pozisyon verilmesi (localization and positioning).

1) Şok dalgalarının oluşturulması (shock wave generation)^{6,7} :

Şok dalgası oluşturulmasında temel olarak iki tip enerji kaynağı kullanılmaktadır.

A) Nokta kaynaklı cihazlar :

a-Elektrohidrolik şok dalgası kullanan cihazlar.

b-Laser kaynaklı şok dalgası kullanan cihazlar (yaygın kullanıma girmemiştir).

c-Mikroeksploziv şok dalgası kullanan cihazlar (yaygın kullanıma girmemiştir).

B) Geniş kaynaklı cihazlar:

a-Elektromanyetik şok dalgası kullanan cihazlar (Electromagnetic shock wave emitter-EMSE).

b-Piezoelektrik şok dalgası kullanan cihazlar (Piezoelectric shock wave emitter-PESE).

Şu anda elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik enerji kaynaklı cihazlar yaygın klinik kullanıma sahiptir^{20,34}. Elektrohidrolik şok dalgası kullanılan Dornier HM3 orjinal (1.jenerasyon) litotriptör olarak kabul edilmektedir^{6,7}. Bu cihazda enerji kaynağı olarak buji kullanılmakta ve hasta su tankının içine yerleştirilerek enerji dalgasının odaklanan noktaya iletilmesi (Coupling) sağlanmaktadır^{6,7,20,34} (tablo 1).

ENERJİ KAYNAĞI	ODAKLAMA CİHAZI	MİNİMUM ODAK ALANI	CİLT GEÇİŞ ALANI	LOKALİZASYON YÖNTEMİ	COUPLING YÖNTEMİ	ANESTEZİ
ELEKTRO HİDROLİK	ELİPSOİD	12X50 MM	156 MM	FLOROSKOPI	MEMBRAN	YOK/ ANALJEZİ
ELEKTRO MANYETİK	AKUSTİK LENS	11X90 MM	120 MM	FLOROSKOPI	MEMBRAN	YOK/ ANALJEZİ
PİZO ELEKTRİK	SFERİK	4X8 MM	300 MM	FLORO/US	MEMBRAN	YOK

TABLO-1: Değişik Tipte ESWL Cihazlarının Teknik Özellikleri.

2) Oluşturulan şok dalgalarının oluşum bölgesinden uzak bir noktaya odaklanması (focusing)^{6,7,20,34}:

a-Odaklanabilen minimum alan miktarı ve tedavideki önemi:

Değişik tipteki ESWL cihazlarında kullanılan odaklama aletinin teknik özelliklerine bağlı olarak (elipsoid, acoustical lens, self-focusing) enerji yoğunluğunun odaklandığı alan miktarı 0.3x0.6 cm ile 4.5x6.0 cm arasında değişmektedir^{6,7,20,34} (tablo 1).

Tablo 1'de görülebileceği gibi elektromanyetik ve elektrohidrolik litotriptörlerde odaklanabilen minimum alan miktarı oldukça geniştir. Buna bağlı olarak çevre renal dokuda oluşan akut (subkapsüler hematoma) ve kronik (subkapsüler fibrozis) harabiyet piezoelektrik litotriptörlere oranla daha fazladır^{8,9,13,15,18,20,24}. Buna karşın minimum odaklanabilen alan miktarı büyük olduğundan taşın parçalanması için uzun süren kesin odaklamalara gerek yoktur^{6,7,18,20,34}. Odaklanabilen alan miktarının darlığı piezoelektrik litotriptörlerde görülen tekrar tedavilerinin nedenlerinden biri olarak gösterilmektedir^{6,20}.

b- Şok dalgasının geçtiği minimum cilt alanı ve anestezi:

ESWL sırasında uygulanan enerji miktarı ve cilt seviyesinde oluşacak enerji yoğunluğu anestezi tipini belirler^{6,20}. Standart elektromanyetik ve elektrohidrolik litotriptörlerde şok dalgasının geçtiği minimum cilt alanı oldukça dardır (tablo 1). Bunun sonucu ortaya çıkan enerji yoğunluğu cilt ve ciltaltı dokularda hassasiyet ve ağrı meydana getirmektedir^{6,20,24}. Piezoelektrik ESWL cihazlarında ise toplam enerji yoğunluğunun az olması, şok dalgasının geçtiği cilt ve ciltaltı dokuların geniş olması ve daha küçük bir alana odaklanabilmesi nedeni ile daha az ağrı ortaya çıkmaktadır^{6,20,24}. Buna karşın düşük enerji yoğunluğu ve dar alana odaklanabilmesi nedeni ile yüksek oranda tekrar tedavisi gerekmektedir^{6,7}. Şok dalgasının oluşumunda kullanılan enerji kaynağının ve odaklama cihazının değişimine bağlı olarak ikinci jenerasyon litotriptörlerde çok daha az miktarlarda anestezi kullanımına (intravenöz sedasyon ve analjezik) ihtiyaç duyulmaktadır⁶ (tablo 1).

3) Oluşturulan şok dalgalarının odak noktaya çevre dokulara hasar vermeden iletilmesi (coupling)^{6,34}.

"Coupling" oluşturulan şok dalgasının enerji kaybetmeyeceği bir ortam içinde (su) ilerleyerek vücuttaki yumuşak dokulara hasar vermeden katı (solid) hedefle buluşmasının sağlanmasıdır^{6,34}.

Günümüzde kullanılan iletim sistemleri hastaların içine yerleştirildiği su tanklarından hastanın vücuduna yaslanan su dolu yastıkcıklara (membran) uzanan geniş bir yelpazeyi içermektedir^{6,21,34}. Su tankı kullanılan litotriptörlerle odaklama nispeten zordur^{6,21,34}. Su tankının yer kaplamasının yanısıra "ıslak" tedavi hastada rahatsızlık yaratmaktadır^{6,21,34}.

Ayrıca su altı seviyenin kardiovasküler sistem üzerinde hipotansif etkisi mevcuttur^{6,21,34}. Yeni geliştirilen sistemlerde bütünüyle kapatılmış şok tüpleri kullanılmaya başlanmış ve daha basit pozisyonlarda "kuru" litotripsi olanağı sağlanmıştır³⁴.

4) Hedeflenen tedavi noktasının tespit edilmesi ve uygun pozisyon verilmesi (localization and positioning)^{6,20,34}.

ESWL sırasında taş lokalizasyonu floroskopi veya ultrasonografi ile sağlanmaktadır. Floroskopi, verileri anlama kolaylığı (kullanım kolaylığı) ve kontrast madde kullanımına izin vermesi nedeni ile tercih edilmektedir^{6,34}. Buna karşın iyonize radyasyon riski ve radyoluslan taşları tespit edememesi dezavantajlarını oluşturmaktadır^{6,34}. Bu nedenle ultrasonun ESWL cihazlarında floroskopiye alternatif olarak kullanılması düşünülmüştür^{6,20,34}. Ultrasonografi tedavi sırasında taşın devamlı olarak monitörize edilebilmesine olanak sağlamakta, ayrıca radyoluslan taşları tespit edebilmektedir³⁴. İyonize radyasyon riskinin ortadan kalkması ve ucuz olması diğer avantajları olarak görülmektedir³⁴. Ultrasonun tercih edilmemesinin ana nedenleri; verileri anlamak amacı ile uzun süre eğitim alma gerekliliği (kullanım zorluğu) ve üreteral taşların tespitinde yetersiz kalmasıdır³⁴. tespit sistemlerinin etkinliği ve birbirine olan üstünlüğü konusunda değişik görüşler mevcuttur^{6,20,34}. Bazı kaynaklar ultasonun 2-3 mm'lik taşları dahi en az floroskopi kadar veya daha iyi tespit ettiğini belirtirken çoğunluğun görüşü şu anda iki yönlü floroskopik kontrol ile eşdeğer veya daha iyi görüntüleme ve lokalizasyon sağlayabilen bir sistem bulunamadığı yönündedir^{6,34}.

Özet olarak yeni litotriptörler ile alınan erken ve geç sonuçlar böbrek taşlarının kırılmasında bütün enerji kaynaklarının etkili olduğunu göstermektedir⁶. Orjinal cihazla karşılaştırıldıklarında ise yeni litotriptörlerin taş kırma oranlarının daha düşük ve tekrarlayan tedavi oranlarının daha yüksek olduğu gözlenmiştir^{6,7}.

2) ESWL'İN RENAL MORFOLOJİ ve FİZYOLOJİ ÜZERİNE ETKİLERİ :

ESWL'nin renal morfoloji ve fizyoloji üzerindeki etkilerini erken ve geç dönem olmak üzere iki grupta inceleyebiliriz.

A-ESWL'YE Bağlı Erken Dönemdeki Değişiklikler

a-Morfolojik Değişiklikler :

Şok dalgalarına bağlı olarak böbreklerde kanama, ödem, tübüler nekroz ve ileri dönemde fibroz gibi etkiler oluştuğu bilinmektedir^{8,9,15} . Böbreklerde oluşan bu travma bazen geçici fonksiyon kaybına neden olmaktadır^{18,30} . Klinik olarak en fazla gözlenen yan etki gros hematüridir ve tedaviden sonra 12 saat içerisinde gerilemektedir³⁰ .

Domuz böbreğinde şok dalgalarına bağlı histolojik ve fonksiyonel değişiklikler araştırılmış ve histolojik renal travmayı gösteren subkapsüler hematom ile fokal parankimal değişiklikler tespit edilmiştir³⁴ . Yapılan hayvan çalışmaları sonucunda renal morfolojik değişikliklerin doza bağımlı ve geçici olduğu, uzun süreli etkilerin sadece çok yüksek dozlarda şok uygulanması ile oluştuğu gösterilmiştir¹² .

Hayvanlarda oluşan renal parankimal hasara benzer değişikliklerin insanlarda da oluştuğu bildirilmiştir. Ancak bu değişikliklerin tespiti kullanılan görüntüleme yönteminin hassasiyetine bağlıdır. ESWL sonrası oluşan subkapsüler hematom insidansı ultrason ile % 0.6, bilgisayarlı tomografi ile % 15 ve Magnetik Rezonans İnceleme (MRI) ile % 24 olarak tespit edilmiştir^{3,6,7,23} . ESWL sonrası MRI ile en sık tespit edilen morfolojik değişiklikler böbrek ve çevre dokulardaki kanama ile ödemdir³ . Elektrohidrolik ESWL uygulanan hastalarda subkapsüler hematomun klinik olarak saptanma sıklığı ise % 2.5' dir^{15,34} . Bu hastaların üçte birinde kan transfüzyonuna ihtiyaç duyulmaktadır¹⁵ .

b-Fonksiyonel Değişiklikler:

Birçok araştırmacı ESWL'nin böbrek üzerine olan etkilerini ortaya koymak için ESWL öncesi ve sonrasında renosintigrafi, kan ve idrarda enzim miktarı ile düşük molekül ağırlıklı protein konsantrasyonunu ölçmüşlerdir^{2,14,17,34} . Bu enzimler böbrek dokusunun değişik bölgelerinde lokalize oldukları için ESWL sonrasında idrarda artan enzimin cinsi, hasarın olduğu bölgenin

tespitinde etkili bir yöntemdir. Üriner enzimler ile yapılan çalışmalara göre hücre hasar ESWL'den sonra maksimum 24 ile 72 saat sürmekte ve daha sonra gittikçe azalan enzimler genellikle 7 gün içerisinde normal seviyelere düşmektedir². Enzimlerin normal seviyeye gelmesi için 3 ay geçmesi gerektiği de bildirilmiştir¹⁷.

ESWL amacı ile kullanılan cihazın teknik özelliklerinin de parankimal hasar ile ilişkisi vardır. Elektrohidrolik, elektromanyetik ve piezoelektrik ESWL cihazlarının doku kültürleri üzerine olan etkileri araştırılmış ve sonuçta her üç cihaz ile yapılan ESWL sonrası canlı hücre sayısının hızla azaldığı gözlenmiştir³⁴. Elektromanyetik ve piezoelektrik ESWL uygulanan doku kültürlerinde canlı hücre sayısı işlemden sonra tekrar artarak normal değere ulaşmış, elektrohidrolik ESWL uygulanan doku kültürlerinde ise canlı hücre sayısında işlem sonrası çok az bir artış olduğu tespit edilmiştir³⁴. Bir başka çalışmada ise ESWL sonrası canlı hücre sayısı ile uygulanan güç (kV) arasında bağlantı olmadığı ve bunun şok dalga sayısı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir^{11,34}.

B-ESWL'YE Bağlı Geç Dönemdeki Değişiklikler

a-Hipertansiyon:

ESWL'ye bağlı en önemli yan etkinin geç dönemde ortaya çıkan hipertansiyon olduğu bildirilmiştir¹⁷. Yapılan çalışmalarda ESWL sonrası oluşan hipertansiyon oranı % 8 olarak bulunmuştur¹⁷. Ancak hayvan ve insanlar üzerinde aynı yaş grupları karşılaştırılarak yapılan çalışmalarda ESWL ile hipertansiyon oluşumu arasında bağlantı saptanamamıştır¹².

b-Tekrar Taş Oluşumu:

ESWL uygulanan hastaların uzun süreli takip edildiği merkez sayısı az olduğu için tekrar taş oluşumu ile ilgili çalışma sayısı azdır. Yapılan çalışmalarda % 5 'den az hastada yeni taş oluşumu tespit edilmiştir. Bu oran taşı tedavi edilmemiş hastalara göre daha düşüktür¹².

Özet olarak ESWL üriner taşların tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda ESWL'ye bağlı olarak ortaya çıkan morfolojik ve biokimyasal değişikliklerin renal fonksiyon açısından önemi bilinmemektedir. Ayrıca bir hastaya bir seansta uygulanması gereken maksimum şok dalga sayısı hakkında fikir birliği mevcut değildir.

3) ESWL'NİN KAS İSKELET SİSTEMİNDE POTANSİYEL KULLANIM ALANLARI:

ESWL'nin ortopedik hastalıkların tedavisinde kullanıma girmesi düşüncesi, kemik dokusu ile üriner sistem taşlarının akustik özelliklerinin benzer olmasından doğmuştur. Kas-İskelet sistemi hastalıklarının tedavisinde ESWL uygulanması konusunda yapılan çalışmalar şu başlıklar altında toplanabilir:

- 1- Kırık sonrası oluşan gecikmiş kaynama ve kaynamama gibi patolojik durumlarda ESWL uygulanarak sklerotik kemik uçlarının harabiyete uğratılması, mikrofissür ve yeni bir kırık hematomu oluşturulması yolu ile tedavi olasılığı.
- 2- Çimentolu ve çimentosuz eklem implantlarının çeşitli nedenlerle çıkartılması gerektiğinde kemik-çimento ve kemik-protez bileşkelerine uygulanacak şok dalgalarının bu işlemi kolaylaştıracak bir araç olarak kullanılması.

A-Psödoartroz Tedavisinde ESWL Kullanımı:

Bu konuda yapılan geniş kapsamlı iki çalışmada psödoartroz saptanan alana tek seansta 1000 ila 10000 şok dalgası uygulanmış, değişen immobilizasyon süreleri sonunda hastaların %67 ila 85'inde kaynamanın sağlandığı belirtilmiştir^{10,31}. Çalışmaya dahil edilen heterojen hasta gruplarında kırık tipine göre kaynamama kriterleri, uygulanmış konservatif veya cerrahi tedavi yöntemleri ve şok dalgası sayısının hangi kriterlere göre tespit edildiği vurgulanmamıştır. Çalışmalarda ESWL'nin sklerotik kemik uçlarını tahrip ettiği, mikrofissürler oluşturduğu ve bununla kan akımını artırdığı sonucuna varılmıştır. Standart olarak kaynama sağlanamayan skafoid kırıklarında saptanan başarısızlık kan akımının yetersizliği ve odaklanan hedefin göreceli olarak küçük olmasına bağlanmıştır.

Bu çalışmalarda gözlemlenen ve çözülmesi gereken eksiklikler şunlardır:

- 1) Kaynamama kriterlerinin dolayısı ile çalışma gurubunun kapsamının belirtilmemesi.
- 2) Yaş, cinsiyet, şok dalgası öncesi uygulanan tedavi yöntemleri ve kırık tipine göre eşit kontrol ve çalışma guruplarının olmaması.
- 3) Şok dalgası uygulandıktan sonra oluşan kaynamanın kriterlerinin tespit edilmemiş olması.
- 4) Uygulanan şok dalgası sayısı ve gücünün (kV) ampirik olarak tespit edilmiş olması.
- 5) Oluşan kaynamanın histopatolojik olarak incelenememesi.

B-Eklem İmplant Revizyonlarında ESWL Uygulamasının Yeri:

Farmakolojik ajanlarla tedavisi mümkün olmayacak düzeyde tahrip olmuş, ağrılı ve fonksiyon görmeyen eklemlerin biyolojik olarak inert sayılabilecek implantlar kullanılarak cerrahi yöntemlerle değiştirilmesi kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir^{13,25,27,28}. Eklemlerde bu tahribatı yapabilecek hastalıklar şu şekilde özetlenebilir:

1- Artritler:

A) Romatoid Artrit.

B) Jüvenil Romatoid Artrit.

C) Ankilozan Spondilit.

D) Primer Osteoartrit.

E) İkincil Osteoartrit: Doğumsal Kalça Çıkığı, Koksartriti, Pajet hastalığı, Travmaya İkincil, Slipped Capital Epiphysis.

2- Avasküler Nekroz: İdiopatik veya İkincil (Travma, böbrek hastalıkları, kortison kullanımı, alkolizm, sistemik lupus eritematozus, Gaucher hastalığı).

3-Pyojenik Artrit ve Tüberküloz.

4-Tümörler.

6-Kalıtısal (akondroplazi).

Bu amaçla kullanılan implantların kemiğe sağlam bir şekilde tutturulması protez cerrahisinin uzun dönemde başarılı sonuç vermesi, ağrısız ve fonksiyonel kalabilmesi açısından en önemli teknik kriterlerden biri olarak kabul edilmektedir^{28,32}. Bu amaçla kullanılan yöntemler arasında protezin kemik çimentosu (polimetilmetakrilat) ile kemiğe tutturulması, delikli (porous) protez yüzeyi ile sağlanacak biyolojik fiksasyon ve protezin hidroksiapatit gibi maddelerle kaplanması gösterilebilir^{28,32}. Fiksasyon amacı ile kullanılan yöntem ne olursa olsun her hangi bir nedenle protezin çıkartılması gerektiğinde büyük zorluklarla karşılaşmakta, bu da revizyon cerrahisinin mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır^{13,25,27,32}.

Çimentolu ve çimentosuz eklem implantlarının çeşitli nedenlerle çıkartılması gerektiğinde (revizyon cerrahisi) kemik-çimento veya kemik-protez bileşkelerine uygulanacak şok dalgalarının bu işlemi kolaylaştıracak bir araç olarak kullanılabilmesi düşüncesi ile yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur^{4,13,25,27,28,32}. Bu çalışmaları in-Vivo ve in-Vitro olarak iki başlık altında inceleyebiliriz.

1) İn-Vitro çalışmalar: ESWL'nin direkt olarak kemik-çimento bileşkesinin biyomekanik özellikleri üzerinde oluşturduğu değişiklikler gözlenmiş ve birbiri ile çelişen sonuçlar alınmıştır.

May ve Lewis ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda ESWL sonrası kemik çimentosunun gerilmeye ve kırılmaya karşı olan direncinde belirgin azalma saptamışlardır^{16,19}. **Karpman ve Weinstein**'in yaptığı çalışmalarda ESWL sonrası çimentoda mikro kırıklar ve kemik -çimento bileşkesinde ayrılma saptanmıştır^{13,32}. Dört yazar da ESWL'nin revizyon cerrahisinde yardımcı eleman olarak kullanılabileceği görüşüne varmışlardır.

Buna karşın **Schreurs** ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ESWL sonrası kemik-çimento bileşkesinde makroskopik veya radyolojik değişiklik saptanmamış, mikroskopik incelemede ise oluşan deliklerin (pore) normal olarak çimentoda bulunanlardan daha küçük olduğu saptanmıştır²⁵. **Braun'un** yaptığı çalışmada yüksek dozlarda kemik iliği sızıntısı gözlemlendiği bildirilmiştir⁴. **Stranne** ve arkadaşlarının yaptığı in-Vitro çalışmada kemik çimentosunun gerilmeye ve kırılmaya karşı olan direncinde azalma gözlenmemiştir²⁷. Üç yazar da ESWL'nin revizyon cerrahisinde etkili olmayacağı görüşüne varmışlardır.

2) İn-Vivo çalışmalar:

Stranne ve arkadaşlarının yaptığı in-Vivo çalışmada çimentosuz delikli (porous coated) protezler tavşanlara implante edildikten 15 hafta sonra ESWL uygulanarak protez-kemik bileşkesi direnci test edilmiş ve azalma saptanmamıştır²⁸.

Bu çalışmalarda gözlemlenen ve fikir birliği elde edilebilmesini olanaksız kılan eksiklikler şunlardır:

- 1) Çalışmalarda uygulanan şok dalgası sayısının değişkenliği.
- 2) Uygulanan şok dalgalarının gücünün (kV) değişkenliği.
- 3) Kullanılan ESWL cihazlarının çeşitliliği.
- 4) Değişik tipte odaklama, iletim (coupling) ve tespit (localization) sistemlerinin kullanılması.
- 5) Değişik tipte kemik çimentolarının kullanımı.
- 6) Kullanılan intamedüller parçanın çap, yüzey özellikleri ve metal cinsi açısından değişkenlik göstermesi.
- 7) Değişik türlere ait (insan, köpek, tavşan) değişik tipte kemiklerin (femur, tibia...) kullanımı.
- 8) Kullanılan biyomekanik test cihazlarının değişkenliği.
- 9) Çoğu çalışmanın (çimentolu fiksasyon sonrası) in-Vitro yapılması.

4) ESWL'nin BÜYÜME PLAĞI (FİZİS) GELİŞİMİ VE YAPISI ÜZERİNE ETKİLERİ:

Böbrek taşları ile kortikal kemiğin akustik özelliklerinin birbirine yakın olması, pediatrik yaş gurubunda ESWL uygulamaları sırasında amaç dışı odaklanma sonucu başta vertebral kolon olmak üzere çevredeki kemiklerde epifizyel tahribat oluşabileceği düşüncesini akla getirmiştir^{1,36}.

Bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar alınmıştır. **Arsdalen** ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada proksimal femur başlarına elektrohidrolik ESWL cihazı ile odaklanan 18 kV enerjili 1000 şok dalgasının 6. ayda yapılan radyolojik ve histopatolojik incelemelerinde kontrol gurubu ile anlamlı bir fark bulunamamış ve şok dalgalarının epifizyel dokuda değişiklik yaratmadığı sonucuna varılmıştır¹. Buna karşın **Yeaman** ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel elektrohidrolik ESWL cihazı ile proksimal femur başlarına odaklanan 20 kw enerjili 1500 şok dalgası ile büyüme plağında %44 oranında lezyon olduğu gözlenmiştir³⁶. Mikroskopik olarak saptanan patolojiler şunlardır; fokal büyüme displazisi , bir yada iki bölgeye lokalize organizasyon kaybı, kondrosit nekrozu, metafizde kırıkretansiyonu ve büyüme plağının osteoklastik rezorpsiyonu. Çalışmada 4. ve 10. haftalarda incelenen iki gurup arasında lezyonların ilerleme gösterdiği saptanmıştır. Büyüme plağının tahribata uğramış bölgesinin (lezyon) ve metafizde retansiyona uğrayan kırıkret dokunun osteoklastlar tarafından rezorbe olduğu ve kemik doku ile yenilendiği gözlenmiştir. Bunun sonucu olarak büyüme plağı perforasyonu oluşmuştur. Lezyonun 1 mm'den daha büyük çapta olması halinde kemik uzunluğunun etkilendiği gözlenmiştir (%7). Yapılan çalışmada şok dalgalarının büyüme plağının kalınlığını etkilemediği gözlenmiştir. Bu da fokal büyüme plağı lezyonlarının oluşmaması halinde şok dalgalarının büyümeyi negatif veya pozitif yönde etkilemediğini düşündürmektedir. Zaten fokal lezyonların oluşmadığı tedavi gurubu ile kontrol gurubu karşılaştırıldığında toplam kemik uzunluğunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken, fokal lezyonların olduğu örnekler katıldığında şok dalgası uygulamasının istatistiksel olarak anlamlı oranda kısalık oluşturduğu gözlenmiştir.

Bazı örneklerde lezyon oluşmaması veya oluşan lezyonda değişik seviyelerde tahribat görülmesi bilimsel olarak açıklanamamıştır. İki çalışma arasındaki fark rat büyüme plağının nispeten küçük olması nedeni ile etkilenme derecesinin yüksek olmasına ve 2. çalışmada kullanılan deneysel litotriptörün saldığı enerjinin tedavi amaçlı litotriptörden çok daha fazla olmasına bağlanmıştır³⁶.

5) ESWL'nin KORTİKAL KEMİK DOKUSU ÜZERİNDE İN-VİTRO ETKİLERİ:

Şok dalgaları ilerledikleri maddelerle akustik özellikleri aynı olduğu sürece enerjisini kaybetmeyen basınç dalgalarıdır^{6,7,29,34}. Su ve yumuşak dokuların akustik impedansları aynı olduğundan, su altında oluşturulan basınç (şok) dalgaları vücuttaki yumuşak dokuları enerji kaybına uğramadan ve tahribat oluşturmadan geçerler. Değişik akustik impedansa sahip dokuların geçiş bölgelerinde ise enerji salınımı nedeni ile mekanik tahribat oluşur^{6,7,29,34}.

Böbrek taşları ve kortikal kemik dokusunun akustik impedansının benzer olması, "yumuşak doku-kortikal kemik" bileşkesine odaklanacak şok dalgalarının enerji transferi sonucu morfolojik değişiklikler oluşturabileceğini düşündürmüştür²⁹. Klinikte önemli nokta kortikal kemikte oluşan morfolojik değişikliğin seviyesi ile uygulanan şok dalgasının enerji düzeyi ve sayısı arasında ilişkidir. Eğer kortikal kemik üzerindeki değişiklikler istenilen şekilde yönlendirilebiliyorsa şok dalgaları ile mikro kırıklar ve kemik gelişimini uyarabilecek yeni bir kırık hematomu oluşturulabileceği düşünülebilir²⁹.

Bazı çalışmalarda herhangi bir kortikal değişiklik saptanmazken, Sukul ve arkadaşlarının yaptığı in-Vitro çalışmada uygulanan şok dalgasının sayısı ile doğru orantılı olarak kortikal değişiklikler saptanmıştır²⁹. Bu çalışmada kullanılan bütün kemiklerde kortikal değişikliklerin ilk defa 1000 ila 2000 şok dalgası arasında ortaya çıktığı ve 5000. şok dalgasından sonra ek değişiklik oluşmadığı saptanmıştır. Çalışmanın in-Vitro olması nedeniyle görülen değişiklikler mikroskopik olarak incelenmemiş, sadece dekortikasyon, kemik kıymığı (bone chips) oluşumu, total kortikal defekt ve kırık oluşumu başlıkları altında toplanmıştır.

İn-vitro oluşan bu değişikliklerin in-vivo oluşturulması ve takibi, düşünülen fakat henüz uygulanmamış bir konudur²⁹. Selektif mikro kırık ve hematoma oluşturarak osteojenetik yanıtın uyarılması ve reaktif kemik oluşumu bir çok araştırmacının gündeme getirdiği ve çalışmaların devam ettiği konulardır²⁹.

GEREC ve YÖNTEM:

A-Şok Dalgalarının Uygulanması, Gross Ölçüm ve Diseksiyon Yöntemi:

Çalışmamızda 10 haftalık 4 ve 4 haftalık 11 olmak üzere toplam 15 erkek tavşan kullanıldı (tablo 2). Tüm tavşanlara 1000 veya 1500 adet, standart olarak 18 kV gücünde şok dalgası MFL 5000, Dornier Elektrohidrolik ESWL cihazı (Dornier Medical Systems, Inc., Marietta, Georgia) ile "twin shock" tekniği ile uygulandı. Tüm uygulamalarda şok dalgaları sağ femurda kemiğin distal 1/3'üne, suprakondiler bölgenin proksimaline odaklandılar. Tavşanların sol femurları kontrol grubu olarak değerlendirildi. Şok dalgası buji ile su tankının içinde ortaya çıkartıldıktan sonra eliptik bir lens aracılığı ile hedefe odaklandılar. Coupling (şok dalgasının hedefe iletimi) sağ ekstemiteye yaslanan su yastığı ile sağlandı. Odaklama iki yönlü floroskopi ile sağlandı. Uygulama esnasında vuruş sayısına bağlı olarak iki veya üç kez odaklama kontrol edildi. Bu sırada odaklamanın bozulmaması ve ağrının ortadan kaldırılması amacı ile tavşanlara 50 mg/kg dozda ketamin im. olarak verildi. Anestezi sonrası tavşanlar şok dalgasının ilerleyeceği su yastığının üzerine sıkı şekilde gaz sargı ile fikse edildiler (Resim 1 ve 2). Uygulanan şok dalgasının miktarı ve takip süresine bağlı olarak tavşanlar 4 gruba ayrılarak incelendi (tablo 2).

1. gruptaki 10 haftalık 4 tavşanın ikisine 18 kV gücünde 1000, diğer ikisine ise 1500 şok dalgası uygulandı. Bu tavşanlar uygulamadan 24 saat sonra aşırı eter anestezisi ile öldürüldüler ve sağ ve sol femur kemikleri çevre yumuşak dokular ile birlikte diseke edilerek %10 nötral formalin içerisinde fikse edildiler.

4 haftalık immatür 11 tavşan ise 3 gruba ayrılarak incelendi. 2. gruptaki iki tavşana sırası ile 1000 ve 1500 şok dalgası uygulandı ve 7. günün sonunda yukarıda belirtilen yöntem ile öldürülerek diseksiyon sağlandı. 3. gruptaki 3 tavşana 1500 şok dalgası uygulanarak 28. günde, 4. gruptaki 6 tavşanın 3'üne 1000, diğer 3'üne ise 1500 şok dalgası uygulanarak 42. günde diseksiyon uygulandı. Daha sonra cerrahi kumpas ile tüm spesimenlerde Trokanter Major-Diz Eklemleri ve Femur Baş-Diz Eklemleri arasındaki mesafeler ölçülerek kaydedildi (tablo 2).

B-Radyolojik Ölçümlerin Elde Edilmesi:

Diseksiyon sonrası sağ ve sol femurlar uygulama gruplarına göre ayrılarak radyolojik görüntü elde edildi. Görüntüler, magnifikasyon farkını önlemek amacı ile spesimenler radyolojik kaset

üzerine konarak ölçülü cetvel ile birlikte standart olarak 90 cm. uzaklıktan elde edildi. Grafiplerin elde edilmesinden sonra magnifikasyon gözardı edilerek Trokanter Major-Diz Eklemi ve Femur Baş-Diz Eklemi arasındaki mesafeler ölçülerek kaydedildi (tablo 3).

Materyallerin Histolojik İncelemeye Hazırlanması:

Radyolojik ölçüm sonrası materyaller % 10 nötral formalin ile fikse edildiler. Elektrohizoliz yöntemi ile dekalsifikasyon uygulanan parçalar, alkol ile dehidrasyonu takiben parafin bloklara alınarak takip edildiler. Bu bloklardan 5 mikrometre kalınlığında alınan çok sayıda kesit Hematoksilen-Eosin ile boyanarak X10 ve X40 büyütmelele ışık mikroskopisi ile değeriendirildi.

İstatistiksel Değeriendirme :

Kontrol ve çalışma gurupları arasındaki uzunluk ölçümleri Mann-Whitney, histolojik bulgular ise Fisher's Exact Test yöntemleri kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.



RESİM 1 ve 2: ESWL UYGULAMASI SIRASINDA POZİSYON VERİLMESİ.

BULGULAR:

Elde edilen bulgular uygulama gruplarına göre sınıflandırılarak incelendi.

Grup 1: 1. gruptaki tavşanların diseksiyonu sonrası makroskopik olarak iki tavşanın (1 ve 4 nolu) sağ femur çevresinde adele içi kanama ve ciltte peteşiler görüldü fakat kemik bütünlüğünde patoloji geos veya radyolojik olarak (fissür veya kırık) saptanmadı. Radyolojik ve makroskopik olarak kumpasla yapılan ölçümlerde sağ ve sol femur uzunlukları arasında fark gözlenmedi (Tablo 2 ve 3). Patolojik incelemelerde 1 ve 4 nolu örneklerin sağ femurlarında trabeküler kemikte yaygın fokal kanama odakları, ilik dokusunda ise yaygın kanama ve konjesyon saptandı (resim 3, 4 ve Tablo 4). 1 nolu örnekte ise fokal endosteal kanama odağı saptandı (resim 5).

Grup 2: 2. gruptaki tavşanların diseksiyonu sonrası makroskopik olarak patoloji saptanmadı. Radyolojik ve makroskopik olarak kumpasla yapılan ölçümlerde sağ ve sol femur uzunlukları arasında fark gözlenmedi (Tablo 2 ve 3). Patolojik incelemelerde her iki tavşanın sağ femur diafiz distalinde bağ dokusu yara iyileşmesi ile karakterize olan ve hücresel zenginlik gözlenmeyen periost kalınlaşması saptandı (Resim 6 ve Tablo 5). Ayrıca 5 nolu örnekte kortikal osteoblast sayısında fokal artış saptandı.

Grup 3: 3. gruptaki tavşanların diseksiyonu sonrası makroskopik olarak patoloji saptanmadı. Radyolojik ve makroskopik olarak kumpasla yapılan ölçümlerde sağ ve sol femur uzunlukları arasında fark gözlendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.700) (Tablo 2 ve 3) Ortalama uzunluk farkı kumpas ile ölçüldüğünde 0.5 mm, radyolojik ölçümde 0.6 mm olarak saptandı. Patolojik incelemelerde her üç tavşanın sağ femur diafiz distalinde kortikal kemik içerisinde bazofilik dejenerasyon saptandı (Resim 7 ve Tablo 6). Bu dejenerasyonun histolojik görüntü ve renk olarak hyalin kırık ile aynı özelliklere sahip olması dikkat çekici bulundu. Ayrıca iki örnekte odakal olarak aynı bölgede kambiyum tabakasında kalınlaşma (hücre sayısında artış ile karakterize) saptandı (Resim 8).

Grup 4: 4. gruptaki tavşanların diseksiyonu sonrası makroskopik olarak patoloji saptanmadı. Radyolojik ve makroskopik olarak kumpasla yapılan ölçümlerde sağ ve sol femur uzunlukları arasında fark gözlendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0.5887) (Tablo 2 ve 3). Ortalama uzunluk farkı kumpas ile ölçüldüğünde 0.9 mm, radyolojik ölçümde 1.5 mm olarak saptandı. Patolojik incelemelerde 1000 şok dalgası uygulanan her üç tavşanın sağ femur diafiz

distalinde kortikal kemik içerisinde bazofilik dejenerasyon saptandı (Resim 7 ve Tablo 7). 1500 adet şok dalgası uygulanan iki örnekte de bazofilik dejenerasyon saptanmadı. 3. örnek aşırı dekalsifikasyon nedeni ile incelenemedi. Buna karşın her 5 spesimende de kambiyum tabakasında kalınlaşma (hücre sayısında artış ile karakterize) saptandı (Resim 8).

3. ve 4. guruplar geç dönem histolojik değişiklikler göz önüne alınarak beraber değerlendirildiğinde lokalize bazofilik dejenerasyon ve kambiyum tabakasındaki kalınlaşma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0.02262 ve p: 0.0014).



HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASI NDA)	UYGULAN AN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI FEMUR UZUNLUKLARI			
						KONTROL (SOL)		ÇALIŞMA (SAĞ)	
						TD*	KD**	TD*	KD**
1	10 HAFTA	1650 g	1,000	18 kV	1 GÜN	71.5	66.5	71	66
2	10 HAFTA	1780 g	1,000	18 kV	1 GÜN	78	72	78	72
3	10 HAFTA	1710 g	1,500	18 kV	1 GÜN	75.5	72	75.5	72
4	10 HAFTA	1630 g	1,500	18 kV	1 GÜN	70.5	66.5	70	67
5	4 HAFTA	1120 g	1,000	18 kV	7 GÜN	57	55	57	55
6	4 HAFTA	1160 g	1,500	18 kV	7 GÜN	59	56.5	59	57
7	4 HAFTA	1610 g	1,500	18 kV	28 GÜN	71.5	67.5	72	68
8	4 HAFTA	1640 g	1,500	18 kV	28 GÜN	72	68.5	73	69
9	4 HAFTA	1770 g	1,500	18 kV	28 GÜN	79	75	79	76
10	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	72	68	73	68
11	4 HAFTA	1690 g	1,000	18 kV	42 GÜN	76	73	77	73
12	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	73.5	69	73.5	70
13	4 HAFTA	1635 g	1,500	18 kV	42 GÜN	74	70	73.8	70
14	4 HAFTA	1590 g	1,500	18 kV	42 GÜN	67.5	63.5	69.5	65.5
15	4 HAFTA	1760 g	1,500	18 kV	42 GÜN	79	75	79.5	75

TABLO 2: Belirlenen Takip Süresi Sonrası Ortopedik Kumpas ile Saptanan Femur Uzunlukları.

* TD: Trokanter Major-Diz eklemi arasındaki Mesafe.

**KD: Kalça Eklemi (Fovea Centralis)-Diz Eklemi Arasındaki mesafe.

HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASI NDA)	UYGULANAN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI FEMUR UZUNLUKLARI			
						KONTROL (SOL)		ÇALIŞMA (SAĞ)	
						TD*	KD**	TD*	KD**
1	10 HAFTA	1650 g	1,000	18 kV	1 GÜN	82	77.5	81.5	76.5
2	10 HAFTA	1780 g	1,000	18 kV	1 GÜN	88	83.5	88	84
3	10 HAFTA	1710 g	1,500	18 kV	1 GÜN	81	78	81	78
4	10 HAFTA	1630 g	1,500	18 kV	1 GÜN	86.5	82	86.5	82
5	4 HAFTA	1120 g	1,000	18 kV	7 GÜN	62	59.5	62	59.5
6	4 HAFTA	1160 g	1,500	18 kV	7 GÜN	64	61	64	61
7	4 HAFTA	1610 g	1,500	18 kV	28 GÜN	82.5	79	82	79
8	4 HAFTA	1640 g	1,500	18 kV	28 GÜN	83	79	83.5	80.5
9	4 HAFTA	1770 g	1,500	18 kV	28 GÜN	90	85.5	90	86
10	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	82	79	83	79.5
11	4 HAFTA	1690 g	1,000	18 kV	42 GÜN	87.5	83.5	88	84
12	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	83	80	83	80
13	4 HAFTA	1635 g	1,500	18 kV	42 GÜN	84	79.5	85	80
14	4 HAFTA	1590 g	1,500	18 kV	42 GÜN	78	75	80.5	76
15	4 HAFTA	1760 g	1,500	18 kV	42 GÜN	89	84.5	89	86

TABLO 3: Belirlenen Takip Süresi Sonrası Radyolojik Olarak Saptanan Femur Uzunlukları.

* TD: Trokanter Major-Diz eklemi arasındaki Mesafe.

**KD: Kalça Eklemi (Fovea Centralis)-Diz Eklemi Arasındaki mesafe.

HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASINDA)	UYGULANAN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI SAPTANAN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	
						KONTROL (SOL)	ÇALIŞMA (SAĞ)
1	10 HAFTA	1650 g	1,000	18 kV	1 GÜN	YOK	1) FOKAL ENDOSTEAL KANAMA ODAĞI, 2) KORTİKAL KEMİKTEKİ VASKÜLER YAPIDA STAZ
2	10 HAFTA	1780 g	1,000	18 kV	1 GÜN	YOK	YOK
3	10 HAFTA	1710 g	1,500	18 kV	1 GÜN	YOK	YOK
4	10 HAFTA	1630 g	1,500	18 kV	1 GÜN	YOK	1) TRABEKÜLER KEMİKTE YAYGIN FOKAL KANAMA ODAKLARI, 2) İLİK DOKUSUNDA YAYGIN HEMORAJİ VE KONJESYON

TABLO 4: 24 Saat Takip Süresi Sonrası Saptanan Patolojik Değişiklikler.

HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASINDA)	UYGULANAN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI SAPTANAN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	
						KONTROL (SOL)	ÇALIŞMA (SAĞ)
5	4 HAFTA	1120 g	1,000	18 kV	7 GÜN	YOK	1) PERİOSTTA YARA İYİLEŞMESİNİ GÖSTEREN FİBROZ KALINLAŞMA (HÜCRE SAYISINDA ARTIŞ YOK)
6	4 HAFTA	1160 g	1,500	18 kV	7 GÜN	YOK	1) PERİOSTTA YARA İYİLEŞMESİNİ GÖSTEREN FİBROZ KALINLAŞMA (HÜCRE SAYISINDA ARTIŞ YOK)

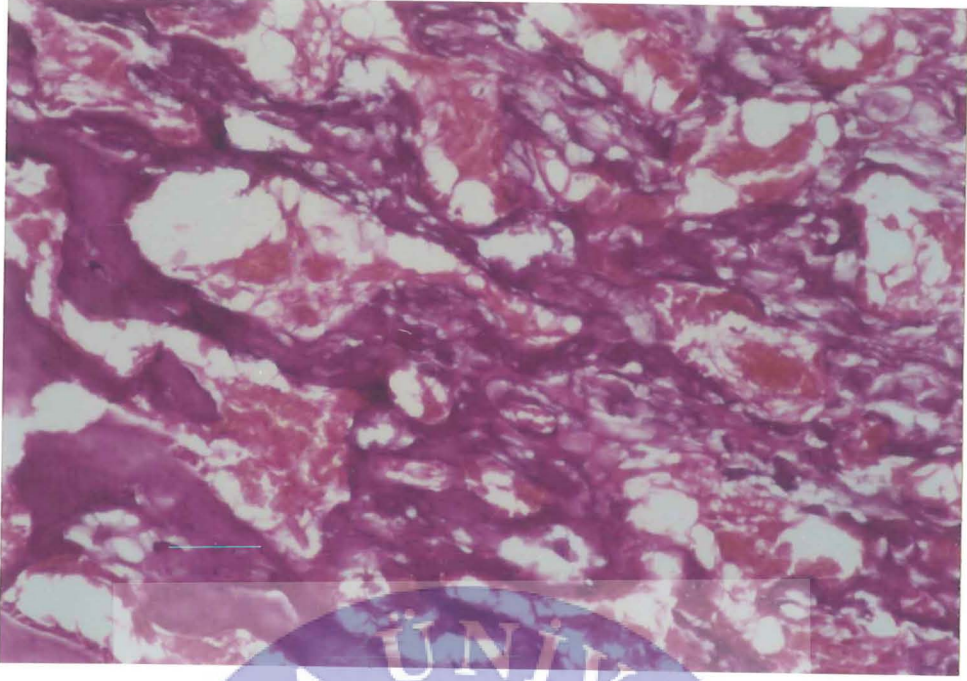
TABLO 4: 7 gün Takip Süresi Sonrası Saptanan Patolojik Değişiklikler.

HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASINDA)	UYGULANAN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI SAPTANAN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	
						KONTROL (SOL)	ÇALIŞMA (SAĞ)
7	4 HAFTA	1610 g	1,500	18 kV	28 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA), 2) KORTEKSDE BAZOFİLİK DEJENERASYON (KIKIRDAK DOKUSU İLE AYNI RENKTE)
8	4 HAFTA	1640 g	1,500	18 kV	28 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA) 2) KORTEKSDE BAZOFİLİK DEJENERASYON (KIKIRDAK DOKUSU İLE AYNI RENKTE)
9	4 HAFTA	1770 g	1,500	18 kV	28 GÜN	YOK	1) KORTEKSDE AŞIRI BAZOFİLİK DEJENERASYON (KIKIRDAK DOKUSU İLE AYNI RENKTE)

TABLO 6: 28 Gün Takip Süresi Sonrası Saptanan Patolojik Değişiklikler.

HAYVAN NO	YAŞ (ESW SIRASINDA)	AĞIRLIK (TAKİP SONRASINDA)	UYGULANAN ŞOK DALGASI SAYISI	GÜÇ	TAKİP SÜRESİ	TAKİP SONRASI SAPTANAN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	
						KONTROL (SOL)	ÇALIŞMA (SAĞ)
10	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA), 2) KORTEKSDE BAZOFİLİK DEJENERASYON
11	4 HAFTA	1690 g	1,000	18 kV	42 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA), 2) KORTEKSDE BAZOFİLİK DEJENERASYON
12	4 HAFTA	1630 g	1,000	18 kV	42 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA), 2) KORTEKSDE BAZOFİLİK DEJENERASYON
13	4 HAFTA	1635 g	1,500	18 kV	42 GÜN	KORTEKSDE VASKÜLER YAPIDA KONJESYON	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA),
14	4 HAFTA	1590 g	1,500	18 kV	42 GÜN	YOK	1) KAMBİYUM TABAKASINDA KALINLAŞMA (HÜCRESEL ÇOĞALMA), 2) İLİK DOKUSUNDA HEMATOM
15	4 HAFTA	1760 g	1,500	18 kV	42 GÜN	YOK	AŞIRI DEKALSİF. SONRASI OLUŞAN ERİME NEDENİ İLE İNCELEME YAPILAMADI.

TABLO 7: 42 Gün Takip Süresi Sonrası Saptanan Patolojik Değişiklikler.



RESİM 3: TRABEKÜLER KEMİKTE YAYGIN FOKAL KANAMA ODAKLARI (x 40).



RESİM 4: İLİK DOKUSUNDA YAYGIN KANAMA VE KONJESYON (x 40).



RESİM 5: FOKAL ENDOSTEAL KANAMA ODAĞI (x 40).



RESİM 6: PERİOSTTA BAĞ DOKUSUNUN YARA İYİLEŞMESİ İLE KARAKTERİZE FİBROZ KALINLAŞMA (HÜCRE DEN FAKİR) (x 40).



RESİM 7: KORTİKAL KEMİKTE BAZOFİLİK DEJENERASYON (x 40) .



RESİM 8: KAMBIYUM TABAKASINDA HÜCRE DEN ZENGİN KALINLAŞMA (x 10).

TARTIŞMA:

Bu çalışma ESWL uygulanan immatür kortikal kemik ve periost dokusunda oluşan erken ve geç dönem değişiklikleri tanımlamıştır. Bu konuda geç dönem değişiklikleri gösteren çalışma bulunmadığı için sonuçları kıyaslama olanağı bulunamamıştır.

Daha önce kliniğimizde yapılan benzer bir çalışmada immatür rat femurlarının çok ufak olması nedeni ile odaklama problemlerinin yaşanması ve sonuç alınamaması, bu çalışmada tavşan kullanılmasını gerektirmiştir.

Daha önce yapılan bir çalışmada ESWL sonrası görülen kortikal değişikliklerin 1000 şok dalgasından sonra başladığı ve 2000 şok dalgasına kadar artarak sürdüğü belirtilmiş ve ilave şok dalgası ile değişiklik saptanmadığı gözlenmiştir²⁹. Ayrıca görülen kortikal değişikliklerin şok dalgasının gücünden (kV) bağımsız olarak oluştuğu saptanmıştır²⁹. İn-Vitro olmasına rağmen ESWL'nin kortikal kemik dokusu üzerine etkisi konusunda yapılmış bu tek çalışma uygulanacak şok dalgası sayısının ve gücünün seçiminde etkili olmuştur. (18 kV üriner sistem taşlarının tedavisinde uygulanan güç miktarıdır).

Elde edilen sonuçlar erken ve geç dönem olmak üzere iki başlık altında incelenebilir:

A-ESWL uygulanan diyafizyel kemikte erken dönemde gözlenen değişiklikler (tablo 4):

Erken dönemde (24 saat) ESWL uygulamasının kemik dokusunda travma oluşturduğunu gösteren değişiklikler saptanmıştır. Bunları özetlersek;

- 1) Trabeküler kemikte yaygın fokal kanama odakları (resim 3),
- 2) İlik dokusunda yaygın kanama ve konjesyon (resim 4),
- 3) Fokal endosteal kanama odağı saptanmıştır (resim 5).

Erken dönemde periost dokusunda değişiklik saptanmamıştır.

Tüm bu değişiklikler, daha önceki çalışmalarda varılan ESWL'nin kemik dokusunda travmatik değişikliklere neden olmadığı kanısını çürütmektedir^{1,6,7}. Değişikliklerin hem 1000, hem de 1500 şok dalgası uygulanan iki femurda gözlenirken diğer ikisinde görülmemesinin sebebi anlaşılammıştır. Örnek sayısı az olmakla birlikte ESWL'nin travmatik etkilerinin "all-or-none" kanunu çerçevesinde ortaya çıktığı savı ileri sürülebilir. Ayrıca bu değişikliklerin oluşması için 1000 şok dalgasının yeterli olduğu gözlenmektedir.

Daha önce Sukul ve arkadaşlarının 1000 şok ila 2000 şok dalgası arasında in-Vitro olarak gözlediği kortikal gros değişiklikler (fissür ve kırık oluşumu) çalışmamızda gros olarak veya radyolojik kontrollerle gözlenmemiştir²⁹. Sukul ve arkadaşlarının çalışmasında piezoelektrik ESWL cihazı kullanılması sonuçların farklı olmasında etkili olabilir. Bilindiği gibi piezoelektrik ESWL cihazları şok dalgasını çok daha küçük alanlara odaklayabilmektedirler^{6,20,34}. Bunun dışında Sukul ve arkadaşlarının çalışmasının in-Vitro olması odaklama sırasında anestezinin idamesi ve deneğin hareketi sonucu odak noktanın kaybedilmesi gibi sorunları ortadan kaldırarak odaklamanın çok daha kesin şekilde yapılmasını sağlamış olabilir.

B- ESWL uygulanan diyafizyel kemikte 7. günde gözlenen değişiklikler (tablo 5):

ESWL uygulamasının 7. gününde kemik dokusunda görülen travmatik değişikliklerin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Buna karşın periost dokusunda hücre sayısında artış gözlenmeksizin bağ dokusunun yara iyileşmesi ile karakterize fibroz kalınlaşma gözlenmiştir (resim 6). Bu periost dokusunun da travmaya maruz kaldığı fakat erken dönemde yapılan histolojik inceleme ile bunun saptanamadığı kanısını uyandırmıştır. Bu değişikliklerin oluşması için 1000 şok dalgasının yeterli olduğu gözlenmektedir.

C- ESWL uygulanan diyafizyel kemikte 28. ve 42. günde gözlenen değişiklikler (tablo 6,7):

ESWL uygulaması sonrası in-Vivo olarak takip edilen kortikal kemik dokusunda 4. haftadan itibaren histolojik incelemelerde fokal "bazofilik dejenerasyon" olduğu gözlenmiştir (resim 7). Kortikal kemik dokusu matriksinin eozinofilik olması bu değişikliğin ESWL sonrası osteosit ölümüne bağlı oluşabilecek dekalsifikasyon ile açıklanabilmesini olanaksız kılmaktadır. Yapılan histolojik incelemede kortikal kemik dokusunda bazofilik dejenerasyon görülen alandaki renk değişikliğinin kırık dokusu ile aynı renkte olması dikkati çekmiştir. Dikkati çeken diğer bir nokta 4 haftadan fazla takip edilen 8 örnekten altısında değişikliğin tüm özellikleri ile standart olarak gözlenmesidir. **Bu değişiklik daha önce literatürde tarif edilmemiştir.**

İncelenen 8 örnekten yedisinde bazofilik dejenerasyon oluşan kortikal kemik dokusunun hemen üzerinde bulunan periost dokusunun kambiyum tabakasında hücresel çoğalma ile karakterize kalınlaşma saptanmıştır (resim 8). **Bu çalışma yeterli sayıda ve enerji (kV) ile kemik-periost bileşkesine uygulanacak şok dalgalarının kambiyum tabakasını hücresel çoğalma yönünde uyardığını göstermiştir.**

Bu uyarının patofizyolojisi araştırılması gereken bir konudur. Periostun cerrahi yöntemlerle kemikten sıyrılıp tekrar yerine dikilmesi ile osteojenik potansiyelinin uyarıldığı daha önce yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^{5,33}. ESWL uygulaması da benzer bir mekanizma ile hücrel çoğalmayı sağlıyor olabilir. Ayrıca psödoartroz tedavisinde ESWL'nin kullanılması ve sonuçların kaynama yönünde umut vermesi de bu mekanizma ile açıklanabilir^{10,31}.

Bu çalışmanın amaçlarından biri olarak saptanan, ESWL uygulamasının kemik uzamasına olan etkisi gross ve radyolojik olarak incelenmiştir. 4 ve 6 hafta takip edilen kontrol ve çalışma grupları arasında gross ve radyolojik ölçümlerde **uzunluklar arasında fark saptanmış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır** (tablo 2,3). Tavşan kas-iskelet sistemi 6. ayda tam matürasyona ulaşmaktadır^{1,36}. Çalışmamızdaki takip sürelerinin nispeten kısa olması (4 ve 6 hafta), uygulanan şok dalgası sayısının ve gücünün (kV) tespitinde saptanmış bilimsel kriterlerin olmaması ve şok dalgalarının sadece belli bir bölgeye odaklanmasının, farkın anlamlı olmamasında etkin olan faktörler olduğu düşünülmektedir.



ÖZET:

Bu çalışma ESWL uygulanan immatür kortikal kemik ve periost dokusunda oluşan erken ve geç dönem değişiklikleri tanımlamıştır. Erken dönemde (24 saat) ESWL uygulamasının kemik dokusunda travma oluşturduğunu gösteren değişiklikler saptanmıştır. ESWL'nin travmatik etkilerinin "all-or-none" kanunu çerçevesinde ortaya çıktığı savı ileri sürülmüştür. ESWL uygulamasının 7. gününde periost dokusunda hücre sayısında artış gözlenmeksizin bağdokusunun yara iyileşmesi ile karakterize fibroz kalınlaşma gözlenmiştir. ESWL uygulaması sonrası in-Vivo olarak takip edilen kortikal kemik dokusunda 4. haftadan itibaren histolojik incelemelerde fokal "bazofilik dejenerasyon" olduğu gözlenmiştir. **Bu değişiklik daha önce literatürde tarif edilmemiştir.**

4. hafta veya daha fazla takip edilen örneklerin histolojik incelemelerinde yeterli sayıda ve enerji (kV) ile kemik-periost bileşkesine uygulanacak şok dalgalarının kambiyum tabakasını hücresel çoğalma yönünde uyardığını göstermiştir. Her iki histolojik değişiklik çalışma gurubunda kontrol gurubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda gözlenmiştir.

Bu çalışmanın amaçlarından biri olarak saptanan, ESWL uygulamasının kemik uzamasına olan etkisi gross ve radyolojik olarak incelenmiştir. 4 ve 6 hafta takip edilen kontrol ve çalışma gurupları arasında gross ve radyolojik ölçümlerde **uzunluklar arasında fark saptanmış fakat bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.**

Bu çalışma, her ne kadar ESWL uygulanan immatür kortikal kemik ve periost dokusunda oluşan erken ve geç dönem değişiklikleri tanımlamışsa da, değişkenlerin çok olması, takip süresinin kısıtlılığı ve hayvan sayısının azlığı nedeni ile tanımlayıcı bir araştırma olamamıştır. Halen bütün değişkenlerin kontrol edilebildiği sayıda hayvanın uzun süre takip edilebileceği araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

- 1) Arsdalen KNV, Kurzweil S, Smith J, Levin RM. Effect of Lithotripsy on Immature Rabbit Bone and Kidney Development. J Urol 1991; 146:213-216.
- 2) Assimos DG, Boyce WH, Furr EG, Espeland NA, Harrison LH, Kroovand RL, Salem W. Urinary Enzyme Levels After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy (ESWL). J Urol 1987; 137:143A, abstract 157.
- 3) Baumgartner BR, Dickey KW, Ambrose SS, Walton KN, Nelson RC, Bernardino ME. Kidney Changes After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy; Appearance on MRI. Radiology 1987; 163:531-534.
- 4) Braun W, Claes L, Ruter A, Paschke D. Effect of shock waves on the strength of connection between bone and polymethylmethacrylate. An in vitro study of human femur segments. Z Orthop Ihre Grenzgeb 1992; 3:236-243.
- 5) Chan KP, Hodgson AR. Physiologic Leg Lengthening. A Preliminary Report. Clin Orthop 1970; 68:55-62.
- 6) Chaussy CG, Fuchs GJ. Current State and Future Developments of Noninvasive Treatment of Human Urinary Stones with Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. J Urol 1989; 141:782-789.
- 7) Chaussy CG, Schmidt E. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy for Kidney Stones: An Alternative to Surgery. Urol Radiol 1984; 6:80-87.
- 8) Delius M, Jordan M, Eizenhoefer H, Marlinghaus E, Heine G, Liebich HG, Brendel W. Biological Effects of Shock Waves: Kidney Haemorrhage by Shock Waves in Dogs-Administration Rate Dependence. Ultrasound in Med&Biol 1988; 14:689-694.
- 9) Gilbert B, Riehle R, Vaughan D. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy and Its' Side effect on Renal Function. J Urol 1988; 139:482-485.
- 10) Heinrichs W, Witzsch U, Bürger RA. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) von Pseudoarthrosen. Anaesthesist 1993; 42:361-364.
- 11) Hill DE, McDougal WS, Stephens H, Fogo A, Koch MO. Physiologic and Pathologic Alterations Associated with Ultrasonically Generated Shock Waves. J Urol 1990; 144:1531-34.
- 12) Holmes SAV, Whitfield HN. The Current Status of Lithotripsy. Br J Urol 1991; 68:337-344.

- 13) Karpman RR, Magee FP, Gruen TW, Mobley T. The lithotripter and its potential use in the revision of total hip arthroplasty. *Orthop Rev* 1987; 1:36-42.
- 14) Kaude JV, Williams CH, Millner MR, Scott KN, Finlayson B. Renal Morphology and Function Immediately After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy. *Am J Radiol* 1985; 145:305-313.
- 15) Knapp MP, Kulb TB, Lingeman J, Newman DM, Mertz JHO, Mosbaugh PG, Steele RE. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Induced Perirenal Hematoma. *J Urol* 1988; 139:700-703.
- 16) Lewis G. Effect of lithotripter treatment on the fracture toughness of acrylic bone cement. *Biomaterials* 1992; 13:225-229.
- 17) Lingeman JE, Kulb TB. Hypertension Following Extracorporeal Shockwave Lithotripsy. *J Urol* 1987; 137:45A.
- 18) Lingeman JE, Woods J, Toth PD, Evan AP, McAteer JA. The Role of Lithotripsy and Its Side Effects. *J Urol* 1989; 141:793-797.
- 19) May TC, Krause WR, Preslar AJ, Smith MJ, Beaudoin AJ, Cardea JA. Use of high-energy shock waves for bone cement removal. *Arthroplasty* 1990; 1:19-27.
- 20) Morris JS, Husmann DA, Wilson WT, Denstedt J, Fulgham PE, Clayman RV, Preminger GM. A Comparison of Renal Damage Induced by Varying Modes of Shock Wave Generation. *J Urol* 1991; 145:864-867.
- 21) Pfister RC, Papanicolaou N, Yoder IC. Urinary Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy: Equipment, Techniques and Overview. *Urol Radiol* 1988; 10:39-45.
- 22) Plaisier PW, Hul RL, Terpstra OT, Bruining HA. Current Role of Extracorporeal Shockwave Therapy in Surgery. *Br J Surg* 1994; 81:174-181.
- 23) Rubin JI, Anger PH, Pollack HH, Bonner MP, Coleman BG, Mintz MC, Van Arsdalen KN. Kidney Changes After Extracorporeal Shockwave Lithotripsy: CT evaluation. *Radiology* 1987; 162:21-24.
- 24) Ryan PC, Jones BJ, Kay EW, Nowlan P, Kiely EA, Gaffney EF, Butler MR. Acute and Chronic Bioeffects of Single and Multiple Doses of Piezoelectric Shockwaves (EDAP LT.01). *J Urol* 1991; 145:399-404.
- 25) Schreurs BW, Bierkens AF, Huiskies R, Hendrikx AJ, Slooff TJ. The effect of the

- extracorporeal shock wave lithotripter on bone cement. *J Biomed Mater Res* 1991; 2:157-164.
- 26) Schleberger R, Senge T. Non-Invasive Treatment of Long-Bone Pseudoarthrosis by Shock Waves (ESWL). *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:224-227.
- 27) Stranne SK, Callaghan JJ, Cocks FH, Weinerth JL, Seaber AV, Myers BS. Would Revision Arthroplasty Be Facilitated by Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy? An Evaluation Including Whole Bone Strength in Dogs. *Clin Orthop* 1993; 287:252-258.
- 28) Stranne SK, Callaghan JJ, Fyda TM, Fulghum CS, Glisson RR, Weinerth JL, Seaber AV. The effect of extracorporeal shock wave lithotripsy on the prosthesis interface in cementless arthroplasty. Evaluation in a rabbit model. *Arthroplasty* 1992; 7:173-179.
- 29) Sukul DMKS, Johannes EJ, Pierik EGJM, Eijck GJWM, Kristelijm MJE. The Effect of High Energy Shock Waves Focused on Cortical Bone: An in Vitro Study. *J Surg Res* 1993; 54:46-51.
- 30) Thomas R, Roberts J, Sloan B. Effects of Extracorporeal Shockwave Lithotripsy on Renal Function. *J Endourol* 1988; 2:141-145.
- 31) Valchanau VD, Michailov P. High Energy Shock Waves in the Treatment of Delayed and Nonunion of Fractures. *Int Orthop* 1991; 15:181-184.
- 32) Weinstein JN, Oster DM, Park JB, Park SH, Loening S. The Effect of the Extracorporeal Shock Wave Lithotripter on the Bone-Cement Interface in Dogs. *Clin Orthop* 1988; 235:261-268.
- 33) Westin GW. Femoral Lengthening Using a Periosteal Sleeve. *J Bone Joint Surg* 1967; 49-A:836-854.
- 34) Wilson WT, Preminger GM. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. An Update. *Urol Clin North Am* 1990; 1:231-239.
- 35) Yang C, Heston WDW, Gulati S, Fair WR. The Effect of High Energy Shock Waves (HESW) on Human Bone Marrow. *Urol Res* 1988; 16:427-429.
- 36) Yeaman LD, Jerome CP, McCullough DL. Effects of Shock Waves on the Structure and Growth of the Immature Rat Epiphysis. *J Urol* 1989; 141:670-674.