



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**EXTRAKORPOREAL ŞOK DALGASI TEDAVİSİNİN
NORMAL VE DEPERİOSTE RAT FEMURLARINDA
KIRIK İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Birhan OKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Zafer ORHAN

DÜZCE,2008

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği öğretim üyelerinden başta tez danışmanım olan Sayın Doç. Dr. Zafer Orhan olmak üzere Anabilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Tolga Tüzüner'e ve Sayın Yrd. Doç. Dr. İstemi Yücel'e 5 yıllık eğitimim boyunca ve bu tezin hazırlanması esnasında sağladıkları her türlü katkıları için minnetlerimi sunarım. Tezimin tüm histopatolojik incelemelerini yapan ve değerli katkılarda bulunan Sayın Doç. Dr. Nil Üstündağ'a, tüm istatistiksel çalışmalarda emeğini ve vaktini esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Nuray Yeşildal'a, ayrıca tezimin gerçekleşmesinde katkıları büyük olan asistan arkadaşlarımdan Dr. Okan Karaduman ve Dr. Seçkin Yakup Duman başta olmak üzere diğer klinik asistanları, hemşireleri, sağlık personeli ve ESWL ünitesi teknisyeni Kemal Koca'ya teşekkür ederim. Başta eşim Başak Oktaş olmak üzere desteğini gördüğüm tüm aileme ve dostlarıma sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Birhan Oktaş

Ağustos 2008

DÜZCE

İÇİNDEKİLER

1. Giriş ve Amaç	6
2. Genel Bilgiler	8
2.1.Kemiğin histolojisi	8
2.2.Kemiğin hücresel biyolojisi	8
2.3.Kemik matriksi	10
2.4.Kemiği saran yapılar	10
2.4.1.Periosteum	10
2.4.2.Endosteum	11
2.5. Kemiğin kanlanması	11
2.6. Kemiğin yapımı	12
2.6.1.Enkondral kemik yapımı	12
2.6.2.İntramembranöz kemik yapımı	12
2.6.3.Appozisyonel ossifikasyon	12
2.7.Kırık iyileşmesi	12
2.7.1.Enflamasyon	16
2.7.2.Tamir	17
2.7.3.Yeniden şekillenme	19
2.8.İntramedüller çivilemede kırık iyileşmesi	19
2.9.Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler	19
2.9.1.Travmaya bağlı faktörler	20
2.9.2.Hastaya bağlı faktörler	21
2.9.3.Dokuya bağlı faktörler	22
2.9.4.Tedaviye bağlı faktörler	22
2.10.Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi	23
2.10.1.Tanım	23
2.10.2.Tarihçe	23
2.10.3.Etki mekanizması	24
2.10.4.Endikasyonları	24
3. Gereç ve Yöntemler	26

3.1.Deneysel çalışma modeli	27
3.2.Histopatolojik inceleme	31
3.3.Radyolojik inceleme	31
3.4.İstatistiksel değerlendirme	32
4. Bulgular	33
4.1.Radyolojik bulgular	33
4.2.Histolojik bulgular	38
5. Tartışma	44
6. Sonuçlar	49
7. Özet	50
8. Summary	52
9. Kaynaklar	53
10.Resimlemeler listesi	59
11.Tablo listesi	60
12.Özgeçmiş	61

SİMGE VE KISALTMALAR

BMP	:Kemik morfojenik proteini (Bone morphogenetic proteins)
CIF	: Kıkırdak indüktif faktör (Cartilage inductive factor)
ESWT	: Ekstrakorporal şok dalga tedavisi (Extracorporeal shock-wave therapy)
FGF	:Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)
ILGF- β	: İnsülin benzeri büyüme faktörü β (Insulin like growth factor β)
PDGF	:Platelet kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
rhPDGF-BB	:Rekombinan insan trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (Recombinant human platelet derived growth factor-BB)
β -TCP	: β -trikalsiyum fosfat (β -tricalcium phosphate)
TGF- β	:Transforme edici büyüme faktörü β (Transforming growth factor β)

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Türkiye’de her yıl pek çok insan kas iskelet travmasına maruz kalmakta, bunların da birçoğunda kırık meydana gelmektedir. Tıbbi teknolojide ve ortopedik tedavi protokollerinde son 25 yıldaki atılım ve gelişmelere rağmen bazı kırıklar zayıf iyileşmekte, bazılarının iyileşme süresi maddi ve manevi zararlara yol açacak şekilde uzamakta ve hatta bazı kırıklar kaynamamaktadır. Bu durum başta Ortopedi ve Travmatoloji uzmanları olmak üzere birçok bilim adamını kırık iyileşmesini mekanik ve biyolojik açıdan daha iyi anlamak ve iskelet sisteminin normal iyileşmesini sağlamak için yeni yaklaşımlar ve tedavi protokolleri geliştirmeye itmiştir.

Kırık iyileşmesini mekanik ya da biyolojik temeller üzerinden etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler yıllardır araştırılmakta ve çeşitli yöntemlerle değiştirilerek kırık iyileşmesinde yeni tedavilerin bulunması amaçlanmaktadır. Bu amaçla mekanik açıdan elektrik stimülasyonu, ultrasonografi, elektromanyetik alan, fiksasyon teknikleri, erken tam yük verme ve hidrostatik basınç, mikrohareket, aralık açıklığı, gerilme, denervasyon, ekstrakorporal şok dalgaları (ESWT), poli-kopolimerler gibi; biyolojik açıdan ise prostaglandin E1 (misoprostol), bazı vitaminler ve hormonlar, antiinflamatuvar ve antibiyotikler (siprofloksasin ve sefazolin), anjiogenetik ve osteogenetik mediatörler gibi birçok faktör araştırılmaktadır.

Kırık iyileşmesi esnasında temel rol oynayan iki etken kanlanma ve yeterli stabilitedir. Bunun dışında kemik dokunun durumunun ve konfigürasyonunun, periostun ve çevre kas ve yumuşak dokuların da kırık iyileşmesindeki rolleri bilinmektedir. Bu faktörlerin sağlıklı fonksiyon görmesi yanı sıra birbirleriyle olan ilişkisi de kırık iyileşmesini etkilemektedir.

ESWT son dönemde kırık iyileşmesinde kullanılan alternatif bir yöntemdir. Bu yöntem sadece kırık iyileşmesi değil kaynamama ve kaynama gecikmesi tedavisinde de yer almaya başlamıştır. Günümüzde ekstrakorporal şok dalga tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda mekanik etkiler üzerinde durulmuş ancak mekanizmanın kırık iyileşmesinin hangi basamağına ve kemik dokunun hangi yapısına direkt olarak etki ettiği henüz gösterilememiştir. Ayrıca etki ettiği mekanizma patogeneğinde periostun ve periosteal kemik yapımının ne derece etkili olduğu bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda öncelikle periosteumun varlığının ESWT etkinliğini ne yönde ve ne miktarda etkileyeceğini araştırmayı planladık. Bu amaçla periosteumu korunmuş ve

korunmamış olan denek gruplarında ekstrakorporal şok dalga tedavisinin etkisinin radyolojik ve histopatolojik veriler ışığında kontrol grubuna göre etkilerini inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİĞİN HİSTOLOJİSİ

Kemik doku histolojik olarak 2 ana grupta incelenebilir. Bunlar lamellar ve woven kemik tipidir. İnsan vücudunda normalde lamellar kemik doku hâkim iken, woven kemik dokusu gelişmemiş ya da patolojik durumlarda önümüze çıkar. Lamellar kemik dokusu bulunduğu yere ve fonksiyona göre özelleşerek ikiye ayrılır. Bunlar kortikal kemik dokusu ve kansellöz kemik dokusudur. Kortikal kemik dokusu tüm vücut kemiklerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Kortikal kemik uzun eksenine paralel ve dikey kanallar ihtiva eden yapıda iken kansellöz kemik dokusu anastomozlarla ağ oluşturan kemik trabeküllerinden oluşur. Kortikal kemik Volkmann kanallarıyla birbirine bağlanan sıkıca sarılmış osteon veya haversian sistemlerini ihtiva eder (Şekil 1). Bu kanallarda arterioller, venüller, kapillerler, lenfatikler ve sinirler yer alır. Kansellöz kemik daha az yoğundur ve daha yavaş bir yaşam döngüsüne sahiptir. Kortikal kemik dokunun medüller kanalında ve kansellöz dokunun trabekülleri arasında kemik iliği bulunur.¹

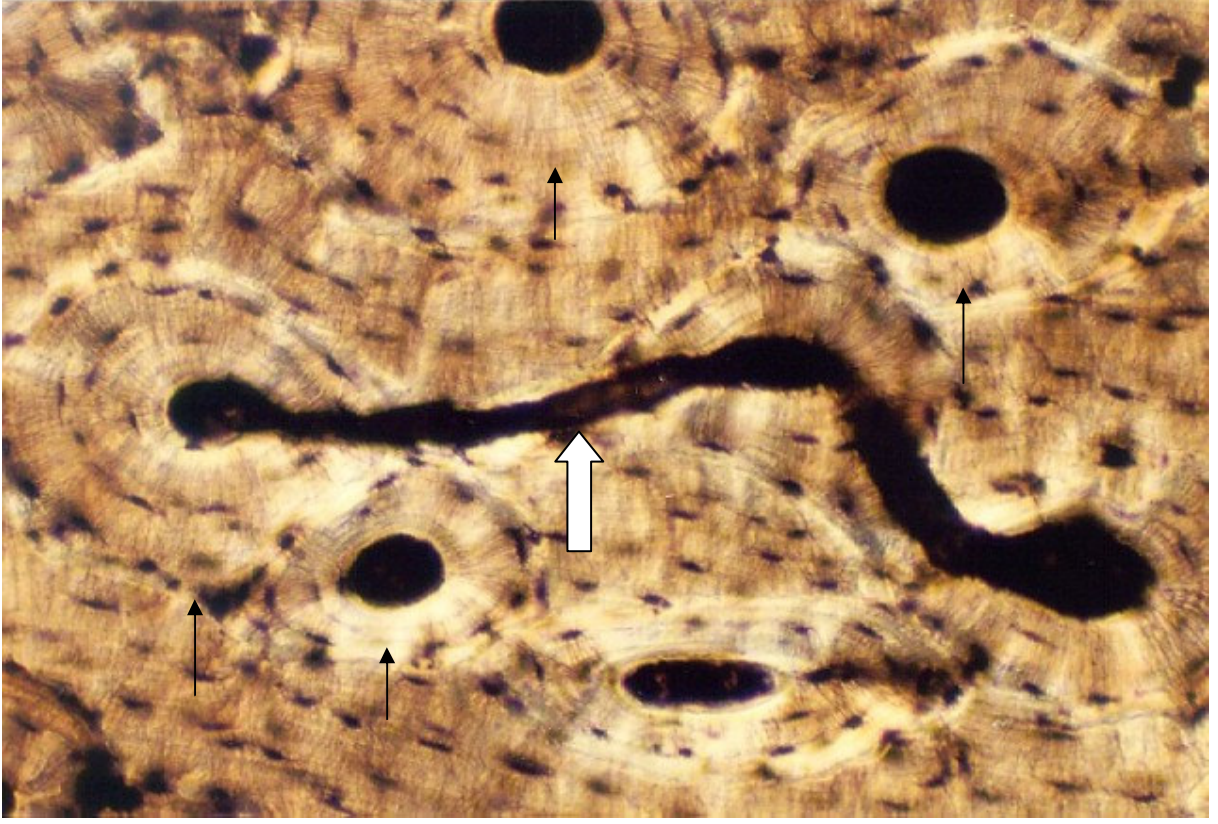
2.2. KEMİĞİN HÜCRESEL BİYOLOJİSİ

Osteoblastlar

Mezenkimal hücrelerden köken alan, kemiğin yapıcı hücresidir. Kemik matriksinin organik kısımlarının (kollajen, glikoprotein ve proteoglikan) sentezinden sorumludur. Matriksin kalsifiye olmasında da rol alır. Alkalin fosfatazdan zengindir. Kırık esnasında, yeni kemik ve kırıkdağın organik matriksinin mineralizasyonunu başlatır. Farklılaşmasında interlökinler, PDGF, ILGF rol alır.^{1,2}

Osteositler

Matür iskelette hücrelerin %90'ını oluşturur. Sentezlenen matriks ile sarılan farklılaşmış osteoblast hücrelerinin devamıdır. Yapımdan çok kalsiyum ve fosforun ekstrasellüler konsantrasyonunu idame ettirmede görev alırlar.^{1,2}



Şekil-1: Volkman kanalları (beyaz okla gösterilen) ve Haversian sistem (siyah oklarla gösterilen).

Osteoklastlar

Monositer progenitör hücrelerden köken alan çok çekirdekli dev hücrelerdir. Kemiğin rezorpsiyonundan sorumludurlar. Kalsitonin reseptörleri ağırlıkta olup, kırık iyileşmesindeki yeniden şekillenme fazının temel hücresidir.

Osteoprogenitör hücreler

Haversian kanallarda, endosteum ve periosteumda dizili osteoblastlara farklılaşan hücrelerdir.

Astar (Lining) hücreler

Kemiği saran dar yassı hücrelerdir. ¹

2.3. KEMİK MATRİKSİ

Kemik matriksinin %40'ı organik, %60'ı inorganik komponentlerden oluşur. Organik komponentleri başlıca kollajen, proteoglikanlar, kollajen dışı matriks proteinleri (glikoproteinler, fosfolipidler, fosfoproteinler), büyüme faktörleri ve sitokinler oluşturur. Tip I kollajen ağırlıkta olup organik maddenin %90'ını oluşturur ve kemiğin gerilme kuvvetinden sorumludur. Proteoglikanlar ise daha çok kemiğin kompresif kuvvetinden sorumludur. Matriks, osteokalsin, osteonektin, osteopontin gibi proteinleri içerir. Başlıcası olan osteokalsin osteoklastları aktive ederek kemik yoğunluğunun düzenlenmesinde rol alır. Kemiğin başlıca glikozaminoglikanlarını ise kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat ve keratan sülfat oluşturur. Kemiğin sertlik ve dayanıklılığında sorumludurlar.^{1,2} Kemiğin inorganik kısmını kalsiyum fosfatın birleşmesiyle oluşan kalsiyum hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ ve osteokalsiyum fosfat tuzları oluşturur. Kalsiyum kemiğin kompresif kuvvetini sağlar ve birikimi çeşitli hormonların etkisi altındadır. İnorganik matriksin çoğu başlıca kalsiyum tuzlarından oluşup geriye kalanını fosfat tuzları oluşturur. Az miktarda bikarbonat, sitrat, magnezyum, sodyum ve potasyum iyonları bulunur.

2.4. KEMİĞİ SARAN YAPILAR

2.4.1. Periosteum

Kemiği saran bağ doku zarı olup iki tabakadan oluşur. Dış tabaka kollajen ve fibroblastlardan oluşan fibröz yapıda olup daha az hücre içerir ve ligaman, tendon ve eklem kapsüllerinin yapışmasına izin verir. İçte ise hücreden daha zengin ve daha vasküler olan kambiyum adı verilen osteojenik tabaka yer alır. Bu tabakada osteoblastları oluşturabilme potansiyeli olan yassı hücreler bulunur. Bu hücreler kemiğin büyümesinde ve kırık iyileşmesinde büyük öneme sahiptirler.¹ Periosteum çocuklarda çok daha kalın olup kemiğin enine büyümesinden ve kortikal kemik birikiminden sorumludur. Yaşla beraber periosteumun osteojenik ve kondrojenik kapasitesi azalır.^{3,4}

2.4.2. Endosteum

Kemiğin içindeki boşlukları kaplayan tek katlı yassı kemik öncül hücreler ve az miktarda bağ dokusundan oluşur. Kemik tamiri ve büyümesinde periosteum ile beraber görev alır.

2.5. KEMİĞİN KANLANMASI

Kemikler bir organ olarak kardiyak atımın %5–10'unu alır.

Uzun kemiklere kan akımı 3 yoldan sağlanır.

- 1- Besleyici (nutrient) arter sistemi: Sistemik dolaşımdan kaynak alan ana arterlerin besleyici delikten medüller kanala girmesiyle oluşur. Çıkan ve inen dallar vererek tüm endosteal tabakayı ve iç 2/3 korteksi haversian sistem aracılığıyla besler. Her haversian kanalda yeniden şekillenme fazında oluşan kesen konide 'cutting cone' olduğu gibi tek bir kapiller yer alır. Nutrient arter sistemi erişkin kemiğinde yüksek basınçlı bir sistemdir.^{1,5}
- 2- Metafiziel-epifiziel sistem: Periartiküler damar ağlarından köken alırlar. Proksimal ve distal metafiziel ve epifiziel arterler olarak anastomozlar yaparlar.⁵
- 3- Periosteal sistem: Primer olarak çevre yumuşak dokulardan köken alan kapillerlerden oluşur. Korteksin dış 1/3'ünü besler. Erişkinde düşük basınçlı sistemdir.⁵

Kemikteki arteriel kan akımı sentrifugaldır, yani içten dışa doğrudur. Bu besleyici arteriel sistemin yüksek basınçta, periosteal sistemin ise düşük basınçta olmasından kaynaklanır. Deplase bir kırık durumunda endosteal dolaşımın kesilmesi sonucu periosteal kan akımı dominant hale geçer ve kan akışı dıştan içe yani sentripedal hale döner. Bu da kırık iyileşmesinde kilit önemi olan periosteal kemik yapımına izin verir. Ayrıca çocuklarda aşırı vasküler ve kalın periosteum nedeniyle sentripedal akım dominanttır. Kemikteki venöz akım da kortikal kapillerlerin venöz sinüslere dökülmesine izin verecek şekilde sentripedaldir. Kemikteki venöz sistemin kapasitesi arteriel sistemin 6 ila 8 katıdır. Perforan ve nütrient venler vasıtasıyla ekstremitelerin derin venlerine dökülürler.⁵

2.6. KEMİĞİN YAPIMI

2.6.1. Enkondral Kemik Yapımı

Değişim göstermemiş hücreler kartilaj benzeri matriks üretirler. Bunlar kondrositlere farklılaşırlar. Daha sonra bu matriks mineralize olur ve vasküler tomurcuklar matrikste ilerler. Bu tomurcuklar ortama osteoprogenitör hücreleri taşır ki bu hücrelerden oluşan osteoklastlar kalsifiye kartilajı rezorbe ederken osteoblastlar da yeni kemik yapımında rol alırlar. Bu durum kartilajın kemikleşmesi değil, kemik doku ile yer değiştirmesidir. Enkondral kemik yapımı karşımıza embriyonik uzun kemik oluşumunda, uzunlamasına büyümede, kırık kallusunda ve demineralize kemik matriksi kullanımındaki kemik oluşumunda çıkmaktadır.

2.6.2. İntramembranöz Kemik Yapımı

Kartilaj model olmaksızın farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin katmanlar halinde birikimiyle oluşur. Bu hücreler daha sonra osteoblastlara dönüşerek organik matriks üretirler. Bu matriks içinde mineralizasyon başlar ve kemik oluşturulur. Bu tip kemik yapımına örnek embriyonik dönemde yassı kemik oluşumu (pelvis, klavikula, kafatası kemikleri), distraksiyon osteogenezi yoluyla oluşan kemik yapımı ve çocuk amputasyonlarında görülen kemik blastemasıdır.

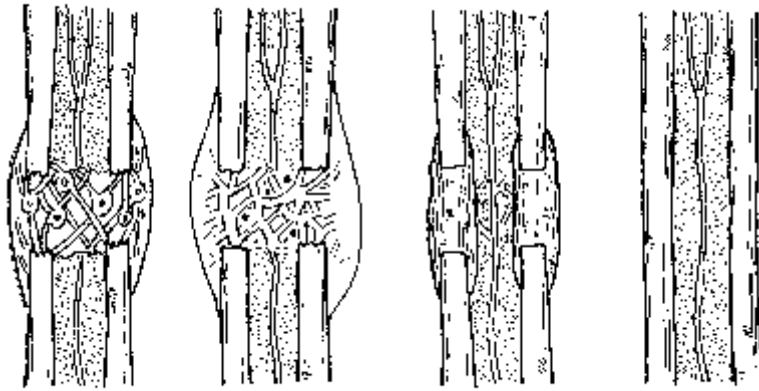
2.6.3. Appozisyonel Ossifikasyon

Mevcut kemik yüzeyinde osteoblastların dizilimi sonucu yeni kemik oluşturulmasıdır. Periosteal kemik genişlemesi ve kemik remodelizasyon safhasında kemik üretimi bu tipe örnek olarak verilebilir.

2.7. KIRIK İYİLEŞMESİ

Kırık iyileşmesi zarar görmüş bir kemik dokunun bu hasara cevap verme ve yenilenme sürecidir. Kırık iyileşmesi yara iyileşmesine benzer ancak çok önemli bir noktada farklılık gösterir. Yara iyileşmesinde zarar gören dokunun yerini skar dokusu alırken kemikte yeni kemik oluşumu ve şekillenmesiyle ortaya çıkan tam bir rejenerasyon (yenilenme) mevcuttur.^{5,7} Bu kemiğin iyileşme basamaklarını oluşturan süreçlerle yakından ilişkilidir. Bu

süreçler iç içe geçmiş olup enflamasyon, tamir ve yeniden şekillenmeden oluşur (Şekil 2).^{1,8,9} Bu karmaşık işleyiş kemiğin yeniden yük taşıyabilecek eski doku özelliklerine dönebilmesine bağlıdır.⁸ Orijinal anatominin tam bir geri kazanımı sadece çocuklarda görülse de erişkinde de yeni oluşan kemiğin remodelizasyonu mekanik olarak oldukça istikrarlı bir lameller yapıyı elde edebilir.⁸ Biyokimyasal açıdan bakılacak olur ise kırık iyileşmesi elektrik potansiyelleri, düşük oksijen basıncı, düşük pH, kininlerin salınımı ve kemik morfojenik proteini (BMP), kırıkta uyarıcı faktör (CIF) gibi çeşitli indüktif proteinlerin bir arada bulunmasıyla oluşan karmaşık süreçlerin bir birleşimidir.¹⁰



Şekil-2: Kırık kallus formasyonu ve yeniden şekillenme dönemi.

Kırık iyileşmesindeki birçok hücresel ve biyokimyasal süreç, büyüme plağındaki gelişim basamaklarına paralellik gösterir. Ancak kırık iyileşmesindeki olay geçici ve kesintili bir süreçtir. Büyüme plağında rezerv bölgesinden köken alan hücreler matriks sentezinden sorumlu olup daha sonra kondrositlere farklılaşırlar. Hipertrofi bölgesinde de mineralizasyonun olduğu osteoblastik aktivite hâkimiyeti görülür.¹

Kırık iyileşmesi ilk tarif edildiğinde 5 ayrı süreçten oluştuğu düşünülmüştü. Bu süreçler kırık oluşumu, granülasyon dokusu oluşumu, granülasyon dokusunun kallusla yer değiştirmesi, kallusun lameller kemik yapısına dönüşmesi ve yeniden şekillenme olarak bildirilmişti.¹¹ Thomas ve ark. da kırık iyileşmesini 5 ayrı evrede ele almışlardır. Bunlar; hematoma oluşumu ve enflamasyon, anjiyogenezis ve kırıkta oluşumunun başlaması, kırıkta kalsifikasyonu, kırıkta kemiğin yerini kemiğin alması ve yeniden şekillenmedir.⁸

Kırık iyileşmesine katılan farklı süreçleri daha iyi anlayabilmek için kırığa farklı yanıt veren dört ayrı pencereden bu süreçleri inceleyebilmek gerekir. Bunlar;

- 1- Kemik iliğinde,
- 2- Kortekste,

3- Periostta

4- Çevre kas ve yumuşak dokularda meydana gelen değişikliklerdir.

Kırığın tipine, yerine ve tedavi yöntemine göre bu dokuların yanıtları birbirlerine baskınlık gösterebilirler.

1- Kemik iliğindeki değişiklikler

Kemik iliğinde kırık oluşumundan birkaç saat sonra normal mimari yapı bozulur ve kan damarlarının sayısında belirgin azalma olur. Bunu fibrin pıhtı oluşumu ve yüksek ve düşük hücre yoğunluklu bölgelerin meydana gelmesi izler. Yüksek hücre yoğunluklu bölgedeki endotel hücreleri 24 saat içinde polimorfik hücrelere dönüşür ki bunu kemik matriksi yapacak olan osteoblastik fenotipik özellikler kazanması takip eder. Medülla özellikle kırığın erken dönemindeki kemik oluşumuna önemli katkıda bulunur. (Brighton ve Hunt ¹²)

2- Kortekste meydana gelen değişiklikler

Kırık iyileşmesi histolojik terminolojide ikiye ayrılır. Bunlar primer ve sekonder kırık iyileşmesidir. (Einhorn ⁸) Primer kırık iyileşmesi –ki buna primer kortikal iyileşme de denebilir- korteksin devamının bozulması sonucu bütünlüğünü tekrar sağlamaya yönelik sadece kortikal doku yanıtının oluşturduğu bir süreçtir. Sekonder kırık iyileşmesinde ise periosteum ve çevre yumuşak dokuların kallus oluşturmak üzere verdiği doku yanıtlarının birleşimidir.

Primer kortikal iyileşmede asıl olan kırık uçlarının anatomik olarak uç uca gelmesi ve yeterli hareketsizliğin sağlanmasıdır. Bu sayede mekanik devamlılık sağlanabilir. ¹³ Bu şartlar altında kırık uçlarındaki kemik rezorbe edici hücreler içinde yeni kan damarlarının ilerleyebileceği haversian sistemleri kurmak üzere rezorpsiyona başlar ve tüneller açarlar. Bu damarlar daha sonra endotel hücreleri ve perivasküler mezenkimal hücrelerle döşenirler. Bu hücreler de osteoblastları oluşturmak üzere osteoprogenitör hücrelere dönüşürler. Bu olaylar kesik koni adı verilen ayrı remodelizasyon ünitelerinin oluşumuna yol açarlar (Şekil 3).

Sekonder iyileşmede ise mineralizasyon ve kırıldak matriksin kemiğe dönüşmesi izlenir. Bu dönüşümün belirteci kallus oluşumunun görülmesidir. Kırık yerinde hareket arttıkça, kallusun miktarı da artacaktır. Bu kallus, kemik genişliğini artırarak kırık yerinde stabilite sağlar. ⁸

3- Periosteumda meydana gelen değişiklikler

Kırık iyileşmesindeki belki de en önemli yanıt periosteuma ait olmandır. Burada osteoprogenitör hücreler ve farklılaşmamış mezenkimal hücreler embriyonik intramembranöz kemikleşme ve endokondral kemik yapımı yoluyla kırık iyileşmesi sürecine katılırlar.^{3,14} Periost reaksiyonu kemik yaralanmasına verilen temel yanıtlardan biri olup hareketle bu durum artarken sert fiksasyonla inhibe olur.¹³ Günümüzde periosteumun tek başına yeni kemik oluşumunu uyaramadığı ancak alttaki kırık hematomu ile ilişkide olduğunda iyileşmenin en önemli parçalarından biri olduğu kabul edilmiştir.¹⁵ Özellikle sekonder kaynamada periosteum kan damarlarının temel kaynağını oluşturur.^{16,17}



Şekil-3: Kesik koni (Cutting Cone). Koninin uç kısmındaki osteoklastik aktiviteyi (siyah ok) osteoblastik yeni kemik yapımı izlemektedir (beyaz ok).

İntramembranöz ossifikasyonda kırıkta altyapı olmaksızın sert kallus oluşumu izlenir. Bu kallus dokusu kırık hattına nispeten uzak yerleşimdedir. Kemik matriksini oluşturan yapısal proteinler bu dokuda erken dönemde belirir. Endokondral ossifikasyonla oluşan kemik doku kırık hattına komşu olup kartilaj rehber dokunun kalsifiye olması ve kemik dokuyla yer değiştirmesiyle meydana gelir. Bu doku çeşitli muskuloskeletal doku tiplerinin oluşumuyla karakterizedir. Periosteal kallus medüller ve eksternal kallusla karşılaştırıldığında iyileşmenin erken dönemlerinde daha damarsaldır.¹⁸ Bu değişiklik

iyileşme dokusunun farklı bölgelerindeki oksijen gerilimlerinin değişik değerlerde olmasından kaynaklanır.^{19,20}

4- Çevre kas ve yumuşak dokularda meydana gelen değişiklikler

Kırık iyileşmesindeki önemli süreçlerden biri de yumuşak dokulardaki yanıttır.¹⁴ Bu yanıt hızlı hücresel aktivite ve erken köprüleşme kallusu oluşturarak kırık parçalarının erken stabilizasyonunda rol alır. Kırık iyileşmesinde çevre yumuşak dokuların vasküler kaynak oluşturarak önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.^{21,22} Bu süreç mekanik faktörlerle yakından ilişkili olup rijit immobilizasyonla yavaşlar. Çevre yumuşak dokuların yanıt olarak oluşturduğu doku endokondral ossifikasyon süreciyle meydana gelir ve farklılaşmamış mezenkimal hücrelerin buraya göçü, tutunması, çoğalması ve sonuç olarak da kırıkta üreten hücrelere farklılaşmasıyla sonlanır.^{8,13} Çeşitli dokulardan kaynaklanan bu pluripotent hücrelerin periosteal ve endosteal kallus aktivitesine yol açan ana sebep olduğu bilinmektedir.²³⁻²⁵ Yumuşak doku hasarlı kırıklarda iyileşmenin yavaş olduğu bilinmektedir. Kas dokusu sıyrılmış kırık modellerinde kırık uçlarındaki yeni kemik doku oluşumunun azaldığı gösterilmiştir.²⁶ Kimi yazarlara göre bu sadece kas dokuların ortama oksijen ve besin ulaştırılmasında yetersizliğine bağlı iken kimi yazarlara göre kemiği saran dokunun zarar görmesinin yanı sıra kırığın kaynamasında görev alan mezenkimal hücrelerin yumuşak doku iyileşmesinde de görev almak zorunda kalmalarındandır.²⁶⁻²⁸

Günümüzde en çok kabul gören kırık modeli üç ayrı süreçte incelenebilir.

2.7.1. Enflamasyon

Kırık iyileşmesi yumuşak dokudaki yara iyileşmesinde oluşan süreçlere benzer olaylar zinciridir. Burada da enflamasyon başlangıç evresi olup ilk 5 günü kapsar. Kanama ve trombotik faktörlerin salınımından sonra başlayan doku yıkımı kan hücrelerinin ve mezenkimal hücrelerin göçünü düzenleyen mediatörlerin katılımıyla devam eder.^{15,28} Bu mediatörlerin ortama göçü kırıkta ve kemik oluşana kadar devam eder. Bundan sonra zamanında ve uygun yeni kemik doku oluşumu iki anahtar olaya bağlıdır. Bunlar kan akımı ve stabilitedir.²⁸ Erken dönemde kırık hattında, periosteum altında ve medüller kanalda oluşan kırık hematomu enflamasyon sürecini başlatır. Hematom içerisindeki trombositlerden ve zarar görmüş kemik ve yumuşak dokulardan salgılanan enflamatuar mediatörler, kan damarlarının vazodilatasyonuna, plazma ekstravazasyonuna ve kırık bölgesinde ödem oluşumuna neden olurlar.^{1,7,11,29,30} Bu mediatörler başlıca enflamatuar hücrelerden salgılanan interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) ile trombositlerden salgılanan dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β) ve trombosit kökenli büyüme faktörüdür (PDGF). Bu mediatörler başlıca polimorfik hücre

göçü, proliferasyonu ve mezenkimal kök hücre farklılaşmasından sorumludurlar. ^{8,9} Ortamdaki makrofaj, lenfosit ve lökositler salgıladıkları çeşitli mediatörlerle anjiogenezi stimule ederler. Enflamatuvar cevap yatıştırırken nekrotik doku ve eksuda rezorbe olur. Bölgeye göç eden fibroblastlar yeni matriks oluşturmaya başlar. ^{6,11,28-31} Kırık hattındaki fibroblastlar, mezenkimal hücreler ve kemik öncül hücreler granülasyon dokusu oluşturarak kırık uçlarını şekillendirir. ¹

2.7.2. Tamir

Tamir sürecindeki ilk basamak kırık hematomunun organizasyonudur. Bu organize olmuş hematom stabilizasyon oluşturmaktan çok osteojenik hücrelerin proliferasyonunu ve göçünü sağlayacak olan fibrin ağı oluşumuna katkıda bulunur. ^{15,32,33} Mizuno ve ark. kırık hematomunun farklı dönemlerde farklı işlevlere sahip olduğunu bildirmişlerdir. ³⁴ Hematom kökenli trombosit ve diğer hücrelerin salgıladığı büyüme faktörleri ve diğer matriks proteinleri kemik dokunun yeniden oluşumu için gerekli matriks sentezi ve hücre farklılaşmasından sorumludur. ⁶ Periosteumun bütünlüğü de kırık hematomunun çevre dokuya kaçmasını engellemesi açısından gereklidir. Kırık hematomunun organizasyonu sonucunda birçok olaylar zinciri başlar. Bu dönemde biyokimyasal değişikliklerle dokular arasında yakın ilişkiler mevcuttur. Kırıkta oluşumu ve kondrosit çoğalması, osteoblast çoğalması ve sonunda kemik oluşumu asidik fibroblast büyüme faktörü (aFGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve TGF- β gibi mediatörlerin oksijen basıncındaki değişikliklere yanıt olarak mezenkimal hücrelerden ve trombositlerden salgılanmasıyla uyarılır. ^{5,6} 5. Günden sonra periosteumda intramembranöz kemik oluşumu başlar. Kırık hattından 1-2 milimetre uzakta kortekse komşu woven kemik oluşumu göze çarpar. ⁸ Aynı zamanda periosteumun ve çevre yumuşak dokuların oluşturduğu kallus dokusu kırıkta görünümü almaya başlar.

2. Haftanın ortalarında kırık hattını kırıkta doku tamamen sarar. Bundan sonra kırıkta kalsifikasyonuna neden olacak biyokimyasal olaylar zinciri başlar. Bu dönem de kallus dokusu ikiye ayrılır. İntramembranöz kalsifikasyonun meydana geldiği **sert kallus** ve enkondral ossifikasyon sürecinin hâkim olduğu **yumuşak kallus**. Kallus dokusunun tipine göre oksijen basıncı ve damarsal yapılara yakınlık kırıkta ve kemik üretimini belirleyen faktörlerin başında gelir. ⁶ Kırık hattındaki kırıkta kallusun kalsifikasyonu büyüme plağında meydana gelen kalsifikasyona benzer. Yukarıda kemik yapımında da bahsettiğimiz gibi, kırığın yaklaşık 9. gününde mitozla bölünmeye ve çoğalmaya giden kondrositlerde uzama (elongasyon) göze çarpar. Kırığın 2. haftasında hücre çoğalması yavaşlar ve hipertrofik

kondrositler kırıkta kallusta baskın hücre haline gelirler. Bu hücreler elektron mikroskopi altında incelendiğinde vezikül oluşturmak üzere membran yapılarının tomurcuklandığı görülür. ⁸ Bu matriks vezikülleri ekstrasellüler matrikse doğru yer değiştirerek kalsifikasyonun düzenlenmesinde rol alırlar. Potasyum piroantimonat histokimyasal yöntem kullanılarak yapılan bir çalışmada bu hücrelerin mitokondrilerinin matriks vezikülleriyle taşınacak olan kalsiyumu depoladığı ve salgıladığı gösterilmiştir. ⁸ Bir başka çalışmada da bu veziküllerin matriksin proteolitik yıkımı için gerekli enzimleri taşıdığı gösterilmiştir. ⁸ Bu proteolitik matriks yıkımı kallusun kalsifikasyona hazırlanması için gerekli basamaklardan biridir. ⁸ Bu veziküller kalsiyum fosfat paketlerinin yanı sıra nötral proteaz enzimini de içermektedir. ⁶ Ayrıca matriks vezikülleri matriks fosfodiesterlerinin yıkımı için gerekli fosfatazları da taşımaktadır. Bu da fosfat iyonlarının kalsiyum ile çökebilmesi için gerekli bir enzimdir. Proteaz aktivitesini sayısal olarak değerlendirdiğimizde nötral proteazların tüm tiplerinin kırıktan yaklaşık 14 gün sonra pik yaptığını, bundan yaklaşık 3 gün sonra da alkalen fosfataz seviyelerinin pikinin gerçekleştiğini görürüz. ⁸ Enzimlerin bu dağılımı bize kallusun ekstrasellüler matriksindeki proteoglikanların ve iri proteinlerin yeterli yıkımları gerçekleşene kadar kalsifikasyonu inhibe ettiklerini gösterir.

Kırıkta doku kalsifiye olmaya başladığı andan itibaren kan damarlarının kallus içine doğru ilerlemesi başlar. Bu damarlar duvarlarında osteoblast öncülleri olan perivasküler hücreleri taşırlar. Kırık kallusundaki kalsifiye kırıkta büyüme plağında bulunan primer spongiozaya benzerlik gösterir. Bu kırıkta doku kondroblast adı verilen kalsifiye doku rezorbe edici hücreler tarafından rezorbe edilmeye başladığında kalsifiye dokunun yerini woven kemik almaya başlar ki bu da büyüme plağındaki sekonder spongiozaya yakın benzerlik gösterir.

Periosteum tarafından intramembranöz kemik yapımı kırık oluşumundan hemen sonra başlasa da hücrelerdeki proliferatif aktivite yaklaşık 2 hafta sonra durur. Endokondral süreçle kırıkta yapımı başladığı anlarda kırık hattına komşu bölgede yeterli miktarda woven kemik çöktürülmüştür. Bir kere kırık hattını kateden kemik köprücüğü kurulduğunda kallus artık tamamen woven kemik yapısına sahip olur. Böylece kırık hattı gittikçe stabilleşir ve klinik kaynama meydana gelir. Bu yapı daha sonra yeniden şekillenmeye ve orijinal lamellar mimarinin tekrar oluşmasına oldukça elverişlidir. ⁸

2.7.3. Yeniden şekillenme

Tamir sürecinin sonunda woven kemiğin yerini lamellar yapının almaya başlaması ve görevini tamamlamış kırıkta kallusun rezorpsiyonu ile çok uzun sürecek olan yeniden şekillenme süreci başlamış olur. Uzun bir süreçten sonra immatür kemik doku halindeki kallus dokusu, normal streslere dayanıklı kemik haline gelir. ^{11,35}

Yeniden şekillenme döneminde başlıca 4 süreç öne çıkar:

- 1- Mineralize kırıkta osteoid doku ile yer değiştirmesiyle primer spongiozanın oluşumu,
- 2- Spongioz dokunun yerini yeni lamellar kemik paketlerinin alması
- 3- Kompakt kemik uçlarındaki kallusun yerini lamellar kemikten yapılmış sekonder osteonların alması,
- 4- Medüller boşluğu kaplayan kallus dokusunun uzaklaştırılarak, boşluğun yeniden düzenlenmesi. ¹¹

Bu dönemde hücre ve matriks değişiklikleri olur ancak asıl önemli değişim kemiğin mekanik stabilitesindeki progresif artıştır. ⁶

2.8. İntramedüller çivilemede kırık iyileşmesi

Erken dönemde periosteal köprüleşme kallusuyla iyileşirken buna ileri dönemde medüller kallus eşlik eder. Bu tip cerrahi uygulamalarda tüm kırık iyileşmesi endokondral tiptedir. Dinamik çivileme metotlarıyla son dönemde osteoblastik aktivitenin yüklenme sayesinde artırılması amaçlanmış ve kabul görmüştür. ¹

2.9. Kırık İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Kırık iyileşmesi üzerine yapılan araştırmaların temeli başlıca kan dolaşımının durumu ve stabilize üzerine kuruludur. ²⁸ Kırığın stabilitesine göre primer veya sekonder kırık iyileşmesi izlenir. Sekonder kırık iyileşmesinde eğer kırık hattı yeterli miktarda sabitlenmemiş ise kırık iyileşmesi mezenkimal hücre çoğalması ve eksternal kallus oluşumuyla karakterizedir. Bu durumda aşırı kallus oluşumu meydana gelir. ¹⁵

Rijit fiksasyonun sağlandığı durumlarda ise minimal kallus oluşumuyla kırık iyileşmesi izlenir ki buna primer kırık iyileşmesi denir. ³⁶ Bu iyileşmede direkt kontak sağlayan kırık uçları lamellar kemik osteonların direkt uzaması sonucu kırık hattını

geçmelerine izin verir. Osteoklast kümeleri de direkt kırık hattını geçer ve bunları matriks sentezleyen osteoblastlar takip eder. Kan damarları bu osteoblastları takip eder. Gap iyileşmesinden sonra kortikal kemiği oluşturmak üzere haversian yeniden şekillenme başlar.

Klinik olarak kırık iyileşmesini etkileyen faktörlere baktığımızda, aşağı yukarı tüm sistemik ve çevresel faktörlerin olumlu ya da olumsuz bir etkisinin olabileceğini düşünebiliriz. Bu yüzden daha önceki çalışmalarla ispatlanmış olan bu faktörleri başlıca 4 gruba bölebiliriz.

2.9.1. Travmaya bağlı faktörler

- **Kırığın şiddeti:**

Kırık fragmanlarının deplasmanı ve şiddetli travmaya bağlı doku hasarı, aşırı doku nekrozu, hücre göçü ve vasküler invazyonun engellenmesi, yerel kan dolaşımının bozulması nedeniyle kırık iyileşmesini geciktirir. ²⁶

- **Açık kırıklar:**

Çevre yumuşak doku hasarı ve trombosit ve mezenkimal hücreden zengin kırık hematomunun ortamdaki kaçışı, enfeksiyona yatkınlık iyileşmeyi yavaşlatır. ^{14,15,26}

- **Ekleme içi kırıklar:**

Kırığın olduğu eklemin sinovial sıvısında bulunan kollajenazlar kallusun başlangıç matriksini bozarak, kırık iyileşmesinin ilk evresini geciktirir. ⁶

- **Segmental kırıklar:**

Ortadaki fragmanın medüller kan dolaşımının bozulması ve periosteal hasar nedeniyle kaynama bu tip kırıklarda gecikse de bazı yayınlarda kallus oluşumu ve total kemik kan akımı bakımından fark olmadığı bildirilmiştir. ^{6,37}

- **Yumuşak dokunun araya girmesi:**

Kas, fasya, tendon ve nadiren de damar ve sinirlerin kırık fragmanları arasına girmesi kırık iyileşmesini geciktirir. ⁴

- Yetersiz kan sağlanması:

Femur başı, talus ve skafoid gibi bazı kemiklerde kan dolaşımının yetersiz olması veya yumuşak doku travmasının aşırı olmasına bağlı kan dolaşımının yetersizliği kırık iyileşmesini geciktirir.⁶

- Dışlanmış (impakte) kırık:

Kırık yüzleri birbirine uyan kırıklar, kırık uçları ayrık kırıklara göre daha iyi iyileşir.⁹

2.9.2.Hastaya bağlı faktörler

- Yaş: Bilindiği üzere çocukluk çağında öncül hücrelerin mezenkim havuzundan daha hızlı farklılaşabilmesi ve yüksek mitoz hızı nedeniyle kırık iyileşmesi daha hızlıdır.⁶ Ayrıca periosteumun kalınlığı ve kanlanması da yaşla azaldığı bilinmektedir.³

- Hormonal etkiler: Kortizon kallus üretimini azaltırken, kalsitonin, tiroid hormon, paratiroid hormon, vitamin D3, büyüme hormonu ve fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF-BB) gibi faktörler kırık iyileşmesini hızlandırır.^{1,6,38-42}

- Sistemik hastalıklar: DM, anemi, rikets, vitamin A, C, D ve K'nın kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği bilinmektedir.^{6,43} Östrojen eksikliğine bağlı gelişen osteoporozda da kırık iyileşmesinin yavaşladığı bilinmektedir.^{42,44} Kronik alkoliklerde de kırık iyileşmesi yavaştır.⁴⁵

- Kemik nekrozu: Kırık fragmanlarından birinin kan sağlanımında bir bozukluk kırık iyileşmesini yavaşlatır. Kan damarlarının cerrahi veya travmatik yaralanması, enfeksiyon, uzun süreli steroid tedavisi ve radyasyon kemik nekrozuna neden olur.^{6,9,46}

- Radyasyon tedavisi: Radyasyon haversian sistemde değişikliklere ve dokunun hücre içeriğinde azalmaya yol açar. Hatta yüksek dozlarda yapısal mimarinin bozulmasına neden olabilir.^{1,6}

- Enfeksiyon: Normal dokuda enfeksiyon varlığı vasküler tromboz oluşturarak kan dolaşımını bozar. Ödem ve nekroza yol açar. Kırık iyileşmesini engeller. ⁶
- Denervasyon: Kırık iyileşmesini geciktirdiği bildirilmiştir. ⁴³
- Bazı ilaçlar: Misoprostol, osteoformin, anti-COX-2 (antisiklooksijenaz-2) gibi ajanlar pozitif etkirken, kortizon, bifosfonatlar, siprofloksasin, aspirin ve indometasin gibi nonsteroid antienflamatuarlar gibi ilaçların negatif yönde etkileri gösterilmiştir. ^{1,10,38,47-51} Stronsiyum ranelat gibi kemik döngüsü üzerine etkili bazı ilaçların etkileri de hala araştırılmaktadır. ⁵²

2.9.3.Dokuya bağlı faktörler:

- Kemiğin şekli: Bilindiği üzere kansellöz kemiğin kaynaması kortikal kemiğe göre daha hızlıdır. Bu yüzey alan hücre içeriği ve vaskülarizasyondaki farklılıkla açıklanabilir. ^{6,9,53,54}
- Kemik hastalıkları: Primer ve sekonder malignansilere bağlı patolojik kırıklar güç iyileşirler. Ayrıca fibröz displazi, paget hastalığı gibi hastalıklarda mezankim hücrelerinin farklılaşma yetmezliğine bağlı olarak kırık iyileşmesi yavaştır. ⁶

2.9.4.Tedaviye bağlı faktörler:

- Kırık fragmanlarının yerleştirilmesi: Parçalar arasındaki aralık ne kadar az olursa tamir o kadar kolay olur. Bu kesik konilerin direkt olarak kırık hattını geçebilmesine ve herhangi bir körüleşme kallusuna ihtiyaç duymadan kaynamayı sağlamasına bağlıdır. ^{6,43,55}
- Kırık kallusa yük verme: Yük verilmesi kemik oluşumu ve kallusun mineralizasyonunu artırır. Yük verme büyüme faktörlerini ve prostaglandin E2'yi stimüle ederek kırık iyileşmesini hızlandırır. Yüklenme osteoblastik aktiviteyi de artırır. ²⁸
- Egzersiz: Kırık hattında kompresif ve gerici kuvvetlerle kemik yapımını uyarmasının yanı sıra kırık hattının kanlanması artırması yoluyla iyileşmeyi olumlu etkiler. ⁶

- Elektrik alanı: Elektromanyetik ve elektrik alanının kırık iyileşmesini olumlu etkilediği hatta nonunion ve osteotomilerde kaynamaya faydası olduğu gösterilmiştir. ^{56,57}
- Kırık stabilizasyonu: Kırık stabilizasyonu tamir dokusuna tekarlayan travmaları engelleyerek kırık iyileşmesini güçlendirir. Fleksibl (esnek) fiksasyon kallus oluşumunu artırarak kırık iyileşmesinde etkilidir. Stabil olmayan fiksasyonda ise kaynamama meydana gelir. ^{43,55}
- Kemik grefti: Osteoindüktif ve osteokondüktif etkilerle iyileşmeyi hızlandırdıkları, içerdikleri hücresel elemanlar ve faktörlerle kaynamayı sağladıkları bilinmektedir. ¹
- Ultrason: Düşük intensite sinyalli ultrasonun iyileşme süresini kısalttığı bildirilmiştir. Bu etki kırık iyileşmesinden sorumlu hücrelerin ultrason sinyalleriyle iletilen mekanik enerjiye olumlu yanıt vermesine bağlanmıştır. ^{1,58,59}
- Demineralize kemik matriksi: Hem osteoindüktif hem de osteokondüktiftir. ¹

2.10. EKSTRAKORPOREAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ (ESWT)

2.10.1.ESWT Nedir?

Gümüş bir palette kısa devre elektrik kontağı yapılması sonucu meydana gelen patlama sıvı içerisinde ani bir buharlaşma meydana getirir. Açığa çıkan bu enerji elips şeklinde bir reflektörle skopi ile önceden fokuslanmış belli bir noktaya yönlendirilebilir. Yumuşak dokuda hızlı hareket eden ve direkt geçen bu enerji böbrek taşları ve kemik korteksi gibi yüksek dansiteli dokularda enerjisini dokuya aktararak ayarlanabilir doku hasarına neden olur.

2.10.2.Tarihçe

Ekstrakorporeal şok dalgalarıyla üriner sistem taşlarının kırılması ilk olarak 1976 yılında Chaussy tarafından klinik kullanıma tanıtılmıştır. Bu teknoloji çeşitli seviyedeki ve özellikle müdahalesi zor olan renal pelvisteki üriner sistem taşlarının ağrısız ve en önemlisi noninvazif tedavisine olanak sağlamıştır. ^{60,61}

2.10.3.Etki Mekanizması

Litotripsi üroloji klinikleri tarafından uzun süredir üriner sistem taşlarının kırılmasında kullanılmaktadır. Bu taşlar yüksek enerji ve frekans altında kırılabilmektedirler. Kemik dokunun da üriner sistem taşlarına benzerliği nedeniyle bazı kemik hastalıklarında kullanımı ortaya atılmıştır. Kırık kaynamasında gecikme veya kaynamama başta olmak üzere lateral epikondilit, plantar fasiit ve kalsifiye tendinit gibi hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır.⁶² Girişimsel bir yöntem olmaması ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle ilgi odağı olmaya devam eden bu yeni teknolojinin kullanımı halen rutin tedavi protokollerine girmemiş olup etki mekanizmaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Şok dalgası tedavisi mekanik enerjinin iletilebilen ve odaklanabilen bir formunu oluşturur. Su içerisinde yüksek voltajlı kısa devre yapılarak elde edilen anlık su buharlaşmasının ortaya çıkardığı enerjiden faydalanılır. Benzer akustik karakterinden dolayı arada hava olmamak kaydıyla enerji insan vücuduna iletilebilir. Ancak insan vücudundaki her dokunun farklı bir akustik impedansı olması nedeniyle farklı tepkimeler ortaya çıkar. Üriner sistem taşlarının akustik impedansı $6.25 (10^5 \text{ kg/m}^2/\text{sn})$ iken kemikte bu değer 7.80'dir. Vücuttaki diğer dokuların akustik impedans değerleri ise yağ dokusunda 1.38, kas dokusunda 1.70'tir.⁶⁹ Bu farklılık nedeniyle yumuşak dokudan kemik gibi sert bir dokuya geçiş esnasında belirgin bir enerji açığa çıkar.⁶⁵ Bu enerjinin kemik dokuda yaptığı değişiklikleri aydınlatmak amacıyla halen çalışmalar yürütülmektedir.

Kemik dokudaki değişiklikleri ortaya koymak amacıyla yapılan çalışmalarda mikrokırıklar yaratarak yeni kırık hematomu oluşturduğu ve böylece kırık iyileşmesini hızlandırdığı öne sürülmektedir.^{60,69} Sağlam kemik üzerinde yapılan bir çalışmada 40 mJ/mm^2 değerinde 500 ve 1000 şok dalgası uygulanan femurlarda periost altı kanama ve periost ayrılması saptanmış ancak bu periosteal reaksiyon sadece şok dalgalarının verildiği korteks üzerinde izlenmiştir.⁶⁹ Bir diğer çalışmada bu enerjinin etkisini özellikle süngerimsi kemik dokuda gösterdiği bildirilmiştir.⁶⁶

2.10.4.Kullanım Endikasyonları

ESWT ilk olarak üriner sistem taşlarının kırılmasında kullanılmıştır. Medikal ve cerrahi tedavisi oldukça zor olan renal pelvis yerleşimli taşların ağrısız ve girişimsel olmayan tedavisinde önemli bir yer almıştır. Üriner sistem taşları dışında yara iyileşmesinde de çeşitli çalışmalarda denenmiştir.^{61,65} Düşük enerji seviyelerinde domuz modeli tam kat cilt

defektinin iyileşmesi esnasında yara dokusundaki hücreleri uyardığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁶⁵ Kemik dokunun akustik impedans değerinin üriner sistem taşlarına yakın olması nedeniyle lökomotor sistemde de kullanılmaya başlanmıştır. Ortopedide başlıca kullanım endikasyonları nonunion kırıklar, revizyon artroplastiler, lateral humeral epikondilit, plantar fasiit ve omuzun kalsifiye tendinitleridir.^{61,62} Ancak klinik uygulamada, uygulanan şok dalgalarının enerji seviyesi ile kortikal kemiğe etkisi arasındaki ilişkinin büyük önemi vardır.⁶⁰ Kemik dokudaki bu etkileri açıklayabilmek için çeşitli enerji seviyeleri değişik frekanslarda denenmiştir. Bir rat kırık modelinde, 0, 5, 9, 14 ve 19. günlerde 14 kv gücünde 200'er şok dalgası verilmiş ve radyolojik, histolojik ve sintigrafik olarak kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir.⁶⁰ 72 nonunion hastası üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada 6. ayda %60.9 ve 12. ayda %80'lere varan kaynama oranları tespit edilmiştir. Femur ve tibiada 28kv gücünde 6000 şok dalgası kullanılmış ve özellikle hipertrofik kaynamama problemi olan hastalarda yöntem daha başarılı bulunmuştur.⁶⁷ Bazı hastalarda yan etki olarak yerel şişlik, ekimoz ve hematoma oluşumu izlenmiştir.⁶⁷ Bir diğer çalışmada tibia ve femur için 28 kV gücünde 12000 şok dalgası, skafoid için 20-24 kV gücünde 2500 şok dalgası verilen kaynamama hastaları ortalama 18 ay takip edilmiş ve hastaların %75,7'sinde kemik oluşumu ve şikayetlerde azalma tespit edilmiştir.⁶⁶ Kırık iyileşmesinde olumlu etkilerine rağmen, şok dalgası alanında büyüme plağı, alveoler doku, sinir sistemi veya tümör olması, kanama diatezi, akut enfeksiyon ve hamileliğin bulunması ESWT kullanımını sınırlayan etkenlerdir.⁶⁶

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Biz bu deneysel çalışmamızda ekstrakorporeal şok dalga tedavisinin periosteumun korunduğu ve sıyrıldığı rat femurlarında kırık iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırmayı planladık. Bu amaçla 40 adet Wistar albino tipi rat Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarından elde edildi. Ocak 2008 tarihinde proje onaya sunuldu ve 13.05.2008 tarih ve 1127 sayılı etik kurul izni alındı.

Wistar albino tipi ratlar 18 haftalıktan büyük olacak şekilde seçildi. Laboratuvarımız olanakları dâhilinde sadece dişi rat elde edilebildiği için tüm ratlar dişi olarak seçildi. Hiçbirinin başka bir hastalığı olmadığı veya hamileliğinin bulunmadığı çalışmadan önce 1 ay izlenerek teyit edildi. Ağırlıkları ortalama 300 gram olan ratlar seçildi. Çalışma boyunca ratlara herhangi bir diyet kısıtlaması uygulanmadı. Kuru fare yemi ile beslendi. Ratlar gece ve gündüz farkı olmaksızın normal oda ısısında saklandılar. Güneş ışığı kısıtlaması uygulanmadı. Tüm deneysel çalışma gene Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Deney sonunda histopatolojik inceleme İstanbul Yeditepe Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Radyolojik incelemeler ve istatistik çalışmaları gene Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yürütüldü.

Ratlar 4 gruba ayrıldı (Tablo 1).

- I. Grup: Periosteumu sağlam ve ESWT uygulanmamış ana kontrol grubu (P+,E-),
- II. Grup: Deperioste edilmiş ancak ESWT uygulanmamış grup (P-,E-),
- III. Grup: Periosteumu sağlam ve ESWT uygulanan grup (P+,E+),
- IV. Grup: Deperioste edilmiş ve ESWT uygulanan grup (P-,E+).

Gruplar	Periosteum	ESWT	Rat sayısı
Grup I	Sağlam	(-)	10
Grup II	Deperioste	(-)	10
Grup III	Sağlam	(+)	9
Grup IV	Deperioste	(+)	8
Toplam			37

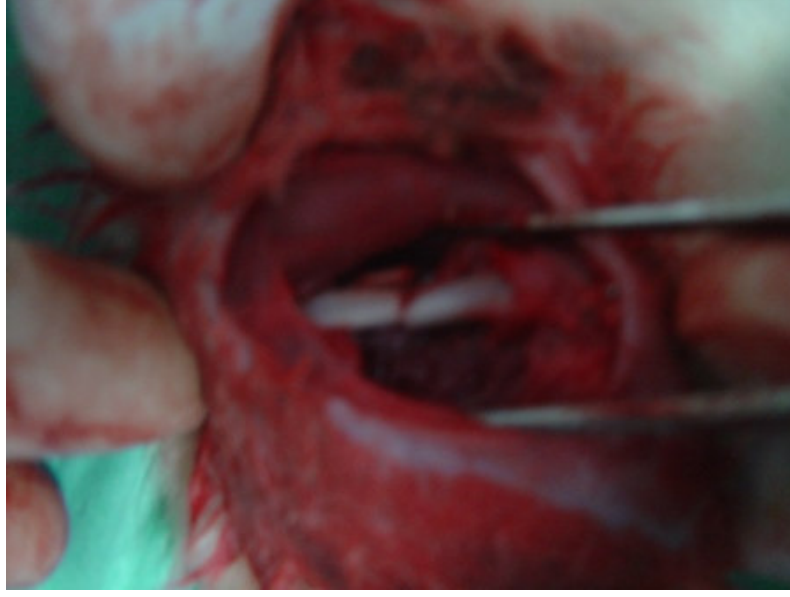
Tablo 1: Deneysel grupları ve rat dağılımı

3.1.Deneysel Çalışma Modeli:

Rat femurlarında uygulanan kırık modeli 1998 yılında Thomas A. Einhorn tarafından bildirilen modele sadık kalınarak planlandı. ⁸ Bu model femur ya da tibiaya intramedüller pin yerleştirilmesi sonrası transvers kırık oluşturulması şeklindeydi. Biz de intramedüller pin yerleştirilmesi sonrası transvers kırık oluşturduk. Ancak bizim modelimizde periosteumu sıyırdığımız grupta açık kırık modeli gerçekleştiği için diğer gruplarında kırıkları açık şekilde oluşturuldu.

Ratlara deneyin ilk günü 50mg/kg Ketamin HCl (Ketalar ®, Pfizer-USA) verilerek anestezi uygulandı. Daha sonra her ratın sağ uyluk laterali tüy dökücü krem (Depitak ®, Eczacıbaşı-Türkiye) uygulanarak tüylerden arındırıldı. Betadine scrub (10% povidoneiodine, Merkez-Türkiye) solüsyonu ile antisepsi sağlanarak sağ femur bölgesi steril sahada kalacak şekilde örtünme sağlandı. 10mg/kg Sefazolin Na (Sefazol ®, Mustafa Nevzat İlaç San.-Türkiye) preoperatif antibiyotik profilaksisi olarak intramusküler zerk edildi. Femur lateralinden longitudinal olarak cilt ve cilt altı 11 numara bistüri ile kesilerek fasyaya ulaşıldı. Fasya kesilerek vastus lateralis ortaya kondu. Künt disektör ile vastus lateralis kası split bir şekilde ayrıldı. Femura ulaşıldı. II. ve IV. gruplardaki rat femurlarının periosteumu elevatör vasıtasıyla tüm diafiz boyunca sirküler tarzda kaldırılarak eksize edildi. Femurda osteotom vasıtasıyla orta 1/3 diafizde transvers kırık hattı oluşturuldu (Şekil 4). Parçalı kırık oluşturmamaya dikkat edildi. Parçalı kırık oluşan 2 rat çalışmadan çıkarılarak yerine 2 adet rat aynı cerrahi işlemde geçirilerek çalışmaya dâhil edildi. Aynı insizyondan femur distaline ulaşarak lateral femoral kondil bulundu. İnterkondiler sulkus ortaya kondu. 1 adet 0,6 mm'lik Kirschner (K) teli kırık hattına kadar intramedüller kanaldan retrograd olarak motor yardımıyla gönderildi. Kırık redüksiyonu yapıldıktan sonra kırık hattı geçildi. Proksimal femoral diafize kadar K teli ilerletildi. Kırığın stabil olduğu izlenerek K teli distal çıkış noktasından kesildi. Kaslar 2/0 vicryl (monofilament polybutester emilebilen suture materyali), cilt 2/0 ipek suture ile usulüne uygun olarak kapatıldı. Tekrar yara yerleri 10% povidoneiodine ile temizlendi.

Tüm 3. ve 4. gruptaki ratlara ertesi gün ESWT uygulanması planlanarak ratlar, cerrahinin ertesi günü taş kırma laboratuvarına götürüldü. Stonelith PCK ® litotriptör

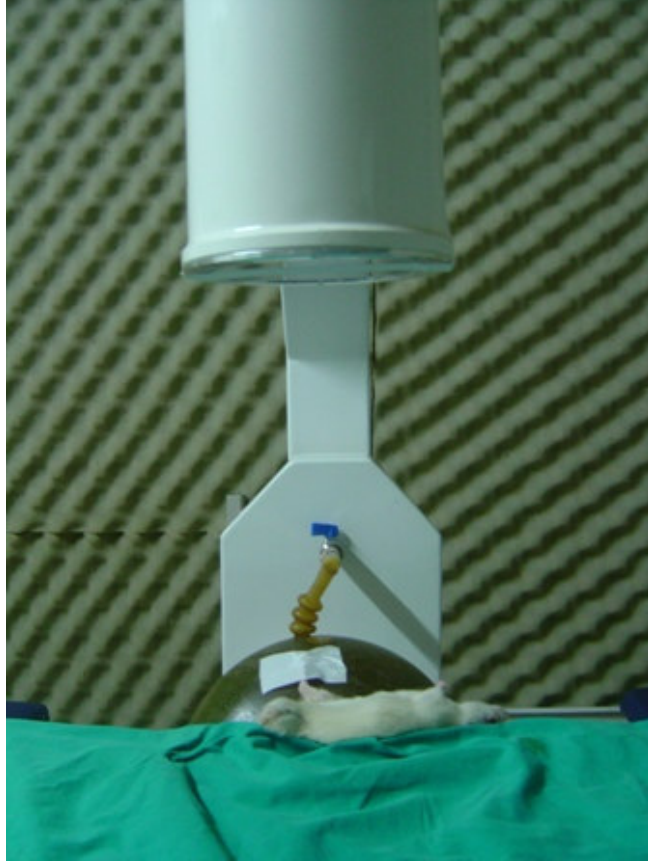


Şekil-4: Femurda transvers kırık hattı oluşturulması.

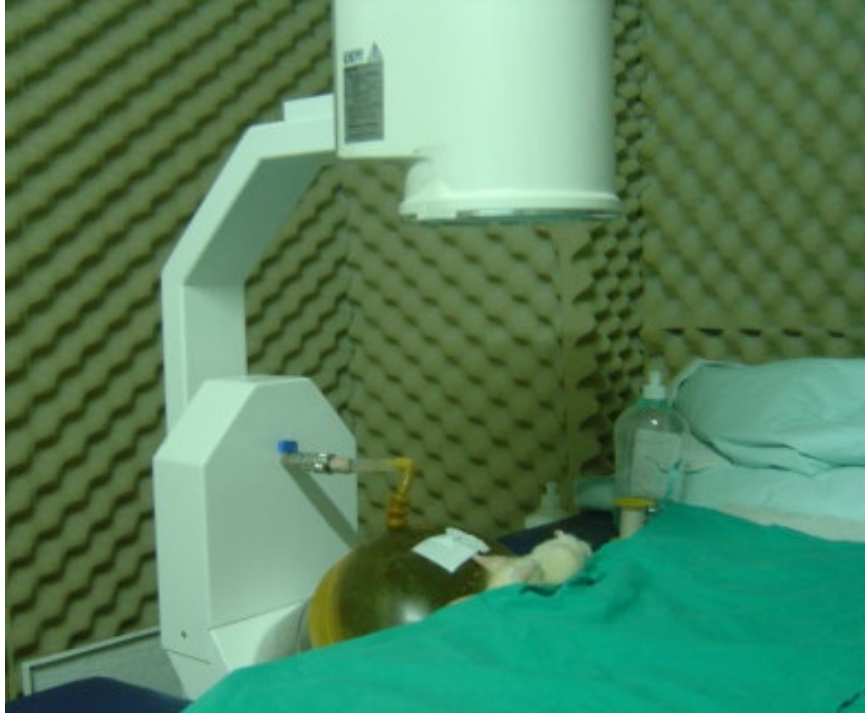
kullanıldı (Şekil 5). Burada 3. ve 4. gruptaki ratlara 50 mg/kg Ketalar uygulanarak anestezi sağlandı. Anestezi altındaki ratın kırık femuru diyaframa gelecek şekilde yatırılarak flasterlerle sabitlendi (Şekil 6). Diafram ve cilt arasında enerji geçişini sağlamak amacıyla jel sürüldü. Daha sonra skopi vasıtasıyla kırık hattı fokuslandı (Şekil 7). Cihaz her uygulamada 15 kV'luk 500 şok dalgasını dakikada 80 şok verecek şekilde ayarlandı. Yaklaşık olarak 6 ila 7 dakikada total doz uyluk lateralinden verildi (Şekil 8). Bu dozlar literatürde daha önce yayınlanmış ve etkinliği gösterilmiş çalışmalardan edinilmiştir.⁶⁰

Tüm cerrahi ve ESWT sonrası ratlar boyalarla işaretlenerek numaralandırıldı. Tüm gruplardaki işaretli ratlara anestezi altında 6. haftada radyografik inceleme yapıldı. Çalışma boyunca 3 adet rat 4. haftadan önce öldüğü için çalışmadan çıkarıldı ve hiçbir değerlendirmeye alınmadı. 1 adet 3. gruptan ve 1 adet 4. gruptan rat deneyin 3. günü öldü. 4.gruptan 1 rat da deneyin 2 haftası öldü ancak istatistiksel olarak yeterli veri elde edilebileceği için çalışmaya başka rat eklenmedi.

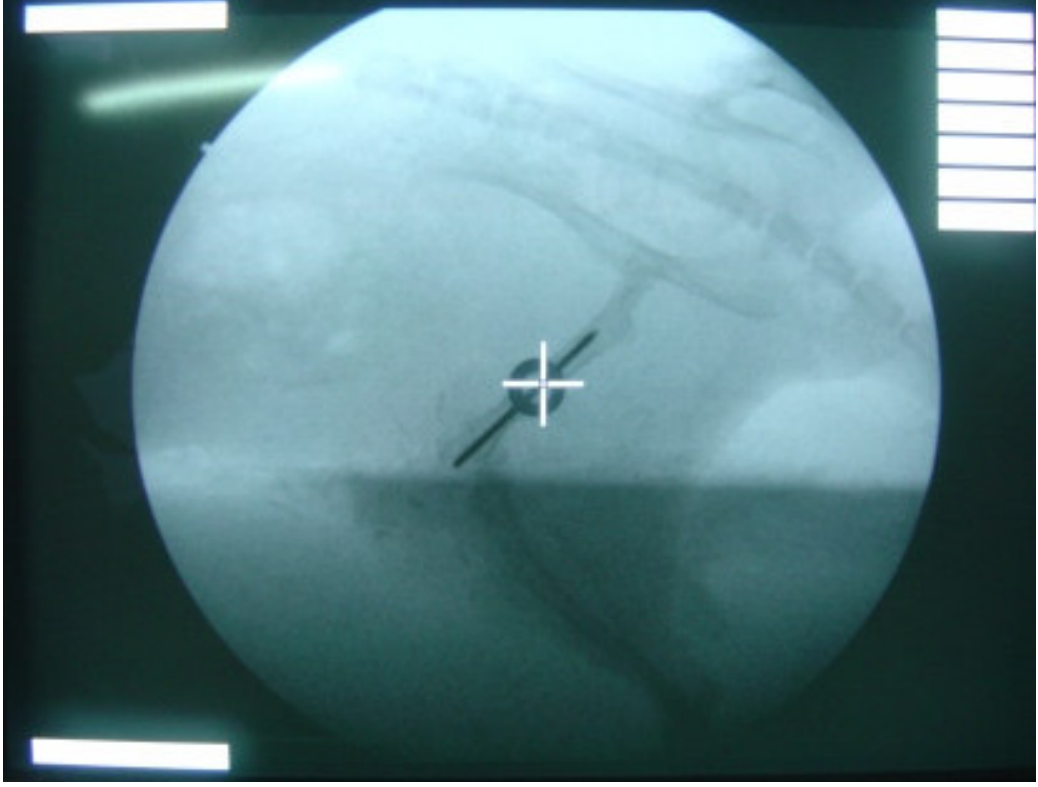
Tüm ratlar deneyin 6. haftasında yüksek doz eter ile sakrifiye edildi. Ratların sağ femurları kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edilerek intramedüller teller çıkarıldı. Rat femur spesimenleri %10'luk formol solüsyonuna konularak saklandı (Şekil 8).



Şekil-5: Stonelith PCK® litotriptör



Şekil-6: Ratın litotriptör membranına tespit edilmesi.



Şekil-7: Litotriptörde skopi ile kırık hattının fokuslanması.



Şekil-8: İntramedüller çivi çıkarılması sonrası rat femurunun kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edilerek histopatolojik değerlendirme için hazırlanması.

3.2.Histopatolojik inceleme:

Femur kırık hattından elde edilen örnekler %15'lik sıvı formik asit çözeltisi ile dekalsifiye edildikten sonra parafine yatırılarak 6 µm'lik kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eosin ile boyanarak histopatolojik inceleme yapıldı. Bu inceleme ışık mikroskopu ile x10 büyütmede parafinde hazırlanıp H&E boyaması sonrası hazırlanan preparatlar grupları bilmeyen bir patolog tarafından önceden belirlediğimiz 4 puanlık puanlama sistemi üzerinden değerlendirildi.⁵¹ Bu skalada 4 puan tam kemiksel kaynamaya verildi. Eğer kemik kaynama tam değil ve bir miktar kırıkta kallus içermekteyse 3 puan aldı. Tam bir kırıkta kaynama kırık parçalarını birleştiren bir hyalin kırıkta köprüsü ile meydana gelmiş ise 2 puan aldı. Kallustaki kırıkta plakta fibröz elemanlar ağırlıkta olup tam kırıkta kallus elde edilememişse 1 puan aldı. Tam bir fibröz nonunion mevcutsa 0 puan üzerinden değerlendirildi (Tablo 2).

PUAN	HİSTOLOJİK ÖZELLİK
4	Tam kemik kaynama
3	İnkomplet kemik kaynamayla beraber kırıkta kallus mevcudiyeti
2	Tam kırıkta kaynama hyalin kırıkta köprüsü ile oluşmuş
1	İnkomplet kırıkta kaynamayla beraber fibröz elemanlar mevcudiyeti
0	Fibröz nonunion

Tablo-2: Histopatolojik sınıflama. (Allen ve ark.⁵¹)

3.3.Radyolojik inceleme:

Tüm ratlara 6. haftada grafiler çekilmiş olup bu grafiler gruplardan habersiz bir radyolog tarafından önceden belirlediğimiz radyografik skorlama sistemine göre derecelendirilmiştir. Bu skorlama sistemi kemik formasyonu, kırık hattının mevcudiyeti ve yeniden şekillenme derecesini değerlendirmektedir. Skorlama sisteminde her 3 parametreden alınan puanlar toplanarak her kırığın toplam puanı hesaplanmıştır.⁶³

Kemik formasyonu 4 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre tüm aralığın kemik ile tamamen kaplanmış olması 4 puan, defektin %75'inin dolması 3 puan, %50'sinin dolması 2 puan, %25'inin dolması 1 puan ve hiç kemik formasyonu olmaması 0 puan almıştır. Kaynamanın değerlendirilmesinde kırık hattının görülememesi 4 puan, kısmi izlenmesi 2 puan ve tam hat görülmesi 0 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Remodelizasyonun değerlendirilmesinde de kortekste tam bir remodelizasyon tam puan yani 4 alınırken, sadece

intramedüller kanalın remodelize olduğunun görülmesi 2 puan, remodelizasyonun izlenmemesi 0 puan almıştır.

KEMİK FORMASYONU		PUAN
a	Kemik formasyonu yok	0
b	Defektin %25'ini kaplayan kemik formasyonu	1
c	Defektin %50'sini kaplayan kemik formasyonu	2
d	Defektin %75'ini kaplayan kemik formasyonu	3
e	Defektin tamamının kemik formasyonu ile dolması	4
KAYNAMA		
a	Tam kırık hattının izlenmesi	0
b	Kısmi kırık hattının izlenmesi	2
c	Kırık hattının izlenmemesi	4
REMODELİZASYON		
a	Remodelizasyon yok	0
b	İntramedüller kanalın remodelizasyonu	2
c	Korteksin tam remodelizasyonu	4

Tablo-3: Radyolojik skorlama sistemi (Lane ve Harvinder ⁶³)

3.4.İstatistiksel değerlendirme:

Tüm ratlar ESWT uygulanıp uygulanmamasına ve deperioste edilip edilmemesine göre iki majör grupta değerlendirmeye alındı. Her iki grup ayrı ayrı histolojik ve radyolojik parametrelere göre istatistiksel olarak değerlendirildi. Radyolojik sınıflamada toplam alınan puanlamalar üzerinden 4 gözlü kutu oluşturmak üzere üst gruplar oluşturuldu. Bu gruplar kırık hattında kaynama işaretlerinin bulunup bulunmaması temel alınarak 2 gruba bölündü. Bu gruplamada skorlama sistemimizde 3 puana kadar alanlar ilk grup iken, 4 ve üzerinde puan alanlar ikinci gruba dahil edildiler. Aynı şekilde histolojik olarak da tüm sonuçlar kırıldak kallusun yerini kemik kallusun alıp almaması temel alınarak iki ana grupta incelendi. Bu şekilde tüm parametreler Fisher'in önemlilik kesin testi (Fisher's exact test of significance) uygulanabilecek şekilde uyarlandı. Tüm alt gruplar arası değişkenler Pearson'un ki-kare testi ile çaprazlandı. Sonuçlar SPSS Windows 13.0 ® (Windows Microsoft 2007-USA) kullanılarak elde edildi. ⁶⁴

4.BULGULAR

Çalışmamıza toplam 40 rat ile başlandı. Deney sürecinde 3. gruptan 1 adet ve 4. gruptan 2 adet rat öldüğü için çalışma 37 rat ile tamamlandı. Gruplardaki rat sayıları 1. ve 2. grupta 10, 3. grupta 9 ve 4. grupta 8 olarak belirlendi. Bu sayılar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiği için çalışmaya başka rat eklenmedi.

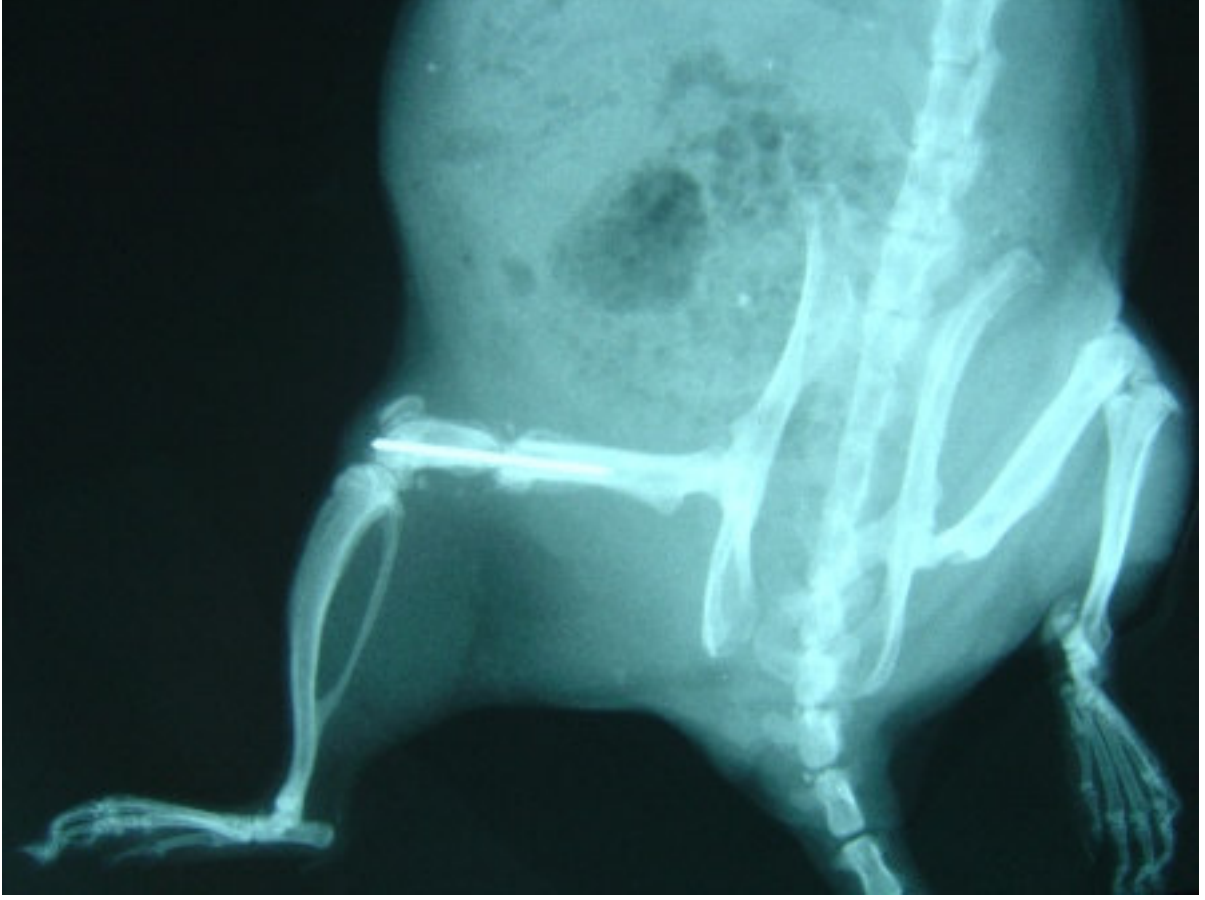
Tüm gruplardaki ratlar radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

4.1.Radyolojik bulgular

Altıncı haftada çekilen direkt radyografiler tam kör bir radyolog tarafından Lane ve Harvinder tarafından tanımlanan puanlama sistemine göre sınıflandırıldı. ⁶³ Her rata bir numara verilerek sonuçlar elde edildiğinde numaraları gruplara göre sınıflandırdık. Sonuçları her grup için ayrı olarak aşağıdaki şekilde elde ettik. Şekil 9, 10,11 ve 12’de örnek olgular sunulmaktadır.

I. grup (periosteumu sağlam, ESWT uygulanmamış)				
Rat numarası	Kemik formasyon derecesi	Union derecesi	Remodelizasyon derecesi	Toplam puan
1	1	0	0	1
2	2	0	0	2
3	2	0	0	2
4	2	0	0	2
5	2	0	0	2
6	2	0	0	2
7	2	2	2	6
8	3	2	0	5
9	3	2	2	7
10	4	4	2	10

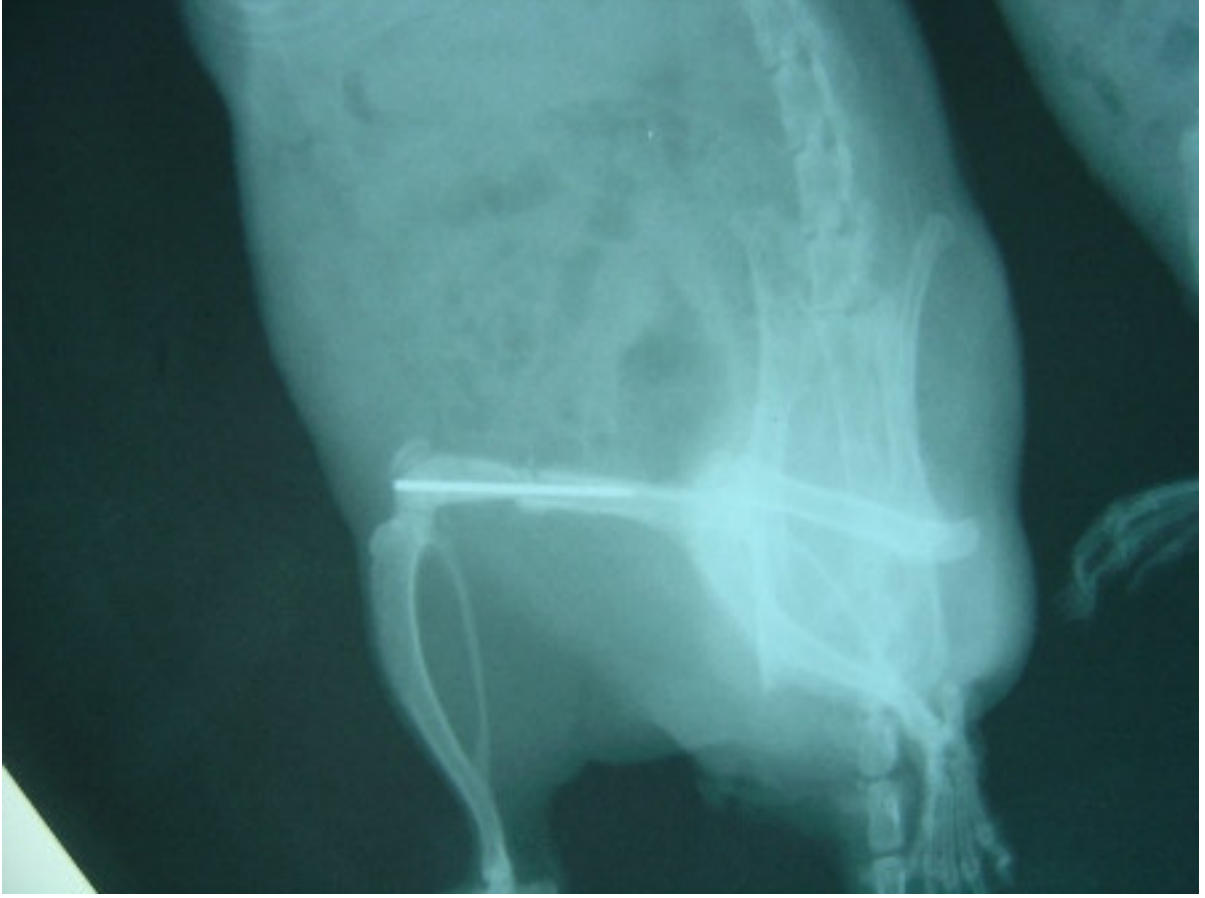
Tablo-4: I. grubun radyolojik skorları.



Şekil-9: Periosteumu sağlam ve ESWT uygulanmamış (I.grup) 3 numaralı rat.

II. grup (De-perioste, ESWT uygulanmamış)				
Rat numarası	Kemik formasyon derecesi	Union derecesi	Remodelizasyon derecesi	Toplam puan
1	0	0	0	0
2	1	0	0	1
3	1	0	0	1
4	1	0	0	1
5	1	0	0	1
6	1	0	0	1
7	1	0	0	1
8	2	2	0	4
9	2	2	2	6
10	3	2	2	7

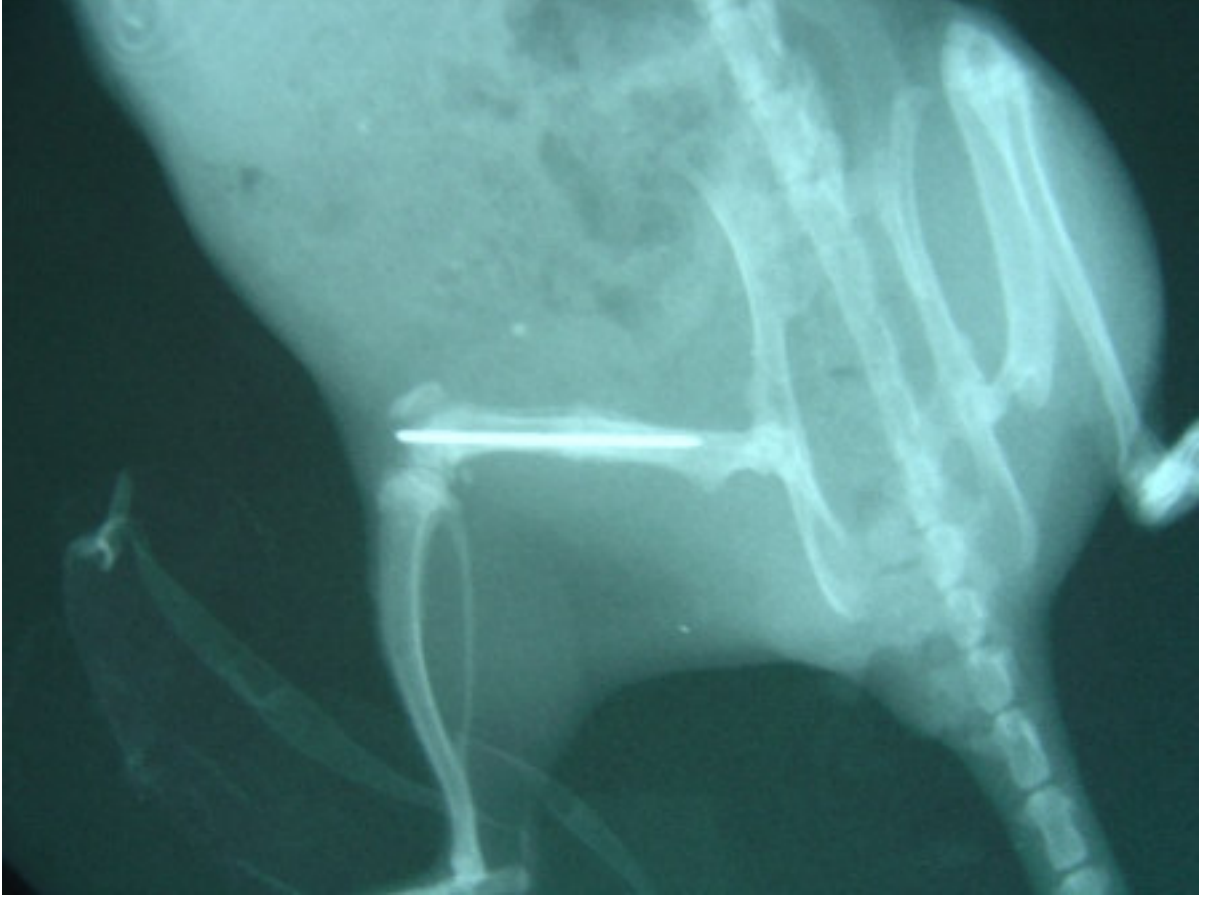
Tablo-5: II. grup radyolojik skorları



Şekil-10: Deperioste ve ESWT uygulanmamış (II. grup) 3 numaralı rat.

III. grup (Periosteumu sağlam, ESWT uygulanmış)				
Rat numarası	Kemik formasyon derecesi	Union derecesi	Remodelizasyon derecesi	Toplam puan
1	1	0	0	1
2	2	0	0	2
3	3	2	0	5
4	3	2	0	5
5	3	2	2	7
6	3	4	2	9
7	4	4	2	10
8	4	4	2	10
9	4	4	4	12

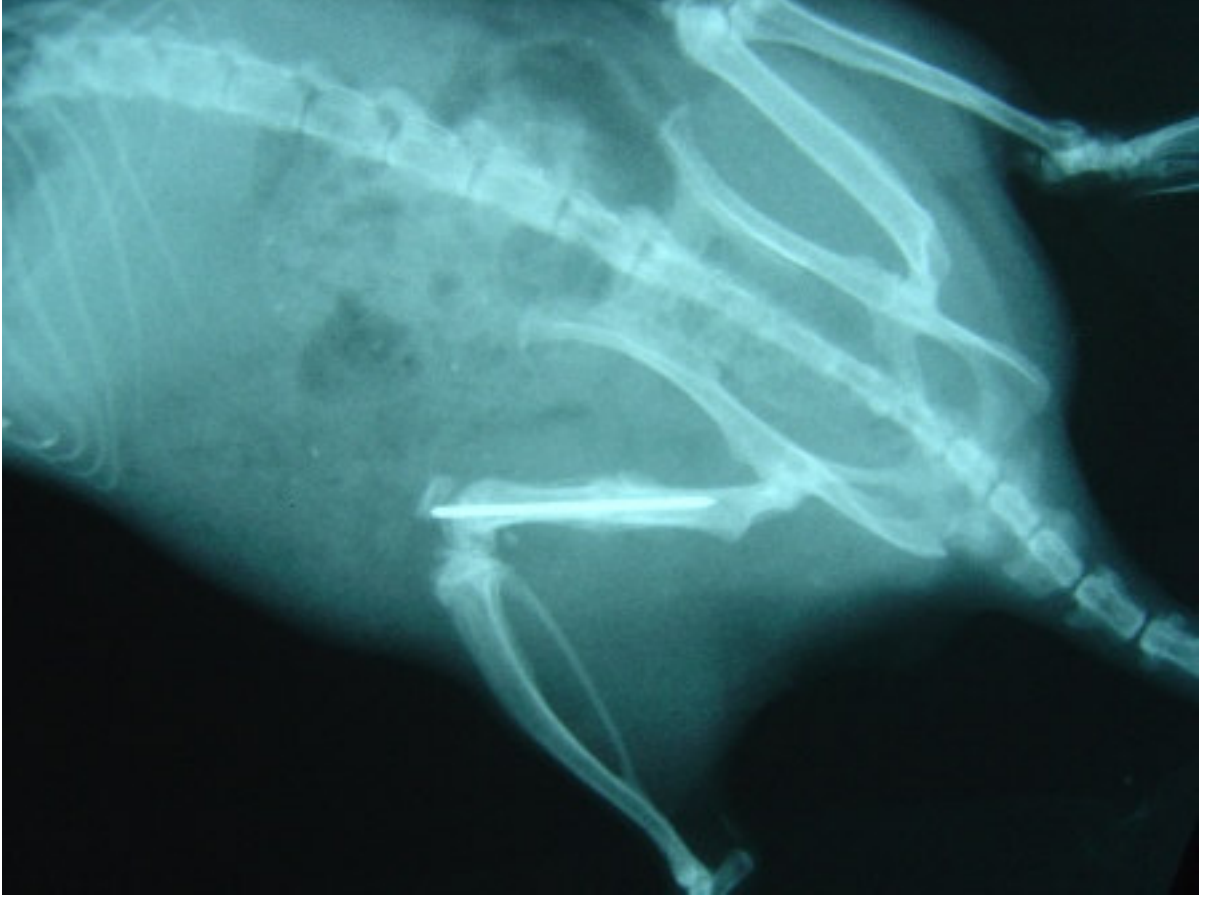
Tablo-6: III. grup radyolojik skorları.



Şekil-11: Periosteumu sağlam olan ve ESWT uygulanmış (III. Grup) 3 numaralı rat.

IV. grup (De-perioste, ESWT uygulanmış)				
Rat numarası	Kemik formasyon derecesi	Union derecesi	Remodelizasyon derecesi	Toplam puan
1	1	0	0	1
2	2	0	0	2
3	2	2	0	4
4	3	2	0	5
5	3	2	2	7
6	4	4	2	10
7	4	4	2	10
8	4	4	4	12

Tablo-7: IV. grup radyolojik skorları.



Şekil-12: De-perioste ve ESWT uygulanan (IV. Grup) 7 numaralı rat.

Radyolojik olarak gruplar arasında ve aynı grup içerisinde tablolar oluşturularak istatistiksel olarak anlamlı veriler elde etmeye çalıştık. Ki-kare varsayımlarını yerine getirebilmesi için radyolojik puanlama sisteminde aldığı puanlara göre sonuçlar 2 ana gruba bölündü. Bu amaçla kırık formasyon derecesinde defektin %50 ve daha fazlasını dolduran, kırık hattının silinmeye başladığı ve remodelizasyonun başladığına dair izler gösteren ratlar kırık hattında kaynama olduğu kabul edilen gruba alındı. Diğer ratlar kaynamanın başlamadığı veya yetersiz olduğu kabul edilen gruba dâhil edildi. Bu sonuçlar Pearson'ın ki-kare testi ile istatistiksel olarak incelendi. ESWT uygulanan ve uygulanmayan ratlar radyolojik olarak kendi aralarında karşılaştırıldı. Buna göre aşağıdaki değerler elde edildi.

ESWT uygulaması	Radyolojik skorlama		TOPLAM (%)
	0-3 puan (%)	4-12 puan (%)	
ESWT (-) (%)	13 (%65)	7 (%35)	20 (%100)
ESWT (+) (%)	4 (%23,5)	13 (%76,5)	17 (%100)

Tablo-8: ESWT uygulanan ve uygulanmayan ratların radyolojik olarak kırık iyileşmelerinin karşılaştırılması (Pearson'ın Ki-Kare testi; p=0,013)

Periosteumu sıyrılan ve sağlam bırakılan ratlar kendi aralarında gruplanarak radyolojik olarak karşılaştırıldılar. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Periosteumun varlığı	Radyolojik skorlama		TOPLAM (%)
	0-3 puan (%)	4-12 puan (%)	
Perioste	8 (%42,1)	11 (%57,9)	19 (%100)
De-perioste	9 (%50)	9 (%50)	18 (%100)

Tablo-9: De-perioste edilen ve edilmeyen grupların radyolojik olarak karşılaştırılması (Pearson'ın Ki-Kare testi; p=0,44)

ESWT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında radyolojik bulgular değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken (K-kare= 6,36, p=0,013), deperioste edilen ve edilmeyen gruplar arasında radyolojik bulgular açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Ki-kare=0,23, p=0,630).

4.2.Histolojik bulgular

Histolojik olarak tüm ratlar ayrı ayrı skorlandı. Sıra numaralarını bilmeyen bir patoloğ tarafından skorlar sınıflandırıldı (Tablo 10). I. grupta kondroblastların ağırlıkta olduğu ve yer yer osteoblastik aktivitenin arttığı izlendi (Şekil 13). II. Grupta kemik iyileşmesinin doğal seyrinin periost yokluğuna bağlı olarak yavaşladığı ve tamamen fibröz bir kallus oluştuğu görüldü (Şekil 14). III. Grupta kırık iyileşmesi oldukça hızlı idi. Kallus dokusunda osteblastların hakim olduğu görüldü (Şekil 15). IV. Grupta halen bir miktar kıkırdak kallus mevcuttu (Şekil 16).

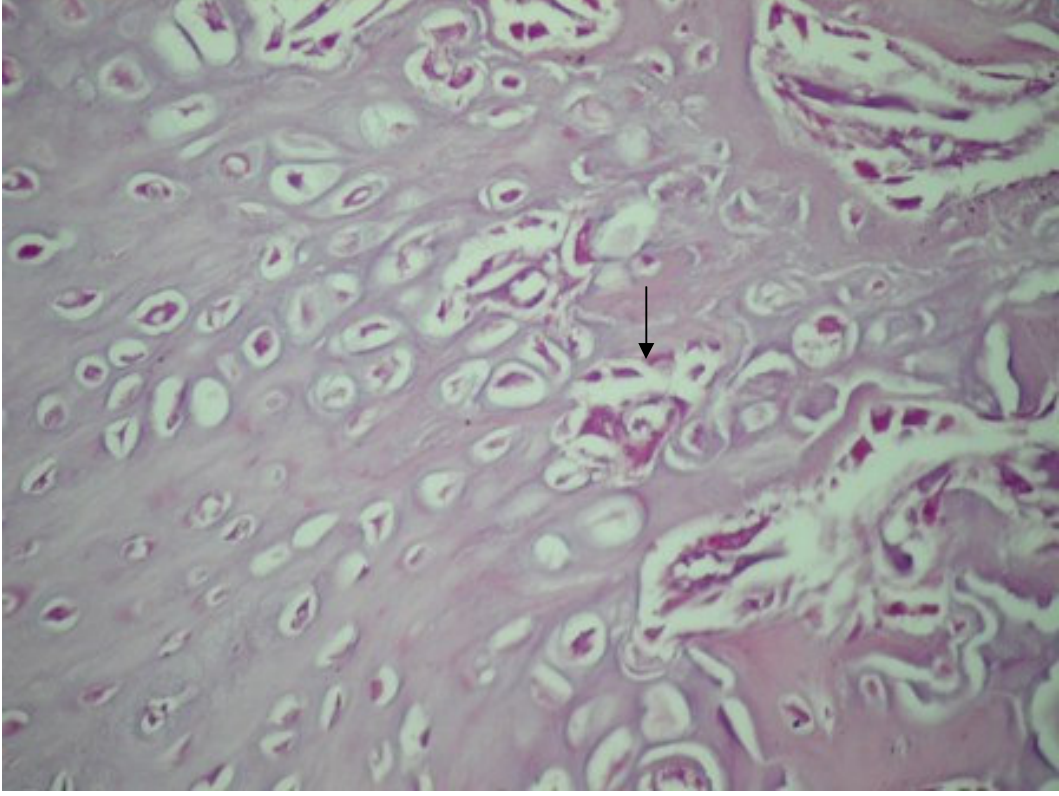
Rat No:	Histolojik skor			
	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup
1	3	3	3	3
2	4	3	4	3
3	3	1	3	4
4	2	1	4	4
5	2	1	3	3
6	2	1	4	3
7	2	1	3	3
8	2	1	3	4
9	1	2	4	-
10	2	1	-	-

Tablo 10: Grupların histolojik skorları.

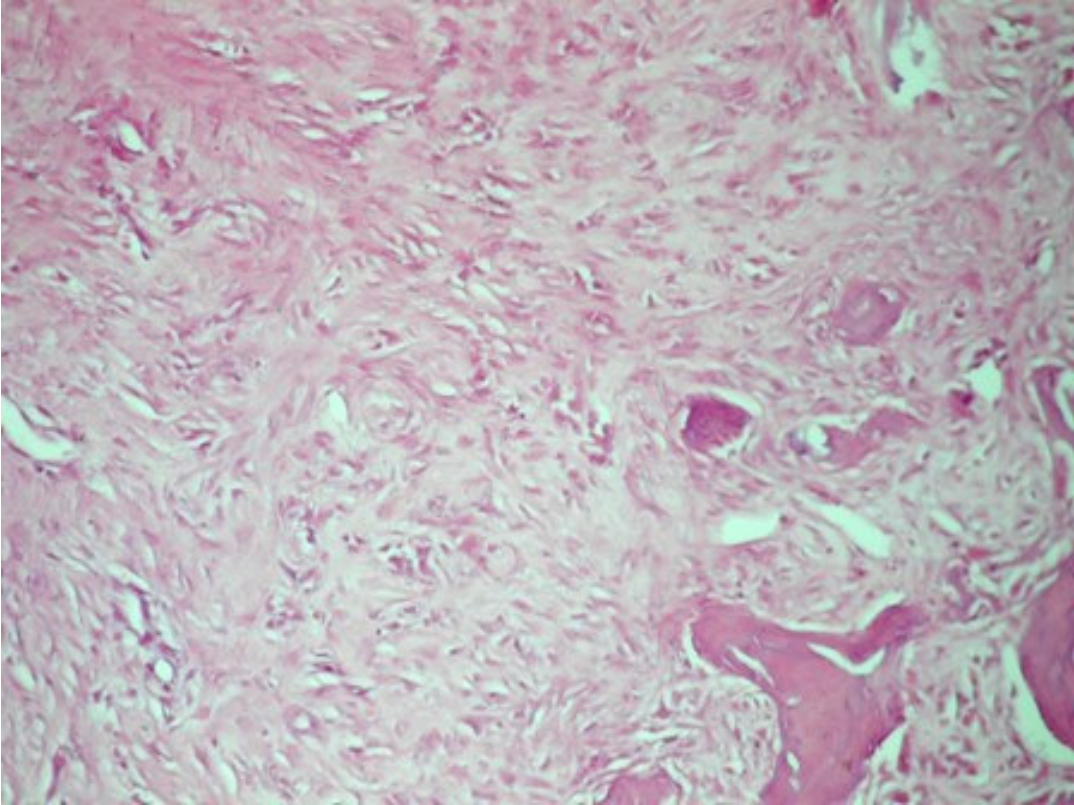
Histolojik değerlendirmede ratlara 0-4 arası puanlar verildi. Ancak grupların histolojik puanları arasında çapraz tablolar oluşturulduğunda Ki-Kare varsayımlarının tam olarak yerine getirmediği görüldü. Bu yüzden histolojik puanlamalar 0 ve 1 puan alan ratlara henüz kemik kallus geliştirmemiş grup olan ilk grup ve 2 ve daha fazla puan alan ratlar da kemik kallusun fibröz ve kıkırdak kallusun yerini aldığı grup olan ikinci grup olarak tekrar düzenlendi. Buna göre aşağıdaki veriler elde edildi (Tablo 11). Bu veriler Fisher'in kesin önemlilik testine tabi tutularak istatistiksel önemlilikleri karşılaştırıldı.

Gruplar	Rat sayıları	Histolojik skorlar		Toplam puan	Puan ortalaması (mean)
		0-1 puan alan rat sayısı	2 ve üzeri puan alan rat sayısı		
I. grup	10	1	9	23	2,3
II. grup	10	7	3	15	1,5
III. grup	9	0	9	31	3,4
IV. grup	8	0	8	27	3,4

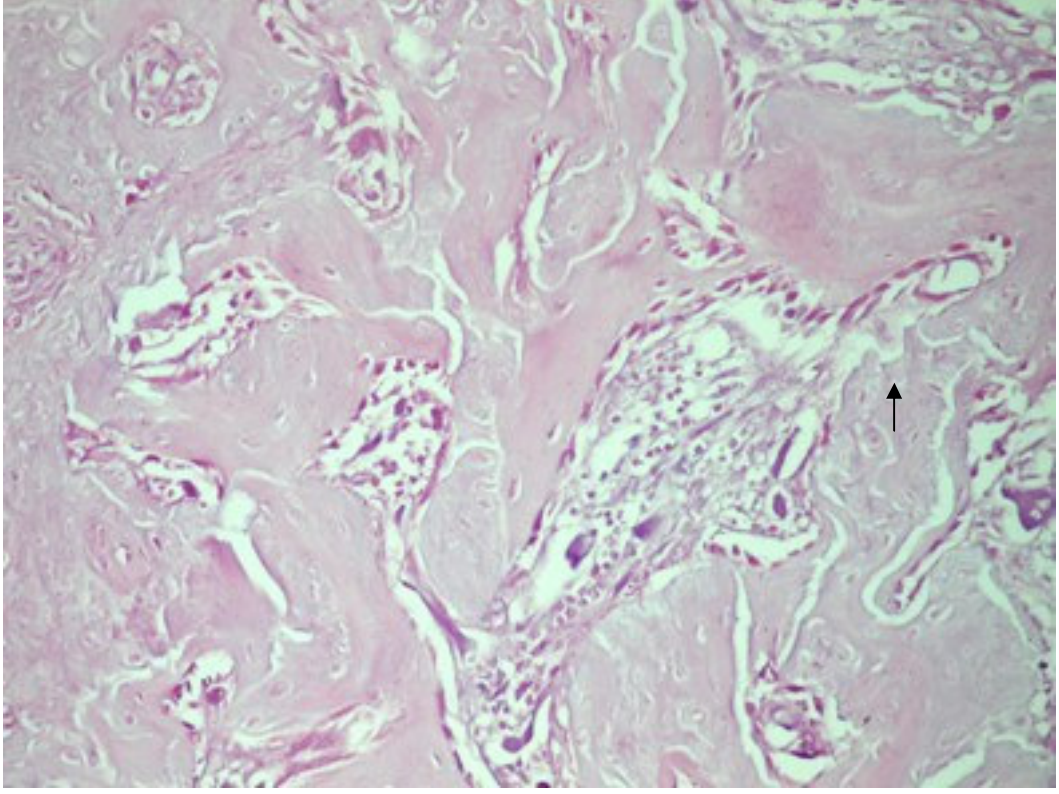
Tablo-11: Grupların histolojik puan dağılım ve ortalamaları.



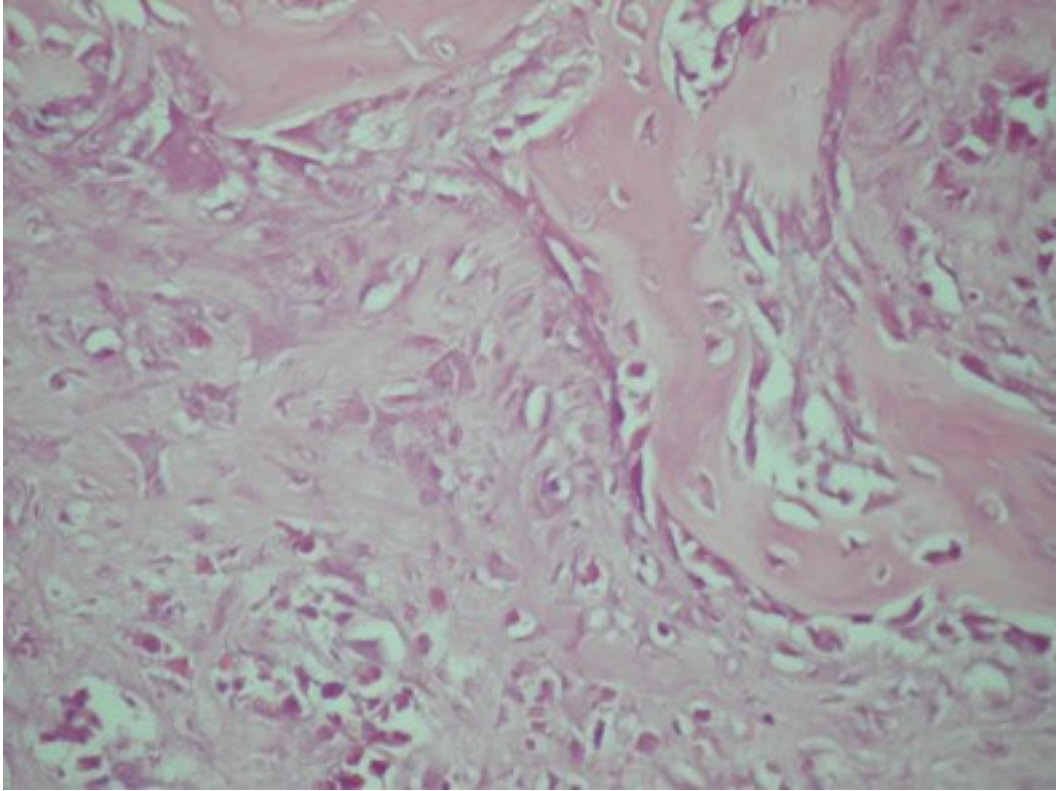
Şekil-13: I. grup kırık hattından örnek histolojik kesit. Yer yer lakünalar(↓) içinde osteoblastların görüldüğü kondroblastların baskın olduğu kallus oluşumu. (HEx10)



Şekil-14: II. grup kırık hattından örnek histolojik kesit. Ender kondroblastların izlendiği tamamen fibroblastik hakimiyetin mevcut olduğu fibröz kallus oluşumu. (HEx10)



Şekil-15: III.grup kırık hattı histolojik kesiti. Kesik koni(↑) içinde osteoblastik yeni kemik formasyonu. (HEx10)



Şekil-16: IV. grup kırık hattı histolojik kesiti. Kemik oluşumu mevcut ancak kondroblastlar halen yerini osteoblastlara tam terk etmemiş.(HEx10)

Periosteumu sağlam olan ve deperioste edilen ratlar histolojik puanlarına göre istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Fisher'in kesin önemlilik testi kullanılarak aşağıdaki veriler elde edildi. Periosteumun kaldırıldığı ve bırakıldığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Ki-Kare=0,51, p=0,378).

Periosteumun mevcudiyeti	Histolojik skorelama		TOPLAM (%)
	0-1 puan (%)	2-4 puan (%)	
Perioste (%)	5 (%26)	14 (%74)	19 (%100)
Deperioste (%)	3 (%17)	15 (%83)	18 (%100)

Tablo-12: Deperioste edilen ve edilmeyen gruplar karşılaştırıldığında histolojik skorlar arasında anlamlı fark bulunamadı. (Fisher's testi; p=0,378)

ESWT uygulanan ve uygulanmayan gruplar histolojik puanları açısından 0-1 puan alanlar ile 2-4 puan alanlar olarak karşılaştırıldılar. Fisher'in kesin önemlilik testi istatistiksel önemlilik için kullanıldı. Her iki grup arasında kırık iyileşmelerinde histolojik olarak anlamlı farklılıklar olduğu bulundu. Bu teste göre Ki-Kare değeri 7,1 ve p değeri 0,010 bulundu. Veriler Tablo 16'da gösterilmiştir.

ESWT uygulaması	Histolojik skorelama		TOPLAM (%)
	0-1 puan (%)	2-4 puan (%)	
ESWT (-) (%)	8 (%29,4)	12 (%70,6)	20 (%100)
ESWT (+) (%)	0 (%0)	17 (%100)	17 (%100)

Tablo-13: ESWT uygulanan ve uygulanmayan grupların histolojik puanlarına göre karşılaştırılması. (p=0,010)

Bizim bu çalışmamızdaki amacımız deperioste edilen ve edilmeyen kırık modellerinde ESW tedavisinin aynı nitelik ve nicelikte etki edip etmediğini göstermektir. Bu amaçla her grup yani ESWT uygulanan ve uygulanmayan gruplar ile deperioste edilen ve edilmeyen gruplar kendi aralarında karşılaştırılmışlardır. Bu karşılaştırmada radyolojik ve histolojik puanlar toplanarak her grubun toplam skoru elde edilmiştir (Tablo 14).

	Periost	ESWT	Radyolojik puan ort.	Histolojik puan ort.	Toplam skor
I. grup	+	-	3,9	2,3	6,2
II. grup	-	-	2,3	1,5	3,8
III. grup	+	+	6,8	3,4	10,2
IV. grup	-	+	6,4	3,4	9,8

Tablo-14: Tüm grupların radyolojik ve histolojik olarak karşılaştırılması.

Bu karşılaştırma sonucunda, en yüksek skor 3. grup olan periosteumu sağlam bırakılan ve ESWT uygulanan grupta çıkarken, en düşük puan deperioste edilen ve ESWT uygulanmayan grupta elde edilmiştir. ESWT uygulanmamış gruplar arasında periosteumu sağlam bırakılan ve deperioste edilen kırık modelleri arasında anlamlı bir fark mevcutken, ESWT uygulanan grupta periosteumun sağlam olup olmaması neredeyse hiç fark meydana getirmemiştir. Aynı şekilde periosteumu sağlam bırakılan 1. ve 3. gruplar arasında toplam skora bakıldığında ESWT uygulaması kırık iyileşmesini %64,5 oranında etkilerken($400/6.2=\%64,5$), deperioste edilen gruplardaki kırık iyileşmesini ESWT uygulaması tam 1,5 katı yani % 158oranında artırmıştır ($600/3.8=\%158$).

5.TARTIŞMA

Türkiye’de ve dünyada her yıl binlerce yaralanma olmakta ve bunların birçoğunda kırık oluşmaktadır. Bazen bu kırıklar morbidite ve mortalitenin en önemli belirteçleri olmaktadır. Bazı kırıklar normal sürecinde iyileşmekteyse de bazılarında bu süre uzamakta veya kaynamama meydana gelmektedir. Kırık iyileşmesi konusunda yakın geçmişte pek çok çalışma yapılmış ve her gün yenileri eklenmektedir. ⁸ Araştırmalarda kırık iyileşmesi sürecini etkileyen en önemli faktörler olarak, kanlanma ve stabilite öne çıkmıştır. Stabilite faktörünü etkileyebilmek için yeni teknolojiler geliştirilmekte ve cerraha bağlı bu değişken üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu konuda implant tipleri yanı sıra mikrohareket, kırık hattındaki gerilim, kırık aralığı hidrostatik basıncı gibi birçok değişken öne çıkarılmıştır. ^{5,55} Kırık iyileşmesini hızlandırmak üzere yapılan araştırmaların birçoğunda kırığın meydana geldiği kemik ve çevre dokuların kanlanması ve hücrel biyolojisi üzerinde durulmuştur. Bu amaçla hücrel ve anjiogenetik cevabı etkileyebilecek birçok faktör denenmektedir. ⁵ ILGF, FGF, osteoformin, rhPDGF-BB, β -TCP, misoprostol, bifosfonat ve stronsiyum ranelat hücrel cevap üzerine pozitif etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiş biyokimyasal ajanlardır. ^{10,39,40,42,47,48,52} Sadece biyokimyasal değil mekanik uyarı ile hücrel cevabı etkileyen faktörler de araştırılmış ve elektromanyetik uyarı ile düşük yoğunluklu ultrason tedavilerinin kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. ⁵⁶⁻⁵⁹ Bu amaçla son dönemde ESWT’nin kırık iyileşmesine etkileri de incelenmiş ve nonunion tedavisindeki yeri tartışılmaya başlanmıştır. ^{62,65-69} Ancak ESWT’nin kırık iyileşmesine olan etkilerinin biyolojik temeli halen tam olarak ortaya konamamıştır. ⁷¹

Şok dalgaları yumuşak dokularda hızla ilerler ve kemik dokuya gelene dek enerjisini korur. Ancak kemik doku ve yumuşak dokular arasında belirgin bir akustik impedans farkı mevcuttur. Kemik dokuya geçerken şok dalgaları bu impedans farkı nedeniyle enerjisinin çoğunu kemik dokuda bırakırlar. Bu enerji, büyüklüğüne bağlı olarak değişen şiddetlerde etki yaratır. Bu etkiler daha önceleri defalarca incelenmiş ve önemli hipotezler yürütülmüştür. En çok kabul gören teori akustik impedans farkının yarattığı enerji kırılması teorisi. ⁶⁵ Her dokunun ve materyalin akustik impedans değerleri farklıdır. Örneğin suyun 1.53, yağ dokunun 1.38 ve kas dokunun 1.70 iken kemiğin akustik impedans değeri 7.80’dir. Bu fark nedeniyle yumuşak dokudan sert dokuya geçerken şok dalgaları büyük bir miktar enerjisini bu sert dokuda bırakır. ⁶⁹ Kemik dokunun soğurduğu bu enerji mikrotravmalara yol açarak kemik

iliğinde, çevre yumuşak dokularda ve özellikle de periosteumda mikrohematomlar ve effüzyonlar meydana getirir. ^{60,69,72} Ayrıca yeni kortikal kemik oluşumu, neovaskülarizasyonun meydana gelmesi ve BMP miktarlarında artışta yine ESWT'nin etkileri arasında gösterilmiştir. ^{67-69,71,72} Nonunion tedavisinde kullanımında farklı bir mekanizma öngörülmektedir. Eğer kırık hattında küçük kırıklar ya da periostun ayrılması ekstrakorporeal olarak yani vücut dışı bir etken yoluyla sağlanırsa dekortikasyon denen tedavinin bir benzeri mekanik olarak sağlanmış olur.

Bilindiği üzere kemik doku üriner sistem taşlarına benzer akustik impedans değerine sahip olsa da kristal yapısı olmaması en büyük farklılığı oluşturur. Kemik doku halkasal yapıdaki Haversian sistemlerden örülü güçlü ve karmaşık bir yapıdır. Bu yüzden üriner sistem taşlarını kırmada kullanılan litotriptörler kemik dokuda mikrokırık oluşturacak kadar kuvvetli olmayabilir. ⁶⁵ Ikeda ve ark. daha yüksek frekansta daha fazla vuruş yapan bir litotriptör geliştirmişlerdir. Bu yöntem ESWIB yani ekstrakorporeal şok dalga uyarımlı kemik oluşumu demişlerdir. Bu cihazla yaptıkları hayvan deneyinde 40 mJ/mm² büyüklüğünde 500 ila 1000 şut verdikleri hayvanlarda subperiostal kanama ve periostun bir miktar kalktığını tespit etmişlerdir. Bu mikrokırık oluşumu ve subperiosteal kanamanın yeni kırık oluşumunu uyaran en önemli faktörler olduğu gösterilmiştir. ⁶⁹

Bir çalışmada köpek tibialarında meydana getirdikleri akut kırık modelinde 14 kv enerjiyi 2000 şok frekansında uygulamışlardır. Daha önce nonunion modellerinde denenilen bu teknolojiyi ilk defa akut kırık modelinde uygulamışlardır. Tedavilerinin sonuçlarını histolojik ve radyolojik olarak elde etmişlerdir. Akut kırıklarda ESWT'nin çok etkin olmadığını, bu yüzden kronik nonunionlarda veya açık kırık ya da parçalı kırıklar gibi kaynamama ihtimali olan kırıklarda kullanılmasını savunmaktadırlar. (Wang ve ark. ⁶⁸)

Haupt ve ark. 40 adet Sprague – Dawley cinsi rat ile yaptıkları deneyde sol humerus kırık modeli oluşturmuşlardır. Bu ratlardan 20'sine 14 ila 18 kV'luk 100 şok dalgası vermişlerdir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte her iki grup arasında kemik ağırlığı, mekanik dayanıklılık ve radyolojik iyileşme açısından farklılıklar izlemişlerdir. Ancak bu sonucu kırık modellerini elle oluşturmaya bağlamışlardır. ⁶⁵

Şu ana dek yürütülen çalışmaların hiçbirinde periosteumu mevcut olan ve periosteumu olmayan kemik dokulardaki ESWT etkisi incelenmemiştir.

Bilindiği üzere periosteumun kırık iyileşmesindeki rolü çok önemlidir. Literatürde kırık hematomunun ve periosteumun ortadan kaldırılması halinde kırık kaynamasının geciktiği hatta sadece fibröz bir union meydana geldiği gösterilmiştir. ¹⁵ Periosteumun

yokluğunda mezenkimal kök hücrelerin ve birçok mediatörün kırık hematomuyla birlikte çevre yumuşak dokulara kaçtığı ve bu yüzden de iyileşmenin tam gerçekleşmediği gösterilmiştir. ⁷ Biz kemik dokunun periosteal bütünlüğünün korunmaması durumunda ESWT'nin kırık iyileşmesine pozitif etkilerinin azalacağını öne sürdük. Bunu ispatlayabilmek için yaptığımız bu çalışmada periosteal bütünlüğü korunmuş ve korunmamış kırık modelleri üzerinde ESWT uygulamasını karşılaştırdık. Deneyimizi en kolay elde edilebilen ve daha önceki kırık modellerinde de defalarca kullanılmış olan rat femur kırık modelinde yürüttük. Ancak periostun sıyrılması işlemi sonrasında yumuşak doku ve kemik doku arasına yeniden damarlanmayı engelleyecek herhangi bir materyal kullanmadık. Bu yüzden periostun görevini kırığın ileri dönemlerinde çevre kas ve yumuşak dokuların alma olasılığını ekarte edemedik. Bu çalışmamızın zayıf yönlerinden birini oluşturmaktaydı çünkü literatürde kas ve periost arasına konan bir kılıfın periostun uyardığı kemik yapımını azalttığı gösterilmiştir. ²⁶ İleri çalışmalarda periostun sıyrılmasının yanı sıra kas doku ile periost arasına yapay kılıf uygulamasının çalışmanın kalitesini daha da artıracak kanaatindeyiz. Çalışmamızda histolojik değerlendirmede Allen ve ark.'nın tanımladığı sınıflamayı kullandık. ⁵¹ Bu sınıflamayı seçmemizin nedeni kallus oluşumunda meydana gelen değişiklikleri kırıkta matris ve kemik matris oluşumu şeklinde kesin bir gruplamaya izin vermesidir. Radyolojik sınıflamada ise 3 ayrı parametre incelendi. Bunlar kallus oluşumu, kırığın kaynaması ve yeniden şekillenmedir. Çalışmamızda bu sınıflamayı kullanmamızın başlıca nedenleri, literatürde yanlış pozitif sonucu engelleyen ve otoritelerce daha önce kabul görmüş bir sınıflama olmasıdır.

Çalışmamızda 4 ayrı gruba 4 ayrı tedavi protokolü uyguladık. Periostun korunduğu ve ESWT uygulamadığımız ana kontrol grubunda 6. hafta sonunda radyolojik olarak ortalama 3,9 ve histolojik olarak ta 2,3 puan elde edildi. Radyolojik olarak kallus dokusunun ve kaynamanın belli bir sınıra kadar geldiği izlendi. Histolojik olarak ise kondroblastların yerini yavaş yavaş kemik formasyonunu meydana getirecek olan osteoblastların aldığı izlendi. Bu değerler referans olarak alındı. II. grupta ise femurun çepeçevre periostunu kaldırdık ancak ESWT uygulamadık. Radyolojik olarak ortalama 2,3 puan ve histolojik olarak 1,5 puan gibi kırık iyileşmesinin yavaşladığını gösteren bulgular elde ettik. Bu bulgular literatürde periosteumun ortadan kaldırıldığı ve çevre yumuşak dokuların etkisinin araştırıldığı birçok çalışma ile birebir örtüştü. ^{14,15,26} Kas ve periostun izole edildiği bir çalışmada periostun kaldırılmasının kallus oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. (Utvag ve ark.¹⁴) Histolojik incelemelerimizde de periosteal bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak mezenkimal öncül

hücrelerin kırık hattında birikmediği ve daha çok fibroblastların hâkim olduğu fibröz bir dokunun oluştuğunu gördük. III. gruptaki ratlara kırık hatlarındaki periosteal bütünlük korunarak ESWT uyguladık. Ve sonuçta 6. haftada hem kaynama yüzdesinde hem de kallus boyutlarında belirgin bir artış saptadık. Ortalama değerler radyolojik olarak 6,8 ve histolojik olarak ta 3,4 idi. Bu yüksek ortalamalar da literatürde daha önce yapılan çalışmalarla hem radyolojik olarak hem de histolojik olarak uyumluydu. ^{65,68,69,72} Histolojik incelemelerimizde periosteum altında ve kırık hattında meydana gelen artmış kırık hematomunun, kök hücre ve mediatör miktarında artışa yol açtığı gösterildi. Bu sayede osteoblastik aktivitenin arttığını ve erken dönemde kondroblastların yerini osteoblastların aldığını gösterdik. Bu kırık iyileşmesindeki ivmelenme bizim beklediğimiz bir değişiklikti ve Wang ve ark.'nın çalışmasında belirtildiği gibi kırık hattında daha fazla ve güçlü kallus oluşumuyla karakterizeydi. ^{67,68} Bizim çalışmamızın en büyük farkını ise 4. grup yani periosteal dokusu kaldırılmış grup oluşturmaktadır. Bu gruptaki kırık hatlarının periostları kaldırılmış ve 3. gruptaki ratlarla aynı dozda ESWT uygulanmıştır. Radyolojik olarak ortalama 6,4 puan elde edilmiştir. Aynı grubun histolojik değeri ise 3,4 puandır. Bu puanlar 3. gruba istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Ancak periosteumu sıyrılmış ve ESWT uygulanmamış gruba arasında anlamlı bir fark meydana geldiği izlenmiştir. Bu durum periosteumu sıyrılan grupta histolojik olarak kırık hematomunun kırık hattından kaçışına bağlı olarak osteoblastik aktivitenin azaldığını, ancak ESWT uygulanmasıyla kırık bölgesinde mikrotravmaların meydana gelmesi sonucu taze ve daha fazla miktarda kırık hematomunun kırık hattında oluştuğunu ve hatta yeniden damarlanmanın da olaya eşlik ederek periosteal hasarı büyük ölçüde kompanze ettiğini düşündürmüştür.

Özellikle periosteal hasarın meydana geldiği yaralanmalarda kırık iyileşmesinin geciktiği hatta nonunionun birebir sebebi olabileceği bilinmektedir. Bu yüzden açık kırıkların tedavisinde kırık hematomunun ve periosteumun korunmasının önemli olduğu, bu yüzden de enfeksiyona yatkınlığın kaynama problemlerini beraberinde getirdiği bilinmektedir. ESWT'nin kırık hattında daha fazla miktarda kırık hematomu oluşumuna ve yeniden damarlanmada artışa yol açması sebebiyle açık kırıklarda da iyileşmeye faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Biz de çalışmamızda periosteal hasar gören yani kaynamama ihtimali olan kırıklarda ESWT'nin kırık iyileşmesini periosteumu sağlam olan gruba göre daha belirgin bir şekilde etkilediğini gösterdik. Bizim çalışmamızda da periosteumu korunan gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak periostun kırık iyileşmesindeki önemi bir kez daha vurgulanmış olup, periostun katılmadığı deneysel kırık iyileşmesi modelinde ESWT'nin olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.

6.SONUÇ

Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler yıllardır araştırılmakta ve bu süreci kısaltmak için pek çok tedavi protokolü ve çeşitli uygulamalar denenmektedir. Bu uygulamaların arasında USG ve ESWT son dönemde yer almaya başlamıştır. ESW tedavisinin etkinliği özellikle geç kaynaklı veya kaynakmayan kırıkların tedavisinde gösterilmiştir. Bu amaçla pek çok çalışma yapılmış ve ESWT'nin hücresel boyutları araştırılmıştır. Ancak bu tedavinin etkinliğini periosteal bütünlüğün ne denli etkilediği daha önce hiç araştırılmamıştır.

Biz 4 grup rat kırık modeli üzerinde yaptığımız çalışmada periosteal bütünlüğü korunmuş ve korunmamış gruplara aynı dozlarda ESWT uygulayarak histolojik ve radyolojik olarak kırık iyileşme süreçlerini inceledik. 6. haftanın sonunda her grubu radyolojik ve histolojik olarak puanlayarak ortak bir skala elde ettik. Bu değerleri gruplar arasında karşılaştırdığımızda anlamlı sonuçlar elde ettik.

Radyolojik olarak değerlendirildiğinde ESWT kırık iyileşmesini istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırmıştır. ($p=0,013$) Histolojik olarak değerlendirildiğinde de ESWT tedavisinin kırık iyileşmesini bariz bir şekilde hızlandırdığı izlenmiştir. ($p=0,010$) Periosteumun hasarlandığı ve sağlam bırakıldığı gruplar karşılaştırıldığında radyolojik ve histolojik olarak kırık iyileşmesinin periosteumu sağlam olan grupta daha hızlı olduğu görülmüştür. ($p=0,44$ ve $p=0,378$)

Periosteumu sağlam bırakılan 1. ve 3. gruplar karşılaştırıldığında ekstrakorporeal şok dalga tedavisi kırık iyileşmesini %64,5 oranında etkilerken deperioste edilen 2. ve 4. gruplar arasında şok dalga tedavisi kırık iyileşmesini 1,5 katı kadar yani %158 oranında hızlandırmıştır. Bu sonuçlar bize periosteal hasar olması durumunda ESWT uygulamasının kırık iyileşmesini hasar olmayan gruptakine benzer şekilde hızlandırdığını göstermiştir.

ESWT kırık iyileşmesinde gecikme olan vakalarda kullanılabilirdiği gibi periosteal hasar görmüş kırık tiplerinde de kırık iyileştirmesini hızlandırmaktadır. Hastalar üzerinde yapılacak ileri çalışmalar ile bu uygulamanın sadece nonunion tedavisinde değil açık kırıklarda ve periosteal hasarın eşlik ettiği kırık tiplerinde de başarı ile kullanılabilmesinin önem kazanacağı kanaatindeyiz.

7. ÖZET

7.1.Amaç

Son yıllarda ESWT'nin kırık iyileşmesini hızlandığı ve nonunion tedavisinde başarıyla kullanılmaya başlandığı bilinmektedir. Ancak ESW tedavisinin kırık iyileşmesini hangi yönden etkilediği ve kırık hattındaki periosteumun varlığının ne denli önemli olduğu halen bilinmemektedir. Biz bu çalışmamızda periosteal bütünlüğün ESWT tedavisinin kırık iyileşmesi üzerindeki başarısını etkileyip etkilemediğini incelemeyi amaçladık.

7.2.Giriş

Kırık iyileşmesini mekanik ya da biyolojik temeller üzerinden etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bu faktörler yıllardır araştırılmakta ve çeşitli yöntemlerle değiştirilerek kırık iyileşmesinde yeni tedavilerin bulunması amaçlanmaktadır. Bu amaçla ekstrakorporeal şok dalga tedavisi son yıllarda kullanım alanı kazanmış hatta kaynamayan kırıkların tedavisinde yer almaya başlamıştır. Ancak ESWT'nin etkinliğinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Biz bu çalışmada periosteal bütünlüğü korunmuş ve korunmamış kırık modellerinde ESWT'nin kırık iyileşmesini aynı derecede etkileyip etkilemediğini araştırarak periosteumun ESW tedavisindeki rolünü inceledik.

7.3.Yöntem

40 adet rat sağ açık femur basit transvers kırığı oluşturulması sonrası 4 gruba bölünerek çalışma başlatıldı. İki gruptaki deperioste edilen ratların bir grubuna 1. gün ESWT uygulandı. Periosteumları korunan diğer gruplardaki ratların da bir grubuna aynı dozda 1. gün ESWT uygulandı. Tüm gruplar 6. haftada sakrifiye edilerek radyolojik ve histolojik olarak değerlendirildi. Sonuçlar istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

7.4.Bulgular

ESWT uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında ve periosteumu korunan ve korunmayan gruplar arasında kırık iyileşmesinde anlamlı farklılıklar bulundu. Periosteumu korunan gruplar arasında ESWT uygulamasının kırık iyileşmesini bir miktar artırdığı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Deperioste edilen gruplar arasında ise ESWT'nin kırık iyileşmesini %158 oranında artırdığı bulundu.

7.5.Sonuçlar

ESWT periosteal bütünlüğü bozulmuş kırık modellerinde özellikle de açık kırıklarda kırık hematomunun yeniden sağlanması ve neovaskülarizasyonun artırılması yoluyla kırık iyileşmesini hızlandırmaktadır.

7.6.Anahtar kelimeler: ESWT, kırık iyileşmesi, periost.

8.SUMMARY

8.1.Objective

ESWT is believed to improve bone healing after fracture. But no any strict knowledge exists about cellular and biological mechanism of ESWT on bone healing. And also no any study has focused on periosteal existence yet. The purpose of this study was to evaluate the effect of periosteal stripping on ESW therapy and to explain the relationship between periosteum and ESWT in fracture healing.

8.2.Background

Retardation in fracture healing is still a big problem for physicians especially for orthopaedic surgeons. Many improving factors have been investigated in recent years with new technological development. ESWT is used now widely for the treatment of nonunions. Many theories exist for its mechanism of action. But no any research can be found about its relationship with and effect on periosteal tissue in the literature. We assumed that periosteal stripping will decrease its effect on fracture healing.

8.3.Material and Method

40 female adult Wistar Albino rats divided into 4 groups randomly were used in our study. Their right femora are broken and stabilized with a pin intramedullary. In 2nd and 4th groups all femora are deperiosted. Rats in 3th and 4th groups are treated with ESWT focused on fracture line directly. All rats are sacrificed at 6th week and examined histologically and radiologically. Than results are evaluated statistically.

8.4.Results

The rate of fracture healing was statistically different between periosteal stripped and nonstripped group. There was also statistically meaningful difference between ESWT applied and nonapplied groups. In groups which periosteum is maintained ESWT had an improving effect on fracture healing. But in deperiosted groups ESWT application created a major difference radiologically and histologically.

8.5.Conclusion

ESWT applied on deperiosted tissue creates a positive effect on fracture healing. But further studies are needed for more information about the usage of ESWT on fractures with periosteal damage especially in the open fractures.

8.6.Key words: ESWT, fracture healing, periosteum.

9.KAYNAKLAR

1. Brinker MR. Bone. In review of orthopaedics 3rd Ed. (Ed. Miller MD) 2000; 1-39
2. Jungueria LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic Histology 1997 8th Edition A Lange Medical: 170-196
3. O'Driscoll SWM, Saris DBF, Ito Y, Fitzimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. J Orthop Res. 2001;19:95-103
4. Phieffer LS, Meyer RA, Gruber HE, Easley M, Wattenbarger JM. Effect of interposed periosteum in an animal physal fracture model. Clin Orthop Rel Res. 2000;376: 15-25
5. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. Clin Orthop Rel Res. 1998 Oct; 355 Suppl: S82-S89
6. Bucholz RW, Heckman JD. Healing of the musculoskeletal system. In: Rockwood CA, Green DP editors. Fractures in adults. Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 1996: 267-304
7. Zhang X, Naik A, Xie C, Reynolds D, Palmer J, Lin A et al. Periosteal stem cells are essential for bone revitalization and repair. J Musculoskelet Neuronal Interact 2005; 5(4): 360-362
8. Einhorn T.A. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Rel Res. 1998; 355 Suppl: S7-S21
9. Ratlarda kırık iyileşmesinde periost ve çevre dokuların rolü. Ümit Sayar Uzmanlık Tezi 2001 A.İ.B.Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.
10. Bi LX, Mainous EG, Zeng YP, Buford WL. Osteoformin accelerates fresh fracture healing in rats. J Oral Maxillofac Surg 2007;65:2470-2474
11. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I. Clin Orthop Rel Res 1989 Nov ;248: 283-293
12. Brighton CT, Hunt RM. Histochemical localization of calcium in the fracture callus with potassium pyroantimonate. J Bone Joint Surgery (Am) 1986; 68A:703-715
13. Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB. The expression of cytokine activity by fracture callus. J Bone Miner Res 1995; 10: 1272-1281
14. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O. Effects of lesion between bone, periosteum and muscle on fracture healing in rats. Acta Orthop Scand 1998; 69 (2): 177-180

15. Grundnes O, Reikeras O. The role of hematoma and periosteal sealing for fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1993; 64 (1): 47-49
16. Mindell ER, Rodbard S, Kwasman BG. Chondrogenesis in bone repair. A study of the healing fracture callus in the rat. *Clin Orthop* 1971; 79: 187-196
17. Rhinelander FW, Phillips RS, Steel WM, Beer JC. Microangiography in bone healing II. Displaced closed fractures. *J Bone Joint Surg (Am)* 1968; 50 (4): 643-662
18. Brighton CT, Hunt RM. Early histological and ultrastructural changes in medullary fracture callus. *J Bone Joint Surg* 1991 ;73A: 832-847
19. Brighton CT, Krebs AG. Oxygen tension of healing fractures in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1972; 54A: 323-332
20. Heppenstall RB, Grislis G, Hunt TK. Tissue gas tensions and oxygen consumption in healing bone defects. *Clin Orthop* 1975; 106: 357-365
21. Rhinelander FW. Tibial blood supply in relation to fracture healing. *Clin Orthop* 1974; 105: 34-81
22. Trueta J. Blood supply and the rate of healing of tibial fractures. *Clin Orthop* 1974; 105: 402-418
23. Turek SL. *Orthopedics: Principles and their application*. Philadelphia. JB Lippincott 1983
24. Brand RA. Fracture healing. In: *surgery of the musculoskeletal system* (Ed. Evarts CM). Edinburgh. Churchill Livingstone Inc. 1983
25. Rand JA, Bergquist TH. Fracture healing. In: *Imaging of orthopedic trauma and surgery*. (Ed. Bergquist TH) Philadelphia. WB Saunders 1986
26. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O. Early muscle-periosteal lesion inhibits fracture healing in rats. *Acta Orthop Scand* 1999; 70 (1): 62-66
27. Oni OOA. Callus formation during diaphyseal fracture repair. *Orthop Int Edit* 1996; 4 (4): 269-277
28. Hulth A. Current concepts of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1989; 249: 265-284
29. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop Rel Res* 1989 Nov ;248: 294-309
30. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. *Clin Orthop* 1992; 277: 297-311

31. McKibbin B. The biology of fracture healing in long bones. *J Bone Joint Surg (Br)* 1978; 60(2): 150-162
32. Brighton CT. Principles of fracture healing. Part I. The biology of fracture repair. *AAOS Intern Course Lect* 1984; 33: 60-82
33. Cruess RL, Dumont J. Fracture healing. *Can J Surg* 1975; 18 (5): 403-413
34. Mizuno K, Mineo K, Tachibana T, Sumi M, Matsubara T, Hirohata K. The osteogenic potential of fracture haematoma. Subperiosteal and intramuscular transplantation of the haematoma. *J Bone Joint Surg (Br)* 1990; 72 (5): 822-829
35. Sandy C, Marks JR, Steven NP. Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton. *Am J Anatomy* 1988; 183: 1-44
36. Allwöger M, Spiegel PG. Internal fixation of fractures. *Clin Orthop* 1979; 138: 26-29
37. Utvag SE, Grundnes O, Reikeras O. Healing of segmental and simple fractures in rats. *Acta Orthop Scand* 1994; 65 (5): 559-563
38. Waters RV, Gamradt SC, Asnis P. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand* 2000; 71 (3): 316-321
39. Radomsky ML, Thompson AY, Spiro RC, Poser JW. Potential role of fibroblast growth factor in enhancement of fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355 (Suppl): 283-293
40. Trippel SB. Potential role of insulinlike growth factors in fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355 Suppl:301-313
41. Marsell R, Jonsson KB, Cho TJ, Einhorn TA, Ohlsson C, Schipani E. Mice expressing a constitutively active PTH/PTHrP receptor in osteoblasts show reduced callus size but normal callus morphology during fracture healing. *Acta Orthopaedica* 2007; 78 (1): 39-45
42. Hollinger JO, Onikepe AO, MacKrell J, Einhorn T, Bradica G, Lynch S, Hart CE. Accelerated fracture healing in the geriatric, osteoporotic rat with recombinant human platelet-derived growth factor-BB and an injectable beta-tricalcium phosphate/collagen matrix. *J Orthop Res* 2008 Jan; 26 (1): 83-90
43. Claiborne AC. General principles of fracture treatment. In *Campbell's Operative Orthopaedics* 9th Ed. 1998 (Ed. Canale ST) 1993-2041

44. McCann RM, Colleary G, Geddis C, Clarke SA, Jordan GR, Dickson GR, et al. Effect of osteoporosis on bone mineral density and fracture repair in a rat femoral fracture model. *J Orthop Res* 2008; 26 March; 384-393
45. Trevisiol CH, Turner RT, Pfaff JE, Hunter JC, Menagh PJ, Hardin K, et al. Impaired osteoinduction in a rat model for chronic alcohol abuse. *Bone* 2007; 41: 175-180
46. Widmann RF, Pelker RR, Friedlander GE. Effect of prefracture irradiation on the biomechanical parameters of fracture healing. *J Orthop Res* 1993; 11: 422-428
47. Milcan A, Colak M, Eskandari G. Misoprostol enhances early fracture healing: A preliminary biochemical study on rats. *Bone* 2007; 41: 611-613
48. Li J, Mori S, Kaji Y, Mashiba T, Kawanishi J, Norimatsu H. Effect of bisphosphonate (Incadronate) on fracture healing of long bones in rats. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 969-979
49. Huddleston PM, Steckelberg JM, Hanssen AD, Rouse MS, Bolander ME, Patel R. Ciprofloxacin inhibition of experimental fracture healing. *J Bone Joint Surg (Am)* 2000; 82-A (2): 161-173
50. Karachalios T, Boursinos L, Poultsides L, Khaldi L, Malizos KN. The effects of the short-term administration of low therapeutic doses of anti-COX-2 agents on the healing of fractures. *J Bone Joint Surg (Br)* 2007; 89-B (9): 1253-1260
51. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980; 51: 595-600
52. Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 590-593
53. Buckwalter JA, Cooper RR. Bone structure and function. *Instr Course Lect* 1987; 36: 27-48
54. Uthoff HK, Rahn BA. Healing patterns of metaphyseal fractures. *Clin Orthop* 1981; 760: 295-303
55. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C, Kapsar D, Seidl W, Margevicius KJ, et al. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355S: 132-147
56. Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Rel Res* 1998; 355S: S205-S215

57. Pienkowski D, Pollack SR, Brighton CT, Griffith NJ. Low-power electromagnetic stimulation of osteotomized rabbit fibulae. A randomized, blinded study. *J Bone Joint Surg (Am)* 1994; 76-A(4): 489-501
58. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe J, Frey JJ, Kilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg* 1994; 76-A (1): 26-34
59. Li J, Waugh LJ, Hui SL, Burr DB, Warden SJ. Low- intensity pulsed ultrasound and nonsteroidal anti-inflammatory drugs have opposing effects during stress fracture repair. *J Orthop Res* 2007; 25: 1559-1567
60. Orhan Z, Alper M, Senel F, Yılmaz N, Sayar U. Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001; 35: 351-357
61. Orhan Z, Ozturan K, Guven A, Cam K. The effect of extracorporeal shock waves on a rat model of injury to tendo Achillis. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86-B: 613-618
62. Birnbaum K, Wirtz DC, Siebert CH, Heler KD. Use of extracorporeal shock-wave therapy (ESWT) in the treatment of non-unions. A review of the literature. *Acta Orthop Trauma Surg* 2002; 122: 324-330
63. Lane JM, Harvinder SS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987; 18 (2): 213-225
64. North Carolina State University Fisher Exact Test of Significance. www2.chass.ncsu.edu/garson/PA765/Fisher.htm Update tarihi: 23/04/2008 Alıntı tarihi: 25/07/2008
65. Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 1992; 39 (6): 529-532
66. Schaden W, Fischer A, Sailer A. Extracorporeal shock wave therapy of nonunion or delayed osseous union. *Clin Orthop Rel Res* 2002; 401: 268-269
67. Wang CJ, Chen HS, Chen CE, Yang KD. Treatment of nonunions of long bone fractures with shock waves. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 387: 95-101
68. Wang CJ, Huang HY, Chen HS, Pai CH, Yang KD. Effect of shock wave therapy on acute fractures of the tibia: a study in a dog model. *Clin Orthop Rel Res* 2001; 387:112-118

69. Ikeda K, Tomita K, Takayama K. Application of extracorporeal shock wave on bone: Preliminary report. *J Trauma* 1999; 47 (5): 946-950
70. Alexander HA, Cabaud HE, Johnston JO, LichtmanDM. Compression plate position. Extraperiosteal or subperiosteal? *Clin Orthop Rel Res* 1983; 175; 280-285
71. Maier M, Milz S, Tischer T, Münzing W, Manthey N, Staebler A et al. Influence of extracorporeal shock-wave application on normal bone in an animal model in vivo: Scintigraphy, MRI and Histopathology. *J Bone Joint Surgery (Br)* 2002; 84-B(4): 592-599
72. Wang CJ, Yang KD, Wang FS, Hsu CC, Chen HH. Shock wave treatment shows dose-dependent enhancement of bone mass and bone strength after fracture of the femur. *Bone* 2004; 34 (1): 225–230

10.RESİMLEMELER LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil-1: Haversian sistem	4
Şekil-2: Kallus formasyonu	8
Şekil-3: Cutting Cone	10
Şekil-4: Kırık modeli oluşturulması	23
Şekil-5: Litotriptör	24
Şekil-6: Ratın litotriptöre yerleştirilmesi	24
Şekil-7: Kırık hattının fokuslanması	25
Şekil-8: Ekstremitenin histolojik inceleme için hazırlanması	25
Şekil-9: I.grup örnek olgu radyografisi	29
Şekil-10: II.grup örnek olgu radyografisi	30
Şekil-11: III.grup örnek olgu radyografisi	31
Şekil-12: IV.grup örnek olgu radyografisi	32
Şekil-13: I.grup örnek olgu histolojik kesiti	35
Şekil-14: II.grup örnek olgu histolojik kesiti	35
Şekil-15: III.grup örnek olgu histolojik kesiti	36
Şekil-16: IV.grup örnek olgu histolojik kesiti	36

11.TABLO LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo-1: Deney grupları ve rat dağılımı	21
Tablo-2: Histopatolojik sınıflama	26
Tablo-3: Radyolojik sınıflama	27
Tablo-4: 1. grup radyolojik skorları	28
Tablo-5: 2. grup radyolojik skorları	29
Tablo-6: 3. grup radyolojik skorları	30
Tablo-7: 4. grup radyolojik skorları	31
Tablo-8: ESWT'nin radyolojik karşılaştırılması	33
Tablo-9: Periosteumun radyolojik karşılaştırılması	33
Tablo-10: Grupların histolojik skorları	34
Tablo-11: Grupların histolojik puan dağılımları	34
Tablo-12: Periostun histolojik karşılaştırılması	37
Tablo-13: ESWT'nin histolojik karşılaştırılması	37
Tablo-14: Tüm grupların radyolojik ve histolojik karşılaştırılması	38

12.ÖZGEÇMİŞ

15.11.1976 yılında Aksaray Ortaköy’de doğdum. İzmir Karşıyaka Aydoğdu İlkokulu’nu ve İzmir Bornova Anadolu Lisesi Almanca Bölümünü başarıyla tamamladıktan sonra 1994 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Bölümünde tıp eğitimime başladım. 2001 yılında Tıp Fakültesinden mezun olduktan sonra 30.06.2003 tarihinden itibaren Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimime başladım.

İş adresi: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD

Konuralp- DÜZCE

İş tel: 03805414107

Cep tel: 05052401491

Elektronik posta adresi: birhanoktas@yahoo.com.tr