

TC
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı

**STATİK ULTRASON UYGULAMASININ SIÇANLARDA OLASI YAN
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Seçil YALGIN

İstanbul-2008

ÖNSÖZ

2003 yılında girdiğim, o zamandan beri çalışmaktan zevk duyduğum Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalı eski ve yeni başkanları olan Prof. Dr. Merih Sarıdoğan ve Prof. Dr. Ülkü Akarırma hocalarıma bana tez çalışmam ve rotasyonum sırasında verdikleri destekten dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmamda bana yardımını esirgemeyen, tezin her aşamasında destek olan, birlikte çalışmamız sırasında da bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hoşgörüsüyle de bu tezde sorunsuz bir çalışma ortamı sağlayan Prof. Dr. Halil Ünalın hocama da içten teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalımızın diğer hocaları Prof. Dr. Hidayet Sarı, Prof. Dr. Kenan Akgün, Prof. Dr. Halil Koyuncu, Prof. Dr. Fikret Tüzün, Prof. Dr. Şansın Tüzün ve Prof. Dr. Şafak Karamehmetoğlu hocalarıma da uzmanlık eğitimim boyunca bana yardımlarını esirgemedikleri, bilgilerini ve deneyimlerini paylaştıkları için teşekkür ederim.

Başta Dr. Yeliz Terzi olmak üzere hayatım boyunca yanında olacaklarını bildiğim Dr. Neval Bozok Arat, Dr. Selma Eşen, Dr. Filiz Yıldız Aydın, Dr. Deniz Palamar, Dr. Gül Erden, Dr. Pınar Işıkcı, Dr. Tuğçe Özekli Mısırlıoğlu, Dr. Hilal Sever, Dr. Ferit Rıdvan, Dr. Asil Kaparov, Dr. Nurettin İrem Örnek ve Dr. Nuran Gün'e teşekkür ve içten sevgilerimi sunarım.

Anabilim Dalında görevli başta Hem. Jülide Yıldız, Hem. Ferište Arasan, Hem. Güzin Demir olmak üzere tüm hemşire ve diğer çalışan arkadaşlarıma da her zaman desteklerini esirgemedikleri için sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda bana çok yardımcı olan Yeditepe Üniversitesi'nden Prof. Dr. Serdar Öztezcan ve Prof. Dr. Ferda Özkan hocalarıma da saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca bana her konuda destek olan benim için yapmayacakları hiçbir şeyin olmadığına inandığım çok sevdiğim annem ve babam, Nesrin ve Ramazan Yalgın'a ayrıca saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Yetişmemde çok büyük emekleri olan sevgili anneannem Keriman Tüylü ve dedem Fevzi Tüylü'ye teşekkür etmeyi borç bilirim. Kardeşim Seçkin Yalgın'a da destek ve sevgisinden ötürü sevgilerimi sunarım.

Sevgilerimle,

Dr. Seçil YALGIN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	46
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	53
KAYNAKLAR.....	55

I-GİRİŞ VE AMAÇ

Tedavi edici ultrason (US) en yaygın kullanılan fizik tedavi ajanlarından birisidir. US, mekanik bir enerji şeklidir. İnsan kulağı tarafından duyulamayan yüksek frekanslı mekanik titreşimlerden oluşur (1). Tıp dışında da kullanımı olan ultrasonun tıpta da yaygın olarak kullanımı mevcuttur. Tıpta görüntüleme yöntemi olarak (ultrasonografi) ve tedavi edici amaçlarla kullanılmaktadır (2). Doku uzayabilirliğinde artma, kan akımında artma, kas spazmının azaltılması gibi termal etkileri olan ultrasonun, protein sentezinde artış, kemik iyileşmesinde artışın stimülasyonu gibi termal olmayan etkileri de mevcuttur (3-6).

Tedavi edici ultrason kesikli veya sürekli olarak, farklı frekans ve dozlarda çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (7-11). Endikasyonları arasında dejeneratif eklem hastalıkları (12), romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklar (13), yumuşak doku hastalıkları (4) gibi pek çok patoloji bulunmaktadır. Kontrendikasyonları arasında da periferik vasküler yetersizlikler, duyarlılığı kaybolmuş bölgeler, laminektomi sonrası medulla spinalis veya kauda ekuina üzerine uygulama, dekompanse kalp yetersizlikleri, kanser ve prekanseröz lezyonlar gibi patolojik durumlar mevcuttur (2,8-10,14-16).

Yüksek güçte ağrı sınırında ultrason uygulaması, tedavi edici ultrasonun modifiye formlarından biridir. İlk defa Travell ve Simons tarafından tanımlanan bu ultrason şeklinde ultrason başlığı sabit tutulmakta, güç yavaş yavaş hastanın ağrı duyduğu seviyeye kadar çıkarılmakta ve sonra yarıya düşürülmektedir (17). Bunu izleyen dakikalarda ise güç yine arttırılmakta ve tekrar yarıya indirilmektedir. Bu uygulama tetik noktadaki hassasiyet kaybolduğunda ya da belirgin olarak azaldığında bitirilmektedir (17). Bu ultrason formuyla ilgili yapılan ilk klinik çalışma miyofasiyal ağrı sendromunda konvansiyonel ultrasonla karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Buna göre, yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniğinin konvansiyonel ultrasona göre daha etkili olduğu ve seans sayısını belirgin bir biçimde azalttığı izlenmiştir (18). Enjeksiyonla yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tedavisinin karşılaştırıldığı

Ünalan'ın çalışmasında iki yöntemin de aktif tetik nokta tedavisinde eşit derecede etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (19).

Yapılan çalışmalara ve klinik pratiğimizdeki deneyimlerimize dayanarak biz, bu ultrason uygulamasının sözü edilen kritik vücut bölgelerinde; inflamasyon lenfositik infiltrasyon, nekroz, aksonal dejenerasyon ve yanık gibi benzeri yan etkilere neden olabileceğini düşünmekteyiz. Buradan yola çıkarak tezimizde, deney hayvanlarında kemik çıkıntıları üzerinde, omuriliğe komşu bölgelerde ve periferik sinirlerin yüzeyselleştiği bölgelerde yüksek güçte ve ağrı sınırında tedavi edici ultrason uygulamasının olumsuz bir etkiye neden olup olmayacağını araştırmayı amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

A.TANIM

Ultrason yüksek frekanslı ses dalgasıdır. Kelime anlamı ses üstü demektir. İşitilebilir ses dalgası frekans aralığının üstündeki ses dalgalarını tanımlar.

B-TARİHÇE

İlk defa ultrason kullanımı, ikinci dünya savaşı sırasında olmuştur. Denizaltıların engellere çarpmaması için ultrason dalgaları kullanılmıştır. Daha sonralarında ise US sonar adı verilen ve radar gibi işlev gören cihazın yapımını sağlamıştır. İlk defa 1944’de Horvath tarafından medikal amaçlı kullanılmaya başlanmıştır. Tıp dışında kullanımına örnek verilecek olursa, balık sürülerinin yerinin tespiti, tarımda tohumların yeşertilmesi gibi alanlarda uygulama alanı bulmuştur. Tıpta ise görüntüleme yöntemi, böbrek ve safra taşı kırılması, tümör parçalanması gibi durumlarda kullanılmaktadır (2).

C-ULTRASON

Ultrason (US), bir mekanik enerji şeklidir; direkt elektrik enerjisi olmadığı için tam olarak bir elektroterapi ajanı değildir. Artan frekanslardaki mekanik titreşim, ses enerjisi olarak bilinir. Normal bir insan 16 Hertz (Hz) ile 15000-20000 Hz arasındaki sesleri algılayabilir. Bu sınırların üzerindeki mekanik titreşim ultrason olarak adlandırılır. Tedavide genellikle kullanılan frekanslar 1,0 ile 3,0 MegaHertz (MHz) arasında değişir. Ultrason dalgaları longitudinal dalgalar olup kompresyon ve rarefaksiyon etkilerine sahiptir. Eğer ses dalgası içindeki enerji maddeye geçerse madde içindeki parçacıkların titreşimine neden olur. Doğal olarak doku içindeki moleküler titreşim arttığında ısı oluşur. Böylece ultrason dokularda termal değişimlere neden olur. Bu termal değişimlere ek olarak, dokulardaki titreşim ısı

artışından başka değişimlere de neden olur; bu değişimler ultrasonun termal olmayan etkileri olarak bilinir. Ultrason dalgaları dokuların içinden geçerken içlerindeki enerji, dokulara transfer olduğundan düşer (20).

D-ULTRASON DALGALARININ ÖZELLİKLERİ

US ile ilgili ayrıntılı bilgilere geçmeden önce bazı terimlerin tanımlanmasında yarar vardır.

Frekans: Bir parçacığın, bir saniye içinde uğradığı kompresyon/rarefaksiyon döngüsünün sayısıdır. Tedavide kullanılan frekanslar 1-3 MHz arasında değişir.

Dalga boyu: Parçacık ortamındaki dalgada iki eşdeğer nokta arasındaki mesafedir.

Hız: Dalganın ortam içinde hareket etme hızıdır.

Ultrason dalgalarının bu üç önemli özelliği arasındaki ilişki şu formülle özetlenebilir:

$$V (\text{hız}) = F (\text{frekans}) \times \lambda (\text{dalga boyu})$$

Ultrason, daha önce de belirtildiği gibi, insan kulağı tarafından duyulamayan yüksek frekanslı mekanik titreşimlerden oluşur. Sözü geçen bu mekanik titreşimler, bir jeneratör tarafından oluşturulan elektrik enerjisinin ultrason başlığı içinde yer alan piezoelektrik kristalin mekanik deformasyonu sonucu akustik enerjiye yani ses dalgalarına çevrilirler. Oluşan ses dalgalarının yayılımı, moleküler çarpışma ve titreşim yoluyla gerçekleşir. Ses dalgaları, dokular arasında ilerledikçe enerji yoğunluklarını giderek artan bir biçimde kaybederler. Bu enerji kaybında yayılma, emilme, dağılma gibi mekanizmalar başrolü oynar (21).

Ultrason dalgasındaki toplam enerji tutarı, onun gücünü gösterir ve “watt” olarak belirtilir. Belli bir noktaya ulaşan toplam enerji, ultrasonun frekans, yoğunluk, amplitüd gibi özelliklerinden ve yayıldığı dokuların niteliklerinden etkilenir. Ultrasonun özellikleri ve etkinliğiyle ilişkili değişkenler Tablo 1 ve 2’de sunulmuştur (Tablo 1-2).

Tablo 1. Ultrason ile ilgili bazı terimlerin tanımı

Terim	Tanım
Güç	Ultrason dalgasındaki toplam enerji tutarı (watt)
Dokunun akustik direnci	Dokuların ses dalgalarına karşı gösterdiği direnç
Sinyal düzensizlik oranı	Sinyal yoğunluğunun değişkenliği; başlığın maksimal yoğunluğunun başlık yüzeyi boyunca ortalama yoğunluğa oranı
Bağlayıcı madde	Yumuşak doku/hava ara yüzeyinde ultrason dalgasının yansımalarını önleyen madde
Durağan dalga	Doku üzerinde potansiyel yan etkiler oluşturabilen, yansıyan dalgalar ile gelen dalgaların karşılaşma noktalarında oluşan dalga

Tablo 2. Hedef dokuya ulaşan ultrason dozunu etkileyebilen bazı değişkenler

Frekans
Dalga boyu
Yoğunluk
Amplitüd
Başlığın etkili yayılım alanı
Sinyal düzensizlik oranı
Sürekli/kesikli tedavi
Bağlayıcı madde
Doku bileşimi
Başlığın hareketi ve açısı
Tedavi seanslarının sıklığı ve süresi

Tedavi edici ultrasonun frekans aralığı 1-3 MHz arasında değişir. Düşük frekanstaki ultrason dalgaları daha derine ulaşabilirler ancak daha az yoğunurlar. Bir MHz frekansındaki ultrason dalgaları esas olarak 3-5 santimetre (cm) derinliğindeki dokulara ulaşırlar (1,22); dolayısıyla bu frekanslarda ultrason tedavisi derin dokuları etkileyen hastalıklarda ya da deri altı yağ dokusu fazla olan hastalarda önerilir. Üç MHz frekanstaki ultrason tedavisi ise yaklaşık 1-2 cm derinliğindeki yüzeysel lezyonlar için önerilir (1,22,23).

Farklı dokular birbirlerinden akustik empedansları (ses dalgalarına olan dirençleri) ile ayrılırlar. Bunun yanı sıra, ultrason etkinliğinde dokuların yoğunluğu ve dalgaların bu dokular içindeki geçiş hızı da etkilidir. Ultrason dalgaları, su içeriği yüksek olan dokularda (örneğin yağ dokusu) düşük oranda emilirler ve dolayısıyla yüksek penetrasyona sahiptirler. Buna karşılık proteinden zengin dokularda (örneğin iskelet kası) emilim daha yüksektir (1,3). Farklı dokular arasındaki akustik direnç farkı ne kadar yüksek olursa, dalganın bir dokudan diğer dokuya geçiş oranı da o kadar düşük olur (1,24). Dalgaların yayılımı sırasında, yansıma olayı oluşursa ("standing wave"-“durağan dalga”), doku içinde sıcak nokta oluşabilir ve bu da bazı yan etkilere neden olabilir (1,23).

Ultrason başlığının yüzeyinin etkili yansıyan alanının en geniş çapı ultrasonun ürettiği dalganın daha çok odaklanmasını gerektirir. Bu dalga içinde, enerji düzgün olmayan bir biçimde dağılır, en fazla düzensizlik ultrason başlığının yüzeyine en yakın bölgede oluşur.

Bağlayıcı ortam yani su, yağ ve jeller, hasta ve başlık arasından havayı ekarte ederek yumuşak doku/hava ara yüzeyinden dalganın yansımalarını önler. Farklı maddeler farklı dirence sahiptir. Uygun bir bağlayıcı madde, ultrasonu çok az absorbe etmeli, hava kabarcığı oluşmasına izin vermemeli ve cilt yüzeyinde başlığın kolay hareketine izin vermelidir (25).

Ultrasonun dozu dalga boyuna, amplitüdüne ve yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir. Doz, başlık yüzeyinin birim alanda oluşturduğu güçtür. Birimi watt/cm^2 'dir. Tedavi edici ultrason pulse veya sürekli olabilir. Devamlı ultrason daha fazla ısıtıcı etkiye sahiptir ama her ikisi de düşük yoğunlukta termal olmayan etkiler oluşturur (1).

E-ULTRASONUN BİYOFİZİKSEL ETKİLERİ

Günümüze değin tedavi edici ultrasonun biyofiziksel etkileri, büyük oranda *in vitro* çalışmalar aracılığıyla incelenmiştir (4,26-33). Söz konusu *in vitro* çalışmalarda elde edilen sonuçların *in vivo* olarak insanlarda da gerçekleştiğine ilişkin elimizde çok az kanıt vardır. Moleküler düzeyde, ultrason gibi bir fiziksel tıp ajanının yaşayan bir organizmada tam olarak değerlendirilmesi oldukça zordur, çünkü bu etkiler insanlardaki homeostaz (denge) ve diğer bazı düzenleyici mekanizmalarla etkileşim halindedir. *İn vitro* koşullarda ekstraselüler sıvıdaki herhangi bir değişiklik organizmayı koruyucu tepkimelere yol açarak, kullanılan ajanın hücreler, dokular ve organlar üzerindeki etkilerini azaltabilir. Çeşitli *in vitro* ultrason çalışmalarının sonuçları arasındaki farklılıklar bir ölçüde, organizmanın bu koruyucu mekanizmalarıyla ilgili olabilir. Örneğin, *in vitro* kesikli ultrason uygulamasını izleyerek, hücre ölümü saptandığı halde dokularda belirgin bir hasar tespit edilememiştir (4). Günümüzde geleneksel bilimsel noktada, ultrasonun olası zararlı etkilerinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu öne sürülmüştür (5). Harvey ve ark. ve Ramirez ve ark. 1 MHz pulse ultrasonun 0,08 watt/cm² yoğunlukta su içi uygulamasından sonra hücrelerde yıkım olduğunu bildirmişlerdir (30,31). Benzer olarak, Fahnestock ve ark. nöroblastoma hücrelerine 1-MHz sürekli ultrasonu 1watt/cm² dozunda uygulamışlar ve sonuçta hücrelerin yok olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, oluşan bu hücre hasarını ultrasonun kavitasyon etkisine bağlamışlardır (32). Deneysel olarak, *in vitro* koşullarda yapılan bu çalışmalarda klinikte hastalar için kullanılan ultrason dozlarına benzer dozlar kullanılmış olmakla birlikte, genelde klinik olarak ciddi yan etkiler görülmemesi *in vitro* koşullarla *in vivo* koşulların çok farklı olduğunu ve deneysel çalışmalarda elde edilen sonuçların şimdilik insanlar için tam olarak geçerli olmadığını düşündürmektedir (3,4).

Bu etkileri dört başlık altında toplanabilir;

- 1- Hasarlı alana bağışıklıkla ilgili hücrelerin çekilmesi
- 2- Yangıya yanıt, hasar tamiri ve tedavi edici etkisi
- 3- Sinyal geçişi ve gen regülasyonu
- 4- Frekans rezonans hipotezi (FRH)

1- Hasarlı Alana Bağışıklıkla İlgili Hücrelerin Çekilmesi

Doku hasarından sonraki doğal seyir 4 farklı evre ile sınıflandırılabilir: akut yangı, doku artıklarının temizlenmesi, yeni hücre yapımı ve dokunun yeniden şekillenmesi (remodeling) (3,34).

Hasarlı alana erken ulaşan bağışıklık hücreleri yolu ile bağışıklık sistemi yıkıcı (destrüktif) doğada olabilir. Yumuşak doku hasarlandığında, trombositler ve mast hücreleri aktive olur ve bazı kimyasal maddeler salınarak, polimorfonükleer hücreler ve kan monositleri (makrofajlar) hasarlı alana çekilir. Bir kez aktive olduğunda makrofajlar, hasarlı dokuyu harap eden ve alana başka lenfositleri çeken proteinler salarlar. Lenfositlerin birlikte hareketi ara kimyasal maddelerin üretimini ve lokal kapiller yüzeyindeki adezyon moleküllerinin aktivasyonunu arttırır. Adezyon molekülleri dolaşımdaki lenfositlerin yapışmasını ve hasarlı dokuya geçmesini sağlayan bağlayıcı proteinler olarak tanımlanabilir (35,36). Bazı bilimsel çalışmalar (37-40) ultrasonun termal olmayan etkileri ile arteriollerde vazodilatasyon ve adezyon moleküllerinin aktivasyonu yoluyla immün yanıtı yardımcı olduğunu göstermektedir. Hem vazodilatasyon hem de adezyon moleküllerinin artışı yoluyla sinyal-ileti yolları düzenlenir, bu da ultrason tedavisinin bir veya daha fazla sinyal-ileti yoluyla hücresel aktiviteyi değiştirdiğini düşündürür. Genel olarak, sinyal-ileti yolları fosfat moleküllerini ekleyen ve çıkaran enzimatik proteinler dizisidir. Bir moleküler fosfat modifikasyonu, proteinin şeklini (3-boyutlu görünümünü) değiştirir ve enzimatik aktivitesini düzenler (41).

2- Yangıya Yanıt, Hasar Tamiri ve Tedavi Edici Ultrason

Yangılı sürecin daha ileri aşamasında, bağışıklık hücreleri doku artıklarının temizlenmesine yardımcı olan ve dokunun yeniden yapılanmasını (remodelling) uyaran bir işlev görürler. Bu önemli işlev, sitokinler tarafından yönetilir. Örneğin, hasarlı alana T hücrelerinin ulaşması T hücrelerinden salınan büyüme faktörleri (İnterlökin (IL)-2 ve IL-4) ve immünoregülatuvar sitokinler (IL-10 ve interferon- γ) yolu ile immün yanıtı arttırır (42). Bu evrede anti-inflamatuvar sitokinler (çoğunlukla

transforming growth faktör- β) hem üretilir hem de aktive edilir. Bu anti-inflamatuvar sitokinler T hücre reseptörlerini azaltır ve hücrel aktiviteyi, fibroblastların proliferasyonunu, kollajen üretimi ve hasarlanan dokunun yeniden oluşturulmasını tetikler (34,43).

Bazı çalışmalar, ultrasonun bağışıklık yanıtını yöneten hücreleri etkilediğini göstermiştir. Belirli bir biçimde bu çalışmalar, ultrasonun vazokonstrüksiyonu; endotelin lenfosit adezyon özelliklerini, mast hücre degranülasyonunu, makrofajların fagositozunu, makrofajların büyüme faktörü üretimini; fibroblastlara kalsiyum akışını; angiogenezi; T-hücreleri, osteoblast, fibroblast ve inflamasyonla ve tamirle ilişkili çok sayıda proteini (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, interferon- γ , fibroblast büyüme faktörü-b, vasküler endotelial büyüme faktörü- β , kollajen) (Tablo-3) modüle ettiğini (38-40,44-52) ve trombolizisi hızlandırdığını (54-63) göstermektedir. Genellikle, bu araştırmacıların çoğu, 1 MHz ve 3 MHz frekansında ve yoğunluğu 0,1 ile 1,5 watt/cm² olan ultrasonu kullanmıştır. Alternatif bir tedavi protokolü 45 kilohertz (kHz) frekansta ultrason kullanmaktır. Yoğunluk aralığı 5 ile 100 watt/cm² olan ultrason kullanımının, IL-1, IL-8, vasküler endotelial büyüme faktörü- β ve kollajeni arttırdığı; kemik iyileşmesini hızlandırdığı, trombolizi arttırdığı gösterilmiştir (45,64-66). Uzun dalga (45 kHz) ultrason penetrasyon derinliğini artırır, bu nedenle, daha derin bölgelerde revaskülarizasyon ve kemik iyileşmesini hızlandırma açısından geleneksel yüksek frekanslı ultrasondan (1 MHz ve 3 MHz) çok daha uygun olduğu ileri sürülmektedir (67).

3- Ultrason, Sinyal Geçişi ve Gen Regülasyonu

Bazı çalışmalar, ultrasonun olasılıkla gen regülasyonu ile sonuçlanan sinyal-ileti yollarının aktivasyonu yoluyla hücre membran özelliklerini (hücrel yapışma, membran geçirgenliği, kalsiyum akışı ve proliferasyon) değiştirdiğini bildirmektedir (Tablo 3) (35,37-40,45,48,53,68,69). Ultrason, mekanik etki yoluyla, membranın normal fonksiyonunu bozar ve hücre içine kalsiyum geçişini arttırarak fibroblastlarda hücre içi kalsiyumu arttırır (49). Ultrason uygulamasından sonra, hücreler hızlıca kalsiyumu atarlar ve homeostatik durumlarına dönerler. Hücreler kalsiyumu sinyal-

ileti yollarıyla ilişkili pek çok enzim düzenlenmesinde kofaktör olarak kullanır. Kalsiyuma duyarlı sinyal ileti yollarının [protein kinaz C ve siklik-AMP (adenozin monofosfat)] aktivasyonu genellikle gen aktivasyonu oluşturur. Artan protein üretimi intraselüler fonksiyonları ve komşu hücrelerin aktivitesini modüle eder (70-72). Tablo 3’de çok sayıda çalışma, tedavi edici seviyede ultrasona maruz kalan hücrelerde, spesifik protein artışlarını göstermektedir. Sonuçta, bu bulgular, tedavi edici ultrasonun, gen regülasyonunu veya protein üretimi için RNA (ribonükleik asit) translasyonunun modülasyonunu sağladığını gösterir (67).

Tablo 3. Termal olmayan ultrasonun yara iyileşmesinde hücresel ve moleküler etkileri

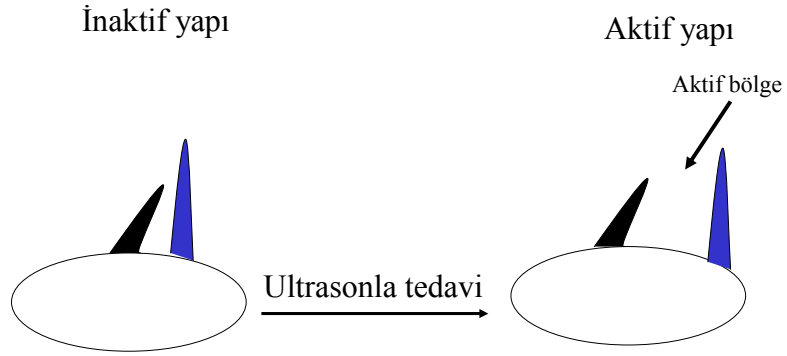
Protein veya Hücresel Fonksiyon Artışı	Üretilen Hücre Tipi	Efektör fonksiyon
İnterlökin-1 β ⁴⁵	Osteoblast, monosit	Genel inflamatuvar mediyatör
İnterlökin-2 ⁴⁸	T-hücre	T-hücre büyümesi
İnterlökin-8 ^{45,50}	Osteoblast	Endotel hücre göçü ve adezyon
Vasküler endotelial büyüme faktörü ^{45,50}	Osteoblast, monosit	Endotel hücre göçü ve adezyon
Temel fibroblast büyüme faktörü ⁴⁵	Osteoblast	Endotel hücre göçü ve adezyon
Fibroblast büyüme faktörü ^{50,53}	Monosit	Fibroblast büyümesi
Kollajen ^{64,45}	Osteoblast, fibroblast	Yara iyileşmesi
Kloramfenikol asetil transferaz ⁶⁸	HeLa, NIH/3T3, C1271	Lipozomal transfeksiyonun gen ekspresyonu
Proliferasyon artışı ⁴⁵	Fibroblast	Yara iyileşmesinin arttırılması
Proliferasyon artışı ⁴⁵	Osteoblast	Yara iyileşmesinin arttırılması
Lenfosit adezyonu ³⁹	Endotel hücreleri	Lenfosit trafiğinin arttırılması
Vazodilatasyon ^{37,38,40}	Kapiller, endotel	Kan akımının arttırılması

4- Frekans Rezonans Hipotezi (FRH)

Son yıllardaki veriler ultrason dalgası içindeki mekanik enerji ve dalganın makaslama kuvveti yolu ile hücre membranı ve hücre içindeki moleküler yapıları uyarak etkisini oluşturduğunu göstermektedir (54-56,67,73). FRH'nin ana dayanak noktası, ultrason dalgaları içindeki mekanik enerjinin proteinler tarafından absorbe edilmesi, bireysel proteinlerin yapısal biçiminin ve multimoleküler komplekslerin fonksiyonlarını değiştirmesidir. Bundan başka, proteinin titreşimli aktivitesini arttırabilir, molekül ve multimoleküler komplekslerin dengeleyici aktivitesini düzenleyebilir (67).

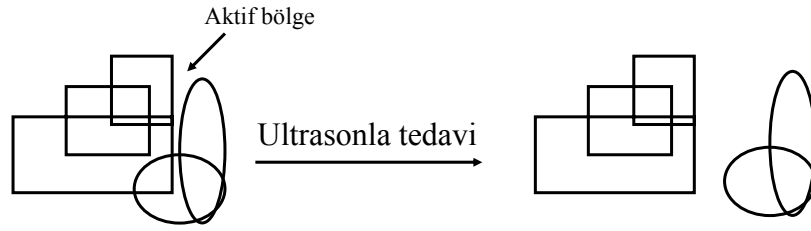
Enzimler genellikle 2 konformasyonel yapının birisi şeklinde bulunurlar: açık veya kapalı. İki yapı (veya 3-boyutlu yapılar) arasındaki hareket fosfat molekülünün eklenmesi veya çıkarılması ile gerçekteşen, enerji değişikliğini gerektirir. Sinyal-ileti yolundaki bir enzim bir kez aktive olduğunda ileti, fonksiyonu uygulamak için büyütölür (41).

Frekans rezonans hipotezine göre, ultrason dalgası ile enzime sağlanan enerji, belli enzimatik proteinlerin geçici şekil değişikliğini arttırabilir, enzim aktivitesini (örneğin kinazlar veya fosfatazlar) ve hücrenin tüm fonksiyonlarını değiştirebilir (Şekil 1). Alternatif olarak ultrasonun titreştirici kuvveti fonksiyonel multimoleküler komplekslerin (Şekil 2) ayrılması veya multimoleküler kompleksten molekülün ayrılması (Şekil 3) ile sonuçlanabilir. Ultrason multimoleküler kompleksleri bozar. Şekil 2 fonksiyonel olarak aktif kompleksi, Şekil 3 ise fonksiyonel olarak ayrılmış molekülü göstermektedir. İnhibitör molekül “güvenli blok” yaparak fonksiyonel olan enzimi inhibe veya sekestre eder. Güvenli blok kaldırıldığı zaman, protein çalışır duruma gelir.



Şekil 1. Ultrason dalgası ile üretilen rezonans mekanik kuvvet geçici şekil değişikliğini arttırabilir. Moleküller, normal olarak iki 3-boyutlu yapılarının biri şeklinde “aktif” veya “inaktif” olarak bulunur.

Multimoleküler kompleks



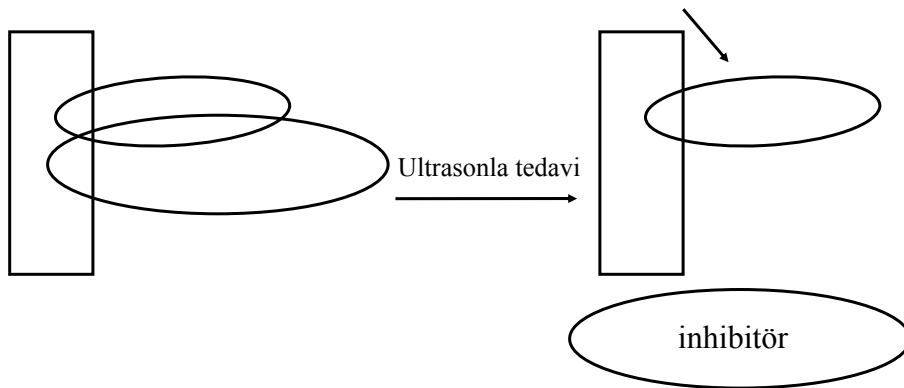
Fonksiyonel

Fonksiyonel olmayan

Şekil 2. Ultrasonla üretilen rezonans ve makaslama kuvvetleri multimoleküler komplekslerin ayrılması ile fonksiyon kaybı veya aktivitede azalma oluşturabilir.

Ayrılacak molekül

Aktif kompleks



Şekil 3. Ultrasonla üretilen rezonans veya makaslama kuvvetleri sinyal-ileti yolunun aktivasyonuna yol açan, inhibitör molekül salınımına yol açabilir.

Ultrason tarafından üretilen makaslama kuvvetleri de, multimoleküler komplekslerin ayrılmasında rol oynayabilir. Kuramsal olarak, frekans rezonans, tek tek rezonant veya makaslama kuvvetlerinin (veya her ikisinin) oluşturduğu farklı frekanslar (1 MHz, 3 MHz, 45 kHz ve diğerleri) anlamına gelebilir. Üstelik, çeşitli frekanslar, farklı yollarla proteinlerin veya multimoleküler komplekslerin birleşmesini, hücre ve moleküler düzeylerde hedef etkileri tetikleyebilirler (48).

Frekans rezonans hipotezi, esas olarak akustik akım ve kavitasyondan farklıdır. Akustik akım dalga kuvvetinin etkisiyle cisimleri bir yerden başka bir yere hareket ettirir. Fonoforez bu şekilde ilaçların transdermal geçişinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kaviteasyon, hücre ve hücresel süreçleri etkileyebilen mikroskopik gaz baloncuklarının salınımı ile ilişkilidir. Frekans rezonans hipotezi ise, yapısal değişiklik veya multimoleküler komplekslerin ayrılması yolu ile hücre içinde doğrudan ileti mekanizmalarının değişimiyle sonuçlanabilen, protein veya protein komplekslerinin ultrasonu emmesi esasına dayanır (48).

Ultrasonun protein aktivitesini değiştirip değiştirmeyeceğini araştıran orijinal bir deneysel çalışmada, araştırmacılar, kreatin kinaz enziminin monomer veya dimer formunu etkilemediğini göstermişlerdir (74). Bununla beraber, Chetverikova ve ark. (74) ultrasonun kreatin kinazın dimerik ve tetramerik formunun aktivitesini azalttığını göstermişlerdir ve bu aktivitedeki azalmanın kreatin kinazın multimoleküler formunun ayrışmasına bağlı olduğunu (Şekil 2) belirtmişlerdir. Yazarlar, ultrasonun enzimatik aktiviteyi doğrudan etkilemediği sonucunu çıkarmışlardır. Bununla birlikte, yeni çalışmalar (54-63,65,66), Şekil 1’de görüldüğü gibi, ultrasonun enzimatik aktiviteyi arttırmak yolu ile trombolizisi uyardığını göstermektedir.

Enzim aktivitesinde değişikliklere yol açan enzimatik proteinlerin ultrason enerjisini emmesi kavramı yeni ortaya atılmamıştır (74,75); bununla birlikte, ultrasonun protein aktivitesini arttırabileceği ve olası gen regülasyonu yapabileceği daha yeni bir görüştür (54-63,65,66,68).

Frekans rezonans hipotezi, ultrason uygulaması sırasında trombolizisle sonuçlanan enzimatik aktivite artışının olası bir açıklamasıdır ve kreatin kinaz, laktat

dehidrogenaz, heksokinaz ve pirüvat kinaz aktivitesini değiştirmemiştir (54-63,65,66,74).

Özet olarak, ultrasonun mekanik etkileri enzimatik proteinlerin aktivasyonu, inaktivasyonu veya protein komplekslerinin ayrılması ile sonuçlanabilir; sinyal iletiminde değişikliğe neden olabilir. FRH hücre membran özelliklerinde değişiklikleri (37,39,44,46,49), protein üretimindeki artışı (35,37-40,45,48,50,53,64,69) ve enzim aktivitesinin düzenlenmesini (54-63,65,66,68) açıklayabilir.

Multimoleküler komplekslerle frekans rezonans ve makaslama kuvvetleri tedavi edici ultrasonun termal olmayan etkilerini oluşturmada birlikte işlev görüyor olabilir. Deneysel çalışmalar frekans rezonans hipotezini desteklemekte ve tedavi edici ultrasonun sinyal-ileti yolları ve inflamatuvar cevapla ilişkili gen üretimini modüle edebildiği ve doğrudan iyileşmeyi hızlandırdığını göstermiştir (67).

Ultrasonun biyofiziksel etkileri geleneksel olarak termal ve termal olmayan olarak ikiye ayrılır (Tablo 4) (3-6). Baker ve arkadaşlarına göre, bu iki etkiden (termal veya termal olmayan) hangisinin, hangi zamanda daha ön planda olduğu tam olarak belirgin değildir ve bu nedenle ultrasonun bu iki başlıca etkisi, ayrı ayrı değil, birlikte değerlendirilmelidir (4). Bu görüşe aykırı düşen ender durumlardan biri tamamen mekanik biyolojik etkilere bağlı olarak ortaya çıkan korporeal litotripsidir (76). Bu ender örnek dışındaki durumların hemen tümünde ultrasonun termal olmayan etkilerine hemen her zaman belli oranda termal etkilerinin de eşlik ettiği söylenebilir (77).

Tablo 4. Tedavi edici ultrasonun etkileri

Etkinin tipi	Sonuç
Termal	Doku uzayabilirliğinde artma Kan akımında artma Ağrının modülasyonu Hafif inflamatuvar cevap Eklem sertliğinin azalması Kas spazmının azalması
Termal olmayan	Kavitasyon Akustik mikrodalgalanma Fibroblast aktivasyonu, protein sentezinde artış, kan akımında artış, doku tamiri, kemik iyileşmesinde artışın stimülasyonu

Ultrasonun termal olmayan etkileri çoğunlukla kavitasyon ve ona bağlı etkilerden oluşur. Termal etkiler ise ısınmaya bağlı ortaya çıkan etkilerdir ve metabolik aktivitenin ve kan dolaşımının artması ve sinirler üzerindeki analjezi gibi etkilerden oluşur (4).

a-Termal olmayan etkiler

Ultrasonun termal olmayan etkileri ter Haar tarafından kavitasyon ve diğer mekanik etkiler olarak ikiye ayrılmıştır. ter Haar’a göre, ultrasonun yararlı etkileri, ısınmadan çok termal olmayan mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir (78). Kavitasyon terimi ilk olarak 20. yüzyıl başlarında Sir John Thornycroft tarafından ortaya atılmış ve sıvılar içinde baloncuk oluşumu olarak tanımlanmıştır. Genel olarak, kavitasyon terimi basit anlamda baloncuk oluşumu olarak tanımlanabilirse de önemli olan bu baloncukların akustik bir ortamdaki davranış biçimleridir. Dolayısıyla, kavitasyon teriminin ultrason titreşimleri sonucu dokular içinde gaz baloncuklarının oluşumu olarak tanımlanması daha gerçekçi olacaktır (79). Tedavi

edici dozlarda ultrasonun in vivo kavitasyon etkisi oluşturduğuna ilişkin çok az kanıt vardır (80,81).

Kavitasyonun yanı sıra akustik akım da ultrasonun başlıca etkilerinden biri olup, titreşen baloncuklar çevresinde bulunan sıvı içindeki lokalize sıvı akımı olarak tanımlanır (21). Akustik akımdan söz ederken, makro ve mikro akım terimlerine de değinmek gerekir. Makro akım, mikro akımdan mekaniksel olarak daha az güçlü etkiye sahiptir. Ultrasonun mikro akım oluşturma etkisi membran geçirgenliğini değiştirmede ve hücresel aktiviteyi arttırmada etkili tek akustik akım türüdür (26).

Ultrasonun klinik etkilerinin membran geçirgenliğindeki değişime bağlı olduğunu gösteren net bir bilimsel kanıt yoktur. Burada kastedilen etkiler, protein sentezinde artma, mast hücre degranülasyonu, büyüme faktörü üretimi, kalsiyum alınımları ve fibroblast hareketliliğinde artıştır (6,26,82). Mast hücre degranülasyonu ve membran geçirgenliğindeki artış in vitro çalışmalarda gözlenmiştir; çünkü bu tür çalışmalarda mikro akım kolaylıkla oluşturulabilmektedir. Günümüz bilgilerine göre, mikro akım in vivo koşullarda oluşmamaktadır. Mikro akımın hücre ve membran hasarına yol açtığı göz önüne alınacak olursa, söz konusu bu in vitro çalışmalarla ultrasonun in vivo etkileri ve klinik kullanımdaki etkileri arasında bir bağ kurmak henüz olası değildir (4).

Ultrasonun diğer mekanik etkileri, ultrason dalgalarının dokular içindeki hareketi sonucu ortaya çıkan osilasyondan kaynaklanmaktadır (26). Serbest radikal oluşumu da ultrasonun hücre yıkımı etkisine bağlanmıştır (34,83). Ancak bu iddia başka deneysel ve klinik çalışmalarla desteklenmemiştir.

Kan hücrelerinde oluşan staz da ultrasonun termal olmayan etkilerinden biri olarak kabul edilir ve alyuvarların ultrason dalgasının oluşturduğu alan içindeki tepkimelerine bağlanır (3). Ancak bu etki de in vitro bir etkidir ve in vivo çalışmalarla desteklenmemiştir; dolayısıyla bu etkinin de klinik uygulamada insanlarda oluşabileceğine dair henüz hiçbir kanıt yoktur (4).

Hogan ve ark. (46) pulse ultrason uygulamasının ısıtma etkisinden bağımsız olarak dolaşımı arttırdığını öne sürmüştür. Yazarlar bu bilgiyi sundukları çalışmada, iskemik sıçan kasına 5 dakika boyunca 2,5 watt/cm² ultrasonu 1-3 hafta boyunca günde bir olarak uygulamışlar ve kan akımının arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada

bu dozun seçilme nedeni Dyson ve ark. (85) tarafından variköz ülserli hastaların tedavisinde de aynı dozun kullanılmış olmasıdır (46).

Ultrasonun yeni kan damarı oluşumuna neden olduğuna dair çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (4,86). Anjiyogenezis (yeni damarlanma) yara iyileşmesi üzerine yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (87). Hogan ve ark. (46) ultrasonun yeni damar oluşumunu arttırdığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlar Young ve Dyson tarafından da desteklenmiştir (39). Ancak Rubin ve arkadaşlarının sıçan kremaster kasında yaptıkları benzer bir çalışmada yeni damar oluşumu gözlenememiştir (86). Dolayısıyla, ultrasonun deney hayvanı çalışmalarında yeni damar oluşumuna neden olduğu ya da bunu arttırdığı görüşü de henüz tartışmalıdır (4).

In vitro çalışmalarda ultrasonun fibroblast proliferasyonunu uyardığına ilişkin bazı kanıtlar elde edilmişse de (30,31) in vivo çalışmalarda bu sonuçlar desteklenmemiştir (4).

Yine ultrasona ilişkin in vitro çalışmalarda hücre zarında ve intraselüler alanda bazı değişimler olduğu öne sürölmüş ancak diğer bazı deneysel çalışmalarda bu bulguya ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (31). Örneğin, Byl ve ark. (88) domuzlarda yara iyileşmesinde pulse ultrason (0,1-0,3watt/cm², 1 MHz) ile kollajen yapımının arttığını bildirmiş, oysa Turner ve ark. ((89) insanlarda tendon iyileşmesinde (0,2watt/cm², 3 MHz) ultrason uygulamasıyla klinik olarak herhangi bir iyileşme saptayamamışlardır. Bu sonuçlar arasındaki fark, kullanılan frekansların değişik olmasından kaynaklanabilir ancak ultrasonun bu olası etkisinin kanıtlanabilmesi için daha ileri bilimsel çalışmalara gereksinim olduğu da bir gerçektir.

b-Termal etkiler

Ultrasonun doku ısısını arttırdığına ilişkin kanıtlar bulunmakla birlikte (90) bu ısınmanın şiddeti birçok değişkene bağlıdır. Isınma başlıca yoğunlukla ilgili bir etkidir. Örneğin pulse ultrason ile sürekli ultrasona oranla daha az ısınma ortaya çıkar. Draper ve ark. (91) insan kasında yaptıkları çalışmada, gastroknemiyus kasında 3 cm derinliğindeki bölgede 5°C derecelik bir sıcaklık artışı elde etmişlerdir.

Bu çalışmada 1 MHz, 1,5 watt/cm² sürekli ultrason 10 dakika boyunca kasın üzerindeki deriden uygulanmıştır. Bu araştırmacılar, ultrasonun sıcaklık artışına neden olabilmesi için en az 7-8 dakika boyunca uygulanması gerektiğini vurgulamışlardır (91).

Sürekli ultrasonun (1 MHz, 2,5 watt/cm²) domuz kalça eklemi üzerine uygulandığı in vivo bir çalışmada eklemdaki fibröz kapsülün ön bölümünde 1 dakika içinde 41°C sıcaklığa ulaşılmış ve bunu izleyen 2-3 dakika sonra sıcaklık 44°C'ye yükselmiştir (92). ter Haar ve Hopewell (93) deri ve daha derin dokuların ısıtılabilmesi için 0,75 MHz frekansta ultrason yoğunluğunun 1,5 watt/cm²'den 3,0 watt/cm²'ye yükseltilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Isı uygulanan dokularda, sıcaklığın artmasına karşı homeostatik mekanizmalar tepki gösterir. Homeostazisin normal sıcaklığın korunmasındaki başarısı, kazanılan ısı ve kaybedilen ısı arasındaki dengeye bağlıdır. Sıcaklıkta oluşabilecek en küçük bir değişiklik otomatik olarak bu mekanizmaları harekete geçirir ve dokular normal sıcaklığına ulaştırılmaya çalışılır (94). Ancak yukarıda sözü edilen Draper ve arkadaşlarının çalışmasında (91) bu kontrol mekanizmalarının doku sıcaklığını ayarlamakta başarısız olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni lokal ve genel homeostatik mekanizmaların kısa sürede ani sıcaklık değişimlerine yanıt verememesidir.

Klinikte kabul edilebilir dozlarda kullanıldığında ultrasona bağlı kan akımı değişikliği, büyük olasılıkla sadece deride gerçekleşmektedir (95,96). İnsanlarda radyoaktif tarayıcılar kullanılarak yapılan bir çalışmada içinde ultrasonun da bulunduğu çeşitli ısıtıcı ajanların orta derece bir egzersiz ile oluşan kan akımı artışı kadar bile kan akımında bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (97). Bu bulgu son yıllarda pletismografi ve lazer doppler flowmetri ile yapılan bir çalışmada desteklenmiştir. Bu çalışmada 1,5 watt/cm² sürekli ultrason 5 dakika boyunca uygulanmış ve değerlendirmeler uygulama öncesi ve sonrası yapılmıştır (98). Yukarıda sözü edilen bu iki çalışma sonuçlarıyla ısıtmanın kas dokusunda kan akımını arttırdığını öne süren çalışmalar (99,100) arasındaki sonuç farkları olasılıkla son çalışmalarda kan akımı ölçümünün sadece pletismografi ile yapılmış olmasıdır.

Oysa bu teknik kas gibi dokular içindeki kan akımı ölçümünü tam olarak ortaya koyamamaktadır (4,98).

Isınmaya bağlı olarak hücresel aktivitede herhangi bir artış olup olmadığı da tartışılan konular arasındadır. Sıcaklıktaki artışın hangi hücre tipini etkilediği net olarak belirlenememiştir. Ultrasonun bu olası etkisinin de ortaya konabilmesi için daha ileri bilimsel çalışmalara gereksinim vardır.

Ultrasonun kollajen doku esnekliğini arttırdığına ilişkin genel bir inanış olmakla birlikte yapılan bir araştırmada ultrasonun bu etkisine ilişkin 1997 yılına kadar sadece tek bir in vivo çalışma yayınlandığı bildirilmiştir (101). Sözü edilen bu çalışmada insan dizlerine 8 dakika boyunca $1,5 \text{ watt/cm}^2$, 1 MHz ultrason uygulamasının lateral ve medial kollateral ligamanlarda hafif derecede bir esneklik artışına neden olduğu bildirilmiştir. Yine deneysel bir çalışmada sıçan kuyruk tendonunda ultrason uygulamasında kollajen doku esnekliğinin az bir oranda arttığı bildirilmiştir (102).

Randomize kontrollü çalışmalar ve klinik araştırmaların diğer formları, modalitelerin değerlendirilmesi hakkında kanıt sağlar (103). Bunların fizyolojik etkilerini anlamak kullanımlarını haklı çıkarmaz, ama sıklıkla klinisyene yardımcı olur.

F-ULTRASONUN MODİFİYE FORMLARI

Ultrasonun modifiye formları fonoforezis, ekstrakorporeal şok dalga (EKŞD) tedavisi ve yüksek güçte ağrı sınırında ultrason uygulamasıdır.

Fonoforez ilaç gibi bir maddenin transdermal geçişini arttırmak için ultrason dalgalarının kullanılmasıdır (104). 1960'lerden beri uygulanmasına karşın etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı kanıtlar ortaya koymaktadır (105,106). Değişik ajanlarla yapılan fonoforez tedavisinin keloidleri ve sarkoid nodülleri küçülttüğü gözlenmiştir (107). Omuz eklem hareket açıklığını ve ağrıyı düzelttiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (108). Ancak bir diğer çalışmada çeşitli kas-iskelet hastalıklarında sadece ultrasonla karşılaştırıldığında bir üstünlüğü bulunmamıştır (109).

EKŞD yüksek enerjili, odaklanmış ultrason enerjisinin taş kırıcı olarak kullanılmasıdır (110). EKŞD tedavisi beden dışı şok dalga ile taş kırma yöntemidir. İlk klinik uygulama Chaussy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (111,112). Şok dalgaları, ses dalgalarıdır. Şok dalga üreticinde üretilirler ve maddesel ortamlarda yayılma özelliği gösteren mekanik dalgalarlardır. Dalga, maddesel ortamı oluşturan moleküllerin sıklaştığı (pozitif basınç) ve seyrekleştiği (negatif basınç) bölgelerin birbirini izlemesi ile ortamda yayılır. Basınç dalga cephesi yayılma hızı, ses dalgalarının bu ortamdaki yayılma hızını aştığında şok dalgaları oluşur. Şok dalgaları yüksek şiddetli ses dalgalarıdır. Şok dalgaları hızlı yükselen (nanosaniye düzeyinde) pozitif basınç pulsunu izleyen daha uzun süreli (mikrosaniye düzeyinde) negatif basınç bölümünden oluşur ve çok sayıda frekansı içerir (113-116). Şok dalgası hedef taşın üzerine uygulandığı zaman taş yüzeyinde kompresiv bir güç oluşturur ve bu da taş üzerinde stres yaratır. Ayrıca taşın arka kesiminde de yüksek/düşük direnç bölgesinde bir gerilme kuvveti oluşturur. Bu da taşı parçalayan özelliiktir. Diğer bir parçalayıcı özellik ise kavitasyondur. Taşın üzerinde küçük oyuklar oluşturup taşın parçalanmasına yardımcı olur. Çalışmalar, EKŞD'ye bağlı taşların destrüksiyonunda kavitasyonun en önemli güç olduğunu göstermişlerdir (117).

Ultrasonun modifiye formlarından biri de daha önceki yıllarda açıklanmış, ancak 2004 yılına kadar hakkında yayınlanmış bir bilimsel çalışma olmayan “yüksek güçte ağrı sınırında ultrason” (YGAS-US) (High Power Pain Threshold Ultrasound) uygulamasıdır (17-19). Bu ultrason uygulaması çalışmamızla çok yakından ilgili olduğundan ilerideki bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

G-YUMUŞAK DOKU LEZYONLARINDA ULTRASONUN ETKİNLİĞİ

Ultrason, özellikle tendon, bağ ve bursa lezyonlarında yaygın olarak kullanılan fizik tedavi yöntemlerinden birisidir. Yumuşak doku incinmelerinde ultrasonla yapılan klinik çalışmalar ağrı, şişlik ve fonksiyon gibi sonuç ölçümleri ile sınırlıdır ve yara iyileşmesi çalışmalarında kullanılan yara çevresi ölçümü gibi, lezyonun daha yakından takibine izin veren bir avantaja sahip değildir.

Gam ve Johanssen, kas iskelet sistemi ağrısının tedavisinde, ultrasonun etkisi ile ilgili 1953 ile 1993 arasında yapılan 293 çalışmayı gözden geçirmişlerdir (118). Ultrason tedavisi ile plasebo ultrason, ultrason dışı tedaviler ve tedavi olmadan yapılan 22 çalışma bulunmuştur. Bu çalışmalar, lateral epikondilit, “periartrozis humeroskapularis”, omuz bursiti, omuz ve dirsek tendiniti, ayak bileği distorsiyonu, ve diz osteoartriti, bel ağrısı, miyofasiyal ağrı, travmatize perineum ve doğum sonrası meme ağrısı gibi çeşitli hastalıklarda ultrasonu değerlendirmişlerdir. Sözü edilen bu çalışmalar tanımlama kriterlerine uyma özelliklerine göre değerlendirilmiştir ve çalışmadan çıkma, ultrason başlığının boyutu, tedavi edilen alanın boyutu ve tedavi süresi, randomizasyon metodu, cihaz kullanımı gibi parametrelere bakıldığında eksiklik tespit edilmiştir. Bu çalışmaların 16’sında ultrason tedavisi plasebo ultrasonla karşılaştırılmıştır ve 13 olgunun verileri birleştirilerek değerlendirilmiştir. Ultrason tedavisi ile ağrıda azalmaya ilişkin bulgu bulunamamıştır (118).

Gam ve Johanssen’in (118) bu araştırmasından beri yumuşak doku lezyonlarında ultrason tedavisi ile ilgili olarak daha ileri çalışmalar yapılmıştır, ama çok azı ultrason kullanımını desteklemektedir. Beckerman ve ark. ultrason kullanımı ile ilgili 16 çalışma taramışlardır (119). Yazarlar, ultrason tedavisinin etkili olduğuna dair kanıt bulamamışlardır.

Yumuşak doku ağrılarının en fazla olduğu yerlerden biri olan omuz ağrılarının tedavisinde, ultrasonla ilgili iki gözden geçirme bulunmuştur (120,121). Van der Heijden ve ark. ultrasonla ilgili 6 çalışma bulmuştur (121). Bununla beraber yetersiz körleme, benzer olmayan grupların oluşturulması, uygunsuz örneklem büyüklüğü, çeşitli sonuç ölçümleri, tedaviden çekilme ve uygun olmayan takip nedeniyle, sadece 3 çalışma metodolojik olarak yeterli kalitede bulunmuştur. Bu üç çalışmanın biri rotator kılıf yaralanması (122), biri subakromial bursit (123), diğeri de omuz ağrısı (124) ile ilgilidir. Bu literatür taraması sonucunda, omuz problemlerinin tedavisinde tedavi edici ultrasonun etkisiz olduğu kanısına varılmıştır.

H-ENDİKASYONLAR

Ultrason, günümüze kadar pek çok hareket sistemi bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Sürekli ve kesikli olarak, farklı frekans ve dozlarda, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (7-11).

1- **Dejeneratif eklem hastalıkları:** Sirbely tarafından osteoartritte tedavi edici ultrasonun kullanımı ile ilgili yapılan derlemede, 1985 ile günümüz arasında ultrason ve osteoartrit anahtar kelimeleriyle yapılan literatür taramasında 313 yayın bulunmuştur (12). Sadece 17 çalışma kriterleri karşılamıştır. Puett ve Griffin (125), kalça ve diz osteoartritte medikal ve invaziv olmayan tedavilerin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu yazarlara göre, osteoartritte egzersiz öncesi ultrason kullanımının fayda gösterdiğini destekleyici bir bulgu bulunmamıştır. Philadelphia paneli (126) diz ultrasonun pozitif etkisinde seçilmiş rehabilitasyon girişimlerini derlemiştir. Buna göre, osteoartritte yararlı etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Başka bir derlemede (127) osteoartritte ultrasonun pozitif etkisi bulunmuştur.

2- **İnflamatuvar hastalıklar:** Ottawa Paneline (128) göre, tedavi edici ultrason, romatoid artrite bağlı eklem hassasiyetini azaltmada diğer fizik tedavi ajanlarının kullanımı olmadan etkili bulunmuştur. Sürekli ultrason, kronik ve orta derecede hastalık aktivitesi olan romatoid artritli hastalarda akut hastalığı olanlara göre daha etkili bulunmuştur (13). Sürekli ultrasonun kullanımı, fizyolojik etkileri ile desteklenebilir (129,130). Kesikli ve sürekli ultrasonun mekanik etkileri, cilt geçirgenliğini artırması, inflamatuvar cevabı, ağrıyı azaltması ve yumuşak doku iyileşme sürecini hızlandırmasıdır. Sürekli ve kesikli ultrason sinir ileti hızını azaltarak ağrının azalmasını sağlar. Sürekli ultrason, termal etkisiyle kas spazmını ve ağrıyı azaltır. Vazodilatasyon ile kronik inflamatuvar hücrelerin bölgeye gelmesini artırır (13,129).

3- **Yumuşak doku hasarları:** Daha önce de bahsedildiği gibi, tendon, ligament ve bursa lezyonlarında ultrason oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Omuz ağrılarında yapılan 3 çalışmada ultrason etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmalardan biri

rotator kaf lezyonu (122), biri bursit (123) biri de omuz ağrısıyla (124) ilgilidir. Topuk ağrısında 1996 yılında, Crawford ve Snaith (131) 0-5 watt/cm², 3 MHz, kesikli ultrasonun 8 dakika tedavi süresinde uygulanmasının plaseboda daha etkili olduğu gösterilememiştir (131). 1985’de Binder ve ark. (132) tarafından lateral epikondilit tedavisinde tedavi edici ultrason kullanılmış ve yararlı etkiler görülmüştür.

4- **Spor yaralanmaları ve travma sonrası ağrılı durumlar:** Wilkin ve ark. yaptığı çalışmada gastroknemiyus kasına künt bir travmadan sonra sıçanlara kesikli ultrason tedavisi ilk 6 saat içinde başlanmış, bir hafta boyunca günde bir kere verilmiş olup, skar dokusunda ultrason verilmeyen gruba göre herhangi bir histolojik fark gösterememişlerdir (133).

5- **Eklem sertliklerinin giderilmesi:** Ultrason eklem sertliklerinin giderilmesi ve böylelikle eklem hareket açıklığının artırılmasını da sağlar (1). Bu etkisini bağ dokusunun elastisitesini arttırarak ve kas spazmını gidererek sağlar.

6- **Sinirler üzerinde analjezik etki:** Ultrason duysal sinir iletimini baskılayarak sinirler yolu ile analjezik etki sağlar. Öztaş ve ark. (134) median sinir sıkışması sonucu ortaya çıkan karpal tünel sendromunda oluşan ağrının azaltılması için 18 kadın hastanın 30 eline ultrason uygulamışlardır. Plasebo ile karşılaştırıldığında ağrı ve parestezi azalma tespit etmişlerdir (134).

7- **Kas dokusunun ağrıları:** Fibrozit, miyozit, kramplar nedeniyle oluşan ağrılarda tedavi edici ultrason başarıyla kullanılmaktadır. Majlesi ve Ünalın’ın 2004 yılında yapmış olduğu çalışmada miyofasiyal ağrı sendromunda yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tedavisi trapez kasındaki akut tetik noktalar üzerine uygulanmıştır. Sonuçta geleneksel ultrasona göre oldukça etkili olduğu sonucuna varmışlardır (18).

8- **Periferik damar hastalıkları:** Arteriyel tıkanmaya bağlı oluşan damar hastalıklarında ultrasonun kullanımı sakıncalıdır. Ancak, sempatik sinir sistemi üzerine yaptığı etki dolayısıyla damarlarda düzensiz çalışmaya bağlı fonksiyonel dolaşım yetmezliklerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca venöz ülser tedavisinde uygulandığında cilt ülser çapında azaltıcı etkisi olduğu görülmüştür (135).

9- **Aşırı bağ dokusu oluşumu ile giden hastalıklar:** Dupuytren kontraktürü, peyroni hastalığı, keloid ve yapışıklıkların giderilmesinde kullanılmaktadır. Elastinin uzayabilirliğini arttırarak, vazodilatasyon yoluyla inflamatuvar hücrelerin alana göç etmesini arttırarak bu olayı gerçekleştirmektedir (136).

10- **Kırık iyileşmesinin hızlandırılması:** Xavier ve ark. (137,138) düşük dozlarda kullanıldığında kırık iyileşme hızının arttığını tespit etmişlerdir. Ayrıca kaynamayan diyafiz kırıklarında iyileşmeyi hızlandığını gözlemlemişlerdir (138).

I-KONTRENDİKASYONLARI

- 1- İçi sıvı dolu boşluklar üzerine, göz, kalp testis, beyin, gebe uterus, karaciğer, dalak gibi organlara
- 2- Periferik vasküler yetersizliklerde iskemik alanlara, duyarlılığı kaybolmuş bölgelere
- 3- Dekompanse kalp yetersizliklerinde
- 4- Kanser ve prekanseröz lezyonlarda, metastatik tümörlerde
- 5- Tüberkülozda
- 6- Laminektomi sonrası medulla spinalis veya kauda ekuina üzerine
- 7- Büyüme gelişme çağında epifizler üzerine
- 8- Akut enfeksiyonlarda
- 9- Hemorajik diyatezlerde
- 10- Romatizmal hastalıkların akut evrelerinde
- 11- Metal implant veya protezler üzerine
- 12- Kalp pili olan hastalarda göğüs üzerine (2,7-10,14-16).

J-ULTRASONUN ETKİSİZLİĞİNİN NEDENLERİ

Her ne kadar ultrason yumuşak doku yaralanmalarında yaygın olarak kullanılmakta ve kullanılması için çok sayıda kuram var olsa da, bu hastalıklardaki etkinliği henüz tam olarak kanıtlanamamıştır. İn vitro çalışmalarda ultrasonun çok sayıda etkisi ortaya konmuş ancak aynı etkileri in vivo çalışmalarda tam olarak

kanıtlanamamıştır. Ultrasonun yumuşak doku lezyonlarında etkili olmaması gerçekten etkisiz olmasından kaynaklanabilir ancak bu sonuçlarda teknik faktörler ve eksik çalışma metodolojileri de etkili olmuş olabilir (139). Tablo 5’de de görüldüğü gibi ultrasonla ilgili bu tür bilimsel çalışmalarda yanlış sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilecek bir çok teknik değişken mevcuttur. Kullanılan makinelerin yetersiz kalibrasyonunun da bu olumsuz sonuçlarda etkili olabileceği öne sürülmüştür (140) Pye ve Milford (140), inceledikleri 85 ultrason makinesinin %69’unda beklenen değerlerden düşük güç çıkışı olduğunu saptamışlardır.

Tablo 5. Yumuşak doku lezyonlarında ultrasonun etkinliğindeki açık yetersizliğin olası sebepleri.

Çalışmanın tasarımı	Yetersiz körleme Temelde benzer olmayan gruplar, yetersiz örneklem büyüklüğü Çeşitli sonuç ölçümlerinin kullanılması Tedaviden çekilme Takibin kaybı Yetersiz süreli takip olması Çalışma grupları içinde çok çeşitli patolojilerin bulunması
Ultrasonun dozu	Çalışmalar arasında farklı olması Tedaviler arasında farklı olması Uygun olmayan dozda kullanılması
Makinenin kalibrasyonunun yetersiz olması	Uygun olmayan dozda kullanılması
Uygunsuz veya yetersiz bağlayıcı madde kullanılması	Hasarlı bölgede ultrasonun yetersiz hareket ettirilmesi
Gerçekten etkisiz olması	

Yukarıda sözü geçen çalışmalarda çok farklı metodolojiler, değişken hasta grupları kullanılmış olduğundan sonuçların sağlıklı bir biçimde değerlendirilmesi ve/veya karşılaştırılması olanaksızdır. Ultrasonun etkinliğinin daha ayrıntılı bir biçimde ortaya konabilmesi için sadece klinik tanının değil, hastalığın süresinin (akut veya kronik) de değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yumuşak doku lezyonlarının, non-inflamatuvar, dejeneratif özellikte olması ve altta yatan patolojilerin karmaşık olması, çalışmalarda ultrasonun etkisiz çıkmasına neden olmuş olabilir. Her ne kadar ultrason “tedavi edici” olarak kabul edilse de

yumuşak doku lezyonlarının tedavisinde bu fizik tedavi ajanının tek başına kullanılması uygun bir yaklaşım değildir (1).

K-YÜKSEK GÜÇTE AĞRI SINIRINDA ULTRASON

Yüksek güçte ağrı sınırında ultrason, ilk defa 1983 yılında Travell ve Simons (17) tarafından bildirilmiştir; ancak 2000’li yıllara kadar bu fizik tedavi modalitesi ile ilgili hiçbir deneysel ya da klinik çalışma yayınlanmamıştır. Travell ve Simons’un (17) klasik kitabında miyofasiyal aktif tetik nokta tedavisinde YGAS-US uygulaması şu şekilde tarif edilmiştir: bu teknikte ultrason başlığı sabit olarak tutulmakta ve güç yavaş yavaş hastanın şiddetli ağrı duyduğu seviyeye kadar çıkarılmakta, daha sonra bu gücün yarı yoğunluğuna indirilmektedir. Bu uygulamayı izleyen 2-3 dakika içinde ultrasonun gücü (watt) hastayla sürekli konuşarak yine ağrı sınırına kadar yavaş yavaş yükseltilmekte ve tekrar yarıya indirilmektedir. Bu uygulama tetik noktadaki hassasiyet kaybolduğunda ya da belirgin olarak azaldığında sonlandırılmaktadır.

Bu modifiye ultrason şekliyle yapılan ilk klinik çalışma 2004 yılında Majlesi ve Ünalın tarafından yapılmıştır. Bu çalışma trapeziyus kasındaki miyofasiyal ağrıda aktif tetik nokta üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada, üst trapeziyus kasında aktif tetik noktası olan hastalarda yüksek güçte, ağrı sınırında statik ultrason tekniğiyle konvansiyonel ultrason tekniğinin etkileri karşılaştırılmıştır (18). Sonuç ölçümü olarak ağrı ve aktif servikal lateral fleksiyon açıklığı kullanılmış ve çalışma sonunda yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniğinin konvansiyonel ultrasondan daha etkili olduğu ve tedavi süresini belirgin bir biçimde azalttığı gösterilmiştir. Bu iki grupta da belirgin bir yan etki görülmemiş ve yazarlar bu tekniğin miyofasiyal ağrı sendromu tedavisinde etkin ve güvenilir olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada YGAS-US’nin eğitim ve deneyim gerektiren bir teknik olduğu belirtilmiştir. Majlesi ve Ünalın, statik ultrasonun uygulanacağı tetik noktaların seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ve bu uygulamanın kemik çıkıntılar ve nöral yapılara yakın bölgelere (omurilik ve çevresindeki paraspinal kaslar, periferik sinirlerin yüzeyel geçtiği bölgeler) uygulanmasının zararlı olabileceği görüşünü savunmuşlardır. Ancak bu olası zararlı etkilere ilişkin herhangi bir bilimsel kanıt yoktur.

YGAS-US için Ünalın ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada yine aktif tetik nokta tedavisinde lokal anestetik enjeksiyonuyla yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tedavisini karşılaştırmışlar ve iki yöntemin de eşit derecede etkili olduğunu bildirmışlerdir (19). Bu çalışmada lokal enjeksiyon hastalara bir kez yapılmış, ortalama ultrason seans sayısı ise 1,5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada her iki hasta grubunda bir aylık takiplerde ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yazarlar yüksek güçte ağrı sınırında US tedavisinin invaziv olmayan güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve aktif tetik nokta tedavisinde lokal enjeksiyon uygulamasına uygun bir alternatif olduğunu öne sürmüşlerdir (19).

Esenyel ve ark. (141) miyofasiyal ağrı sendromunda, içinde yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tedavisinin de bulunduğu, farklı tedavilerle (lidokain enjeksiyonu ve botulinum toksin Tip A enjeksiyonu) germe egzersizlerinin etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmayı 2006 yılında yayınlamışlardır. Bu çalışmaya göre, 6 aydan uzun süredir trapez kasında tetik noktası olan 90 hastayı randomize olarak 5 gruba ayırmışlardır. Birinci gruba botulinum toksin Tip A, ikinci gruba 1 ml (mililitre) % 0,5'lik lidokain enjeksiyonu, üçüncü gruba konvansiyonel ultrason, dördüncü gruba YGAS-US, beşinci gruba da germe egzersizleri verilmiştir. Ayrıca ilk dört gruba germe egzersizleri de uygulanmıştır. Hastaların ağrı şiddetleri vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. Birinci haftanın sonunda, tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir, bununla birlikte gruplar arası karşılaştırma yapıldığında hiçbir tedavi yöntemi diğerine üstün bulunamamıştır. Tedavi sonrası birinci ay sonunda yapılan değerlendirmede ise diğer gruplara göre lidokain ve botulinum toksin Tip A enjeksiyonu yapılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenilmiştir. Ama bu iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (141).

L-ULTRASONUN GELECEĞİ

Günümüze kadar yapılan klinik çalışmaların çoğunda ultrasonun etkisi kanıtlanmamış olsa da bu tedavi ajanının kullanımını tamamen bırakmak çok mantıklı değildir. Bunun yerine düzenli olarak kalibre edilmiş cihazların, uygun jellerin, daha güvenilir çalışma metodlarının, daha güvenilir ölçüm yöntemlerinin kullanılarak çift-kör, plasebo kontrollü randomize klinik çalışmaların sayısının arttırılması daha akılcı gözükmeğdir (1).

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu teze; İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun (DETAM) müsaadesi alındıktan sonra başlanılmış ve çalışma etik kurul kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Temin edilen 24 adet, ortalama ağırlıkları 250-300 gram olan 12 aylık, erkek, Wistar-Albino türü sıçanlar deneyi yapmak üzere kullanılmıştır. Sıçanların deney süresince (üç gün) kafes başına üç hayvandan fazla olmamak koşuluyla standart sıçan yemi ve su ile kısıtlama olmaksızın beslenmeleri sağlanmıştır (Şekil 4).



Şekil 4. Standart sıçan kafesinde kafes başına üç hayvan olacak şekilde su ve standart sıçan yemine rahatça ulaşabilen sıçanların görünümü.

Deneyde Wistar-albino türünde 24 adet erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney masasına eter anestezisi verildikten sonra yatırıldı. Anestezinin devamı için de eter kullanıldı. Bunun nedeni hem deneyin kolay yapılması için, hem de etik kurallar açısından gerekli olmasından kaynaklandı. Her deney hayvanı deney masasına US uygulanacak bölgeye göre sırt üstü ve sonrasında yüz üstü pozisyonda sargı tutucu

şerit ile fikse edildi (Şekil 5). Ultrason uygulaması için gastroknemiyus ve siyatik sinir aynı bölgede olduğundan bir bölge, omurga ve omurilikte aynı bölgede olduğundan bir bölge olarak US uygulama bölgesi olarak seçildi.



Şekil 5. Hayvanın sabitlenmesi için kurulan düzenek. Eter anestezisi etkisi altında olan hayvan, kolları ve bacaklarından sargı tutucu şerit ile sabitlenmiştir.

Hayvanlar üç gruba ayrıldı. Her grupta 8 adet hayvan bulunduruldu. Tüm gruplara kas, periferik sinir ve omurga üzerine US uygulandı. Kas olarak hayvanların gastrokinemiyus kasları, periferik sinir olarak siyatik sinir, kemik dokusu olarak omurga, ve omurilik kullanıldı. Periferik sinir olarak siyatik sinirin seçilme nedeni sıçandaki en kalın periferik sinir olması, çalışma ve nekropsi materyalinin alınma kolaylığıydı (142). US uygulanacak bölgeler, Bestron marka tıraş makinesi ile tıraş edildi (Şekil 6). Hayvanlar 1'den 24'e kadar numaralandırıldı. Birinci ve ikinci hayvana 0,5 watt/cm², üçüncü ve dördüncü hayvana 1 watt/cm², beşinci ve altıncı hayvana 1,5 watt/cm², yedinci ve sekizinci hayvana plasebo ultrason tedavisi bir seans olarak verildi. Bu sekiz hayvan birinci seansın hemen sonunda yani birinci gün kurban edildi. Doku örnekleri alındı. Dokuzuncu ve onuncu hayvana 0,5 watt/cm²,

on birinci ve on ikinci hayvana 1 watt/cm², on üçüncü ve on dördüncü hayvana 1,5 watt/cm², on beşinci ve on altıncı hayvana plasebo ultrason tedavisi iki seans boyunca verildi. Bu sekiz hayvana birinci seans sonrası ikinci gün ikinci seans ultrason tedavisi verildikten hemen sonra sakrifiye edildi. Doku örnekleri alındı. On yedinci ve on sekizinci hayvana 0,5 watt/cm², on dokuzuncu ve yirminci hayvana 1 watt/cm², yirmi birinci ve yirmi ikinci hayvana 1,5 watt/cm², yirmi üç ve yirmi dördüncü hayvana plasebo ultrason tedavisi uygulandı. Bu son sekiz hayvana da birinci gün birinci seans, ikinci gün ikinci seans, üçüncü gün de üçüncü seans ultrason tedavisi verildikten hemen sonra sakrifiye edildi. Doku örnekleri alındı. Plasebo grubunda olan yedi ve sekizinci hayvana eter anestezisi verilip aynı bölgelere makine “kapalı” durumdayken 3 saniye ve 15 saniye aralıklı sisteme aynen uyularak birinci seans yani birinci gün sakrifiye edildi. Doku örnekleri alındı. Yine plasebo grubunda olan on beş ve on altıncı hayvan da eter anestezisi verilerek ikinci gün ikinci seans sonunda sakrifiye edildi. Doku örnekleri alındı. Üçüncü gün üçüncü seansı da yine makine “kapalı” durumdayken plasebo ultrason verilen eter anestezisi alan yirmi üç ve yirmi dördüncü hayvan da sakrifiye edildi. Sakrifikasyonun hemen arkasından kas, kemik, periferik sinir ve omurilikten nekropsi materyalleri alındı (Tablo 6). Uygulanan ultrason şekli, ultrason kalem başlığı, uygulanacak bölgeye ultrason jeli iyice sürülüp ultrason ile arasında hava boşluğu kalmayacak şekilde sabit olarak yerleştirildikten sonra, 0,5 watt/cm² dozunda verilen hayvanlara ultrason açılır açılmaz 0,5 watt/cm² dozuna çıkarıldı. Üç saniye tutulduktan sonra 0,25 watt/cm² dozuna düşülerek 15 saniye boyunca tutuldu. Sonra tekrar 0,5 watt/cm² dozuna 3 saniye çıkarıldı. Tekrar 0,25 watt/cm² 15 saniye çıkarıldı. En son 0,5 watt/cm² dozuna çıkılarak 3 saniye tekrar tutulduktan sonra ultrason kesildi. Aynı şekilde 1 watt/cm² dozunda ultrason verilen hayvanlara hayvanlara ultrason açılır açılmaz 1 watt/cm² dozuna çıkarıldı. Üç saniye tutulduktan sonra 0,5 watt/cm² dozuna düşülerek 15 saniye boyunca tutuldu. Sonra tekrar 1 watt/cm² dozuna 3 saniye çıkarıldı. Tekrar 0,5 watt/cm² 15 saniye çıkarıldı. En son 1 watt/cm² dozuna çıkılarak 3 saniye tekrar tutulduktan sonra ultrason kesildi. Diğer 1,5 watt/cm² dozunda ultrason verilen hayvanlara ultrason açılır açılmaz 1,5 watt/cm² dozuna çıkarıldı. Üç saniye tutulduktan sonra 0,75 watt/cm² dozuna düşülerek 15 saniye

boyunca tutuldu. Sonra tekrar 1,5 watt/cm² dozuna 3 saniye çıkarıldı. Tekrar 0,75 watt/cm² 15 saniye çıkarıldı. En son 1,5 watt/cm² dozuna çıkılarak 3 saniye tekrar tutulduktan sonra ultrason kesildi.



Şekil 6. Hayvanların tüylerinin tıraş edilmesi amacıyla kullanılan tıraş makinesi.

Tablo 6. Wistar-albino sıçanlara verilen ultrason dozu, seans sayısı ve verilen bölgeler.

Hayvan no.	Doz (watt/cm ²)	Seans sayısı	Ultrason uygulanan bölge
1	0,5	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
2	0,5	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
3	1	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
4	1	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
5	1,5	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
6	1,5	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
7	0	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
8	0	1	Kas, kemik, sinir, omurilik
9	0,5	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
10	0,5	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
11	1	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
12	1	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
13	1,5	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
14	1,5	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
15	0	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
16	0	2	Kas, kemik, sinir, omurilik
17	0,5	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
18	0,5	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
19	1	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
20	1	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
21	1,5	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
22	1,5	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
23	0	3	Kas, kemik, sinir, omurilik
24	0	3	Kas, kemik, sinir, omurilik

US tedavisinde, Enraf Nonius marka Sonoplus 434 model US cihazı kullanıldı. (Şekil 7). 1 MHz’lık Enraf Nonius marka, çapı 1 cm olan kalem ultrason başlığı kullanıldı (Şekil 8). Çalışma öncesinde ultrason cihazı ve ultrason başlığı kalibre edildi. Omurga ve omurilik için Torakal 6-Torakal 12 arası bölgeye prone pozisyonda, kas ve siyatik sinir için ise uyluk mediyal bölgesine supin pozisyonda tedavi uygulandı.



Şekil 7. Deneyde kullanılan Enraf Nonius marka Sonoplus 434 model ultrason cihazı.



Şekil 8. Enraf Nonius 1 MHz frekans başlıklı kalem ultrason başlığı.

Tedavi verildikten sonra hayvanlardan biyokimyasal inceleme için kan intrakardiyak yolla alındı. Biyokimya tüplerine alındı. Kanlar 30 dakika bekletilerek pıhtı oluşumu sonrasında elde edilen serumlarında, kreatin fosfokinaz enzimi çalışıldı. Kanlar Roche Cobas Integra 400 autoanalyzer marka cihazla çalışıldı. Bu intrakardiyak kan alınması yoluyla hayvanlar aynı zamanda sakrifiye edilmiş oldu. Kas ve siyatik sinirden nekropsi alınması için, cilt, cilt altı, fasya kesildi. Kasa ulaşıldı. Ardından siyatik sinire ulaşıp hem kastan hem sinirden doku alındı (Şekil 9). Omurga ve omurilikten de aynı şekilde cilt, cilt altı, fasya kesilerek omurgaya ulaşıldı. Omurganın US uygulanan bölgesi tamamen çıkarılıp kemik için omurga ve içindeki omurilik materyali alındı (Şekil 10). Disseke edildikten sonra %10'luk formalinle fikse edilen preparatlar rutin formalin takibine alındı. Parafin blok haline getirilerek, bloklanarak 5 µm (mikrometre) boyutunda kesit alındı. Rutin hematoksilen eosin (H.E) boyamayla incelendi.



Şekil 9. Kas ve siyatik sinir nekropsi örneğinin alınma şekli.

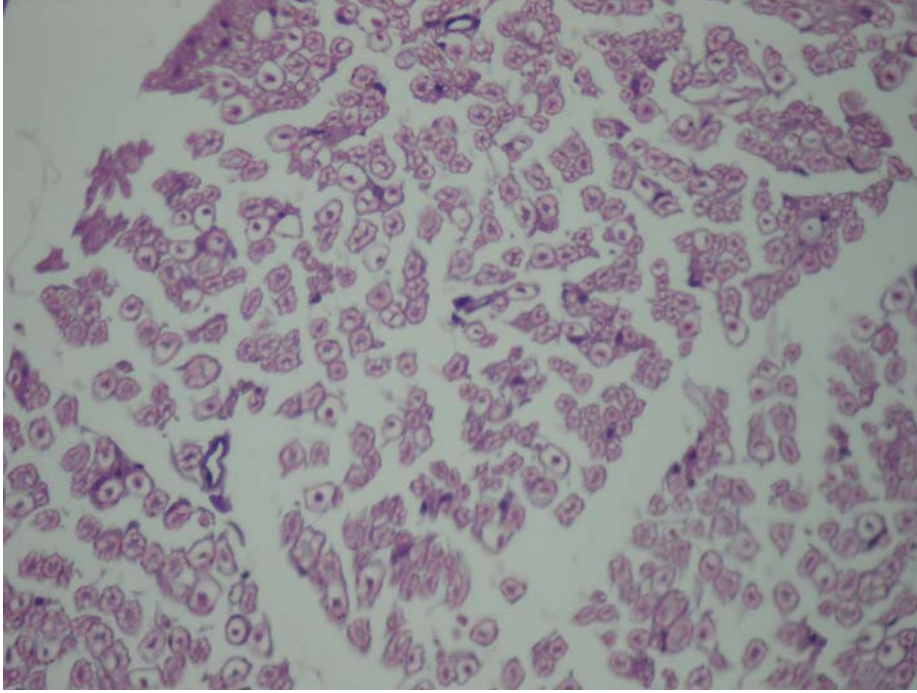


Şekil 10. Omurgadan nekropsi örneği alınma şekli

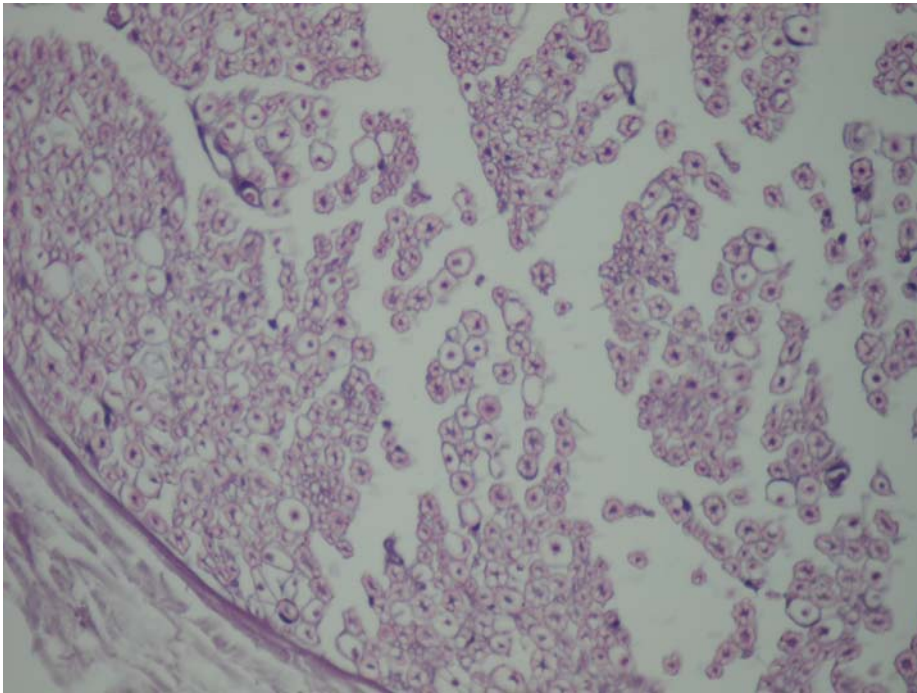
IV-BULGULAR

Yapılan biyokimyasal inceleme sonrasında kreatin kinaz enziminde artış olup olmadığı değerlendirildi. Buna göre, gruplar ve hayvanlar arasında kreatin kinaz enziminde herhangi bir artış olmadığı gözlemlendi.

Alınan dokuların patolojik incelemesinde, periferik sinir olarak kullanılan siyatik sinirde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Kontrol ve 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans boyunca YGAS-US verilen iki siyatik sinir örneğinde herhangi bir patolojik değişikliğe rastlanmadı. Sinir hücreleri normal görünüm ve boyutta izlendi. Hafif ödem plasebo grubundan alınan örnekte izlendi. Yüzük-şeklinde yapıların orta bölümünde aksonlar düzgün bir şekilde gözlemlendi. Schwann hücreleri ve myelin yapısı ve sinir kılıfı normal görünümdeydi. Bağ doku komponentleri görülmekte ve ayırt edilmekteydi. Periferik sinirlerle ilgili dejeneratif değişiklikler olan aksonal rejenerasyon, dejenerasyon ve kronik inflamasyon hayvanların hiçbirinde gözlenmedi (Şekil 11, Şekil 12).



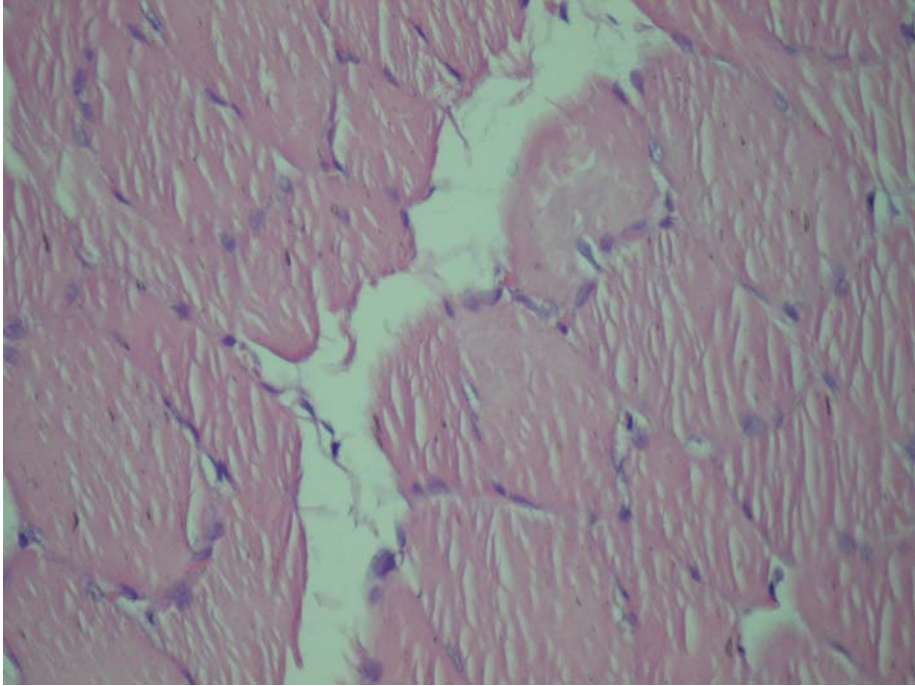
Şekil 11. Kontrol grubundan alınan periferik sinir nekropsi örneğinin histopatolojik görüntüsü. Hafif ödemli sinir dokusu dışında herhangi bir patoloji gözlenmemektedir (H.E. ile X400 büyütme).



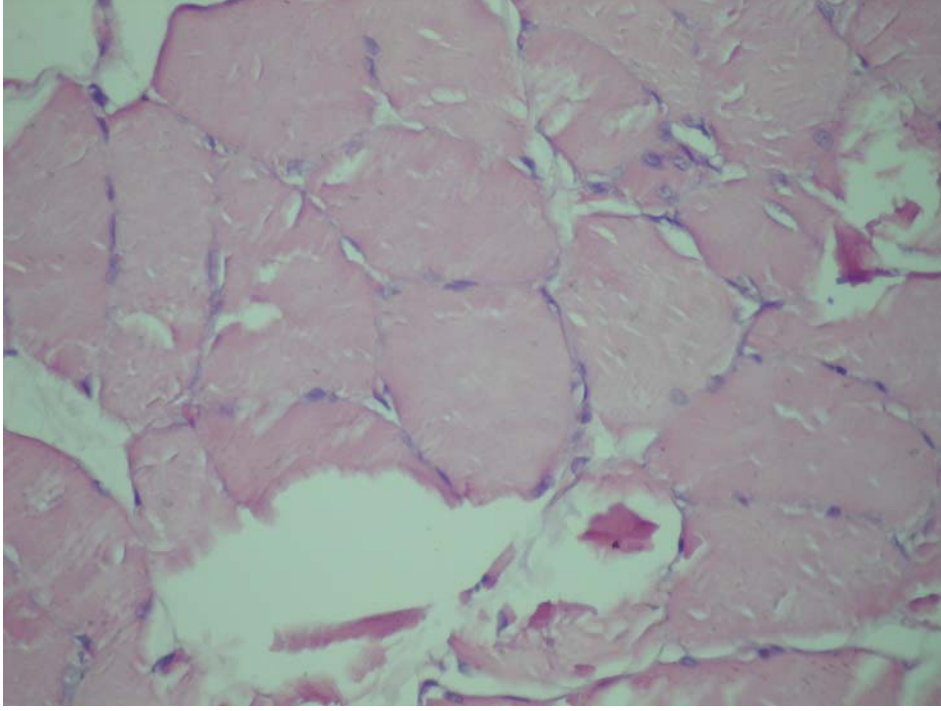
Şekil 12. 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans boyunca ultrason verilen gruptan alınan periferik sinir nekropsi örneğinin histopatolojik görüntüsü. Herhangi bir patoloji gözlenmemektedir (H.E ile X400 büyütme).

Kas dokusu olarak kullanılan gastroknemiyus kası örneklerinde kontrol grubunda düzenli kas dokusu görünümü mevcuttu. 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans boyunca YGAS-US tedavisi verilen gruptan alınan kas dokusu nekropsi örneğinde de herhangi bir patolojik değişiklik bulunmadı. Periferik nükleuslu kas lifleri izlendi, ödem izlenmedi. Endomisyumun düzenli ve düzgün olduğu gözlemlendi (Şekil 13, Şekil 14).

Yapılan patolojik incelemede, kaslarla ilgili dejeneratif değişiklikler olan nükleer değişiklikler, hiyalen fibriller, ring fiberler, rejenere fiberler, nekroz, inflamasyon, fibrozis, yağlı değişiklikler, atrofi ve vakuoler dejenerasyon açısından değerlendirildi. Sadece 2. hayvanda hiyalen fiber oluşumu, 22. ve 24. hayvanda nükleer değişiklik ve hiyalen fiber oluşumu izlendi. Diğer hayvanlarda herhangi bir patolojik değişikliğe rastlanmadı.



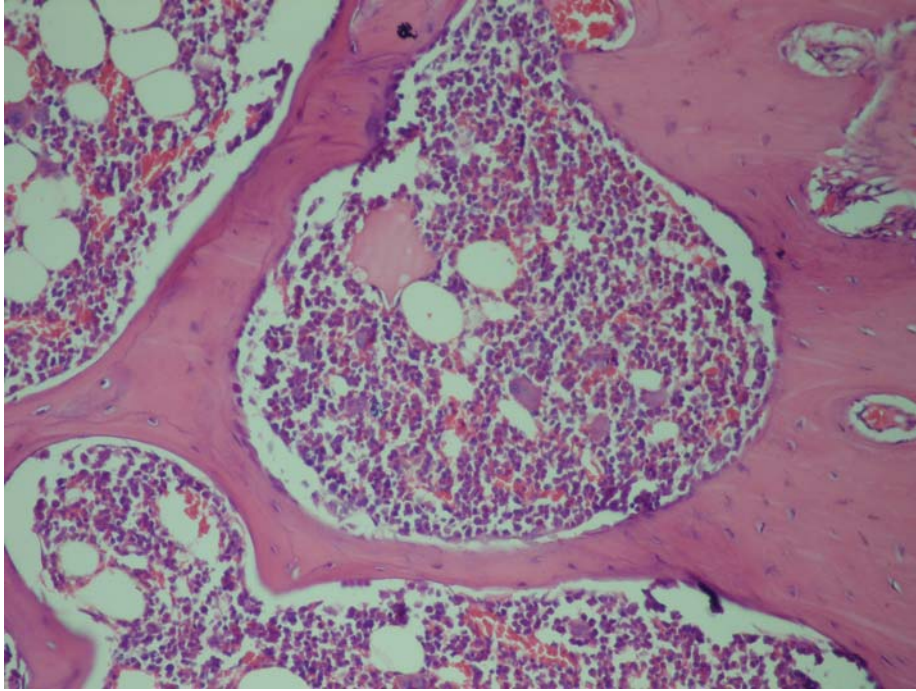
Şekil 13. Kontrol grubundan alınan gastroknemiyus kas nekropsisi görüntüsü. Kas lifleri normal görünümde olup herhangi bir patoloji izlenmemektedir (H.E X400 büyütme).



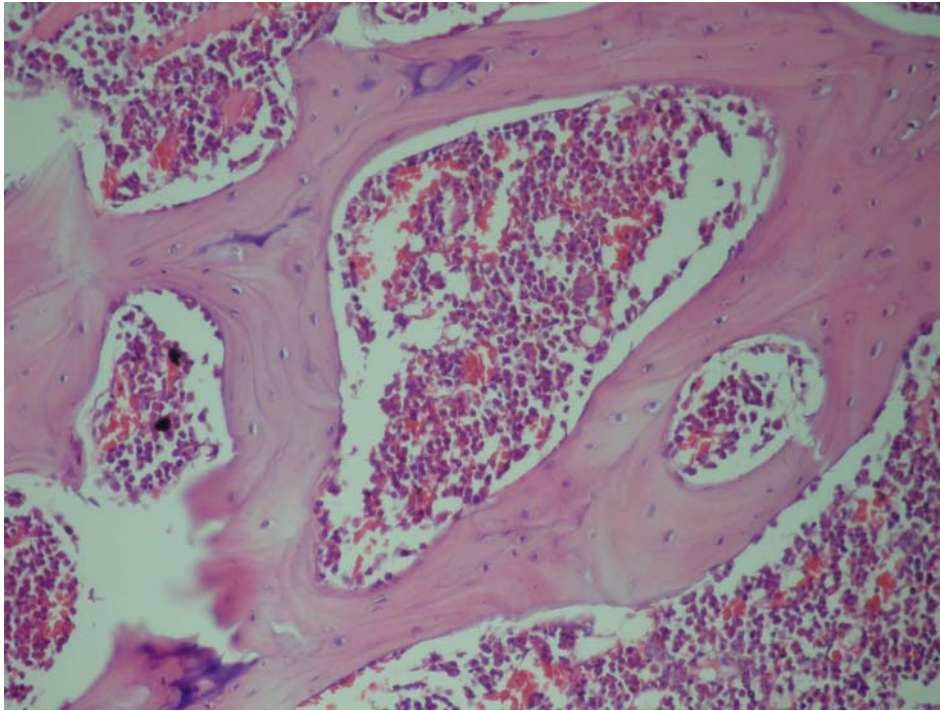
Şekil 14. Üç seans boyunca 1,5 watt/cm² dozunda ultrason tedavisi verilen gruptan alınan gastroknemiyus kas nekropsisi örneğinde histopatolojik görünüm. Herhangi bir patolojik görünüm izlenmemektedir (H.E X400 büyütme).

Kemik dokusu patolojik olarak incelendiğinde, hem kontrol grubu örneğinde, hem de 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans boyunca YGAS-US tedavisi alan grup örneğinde kemik iliği ve trabeküller düzenli görünümde olup herhangi bir patolojik değişiklik gözlenmemiştir. Trabeküler yapı ve içindeki kemik hücreleri ve kemik iliği normal şekilde izlenmiştir (Şekil 15, Şekil 16).

Kemikte trabeküler yapı tüm hayvanlarda normal bulundu. Kemik iliğinde patolojik bulgulara rastlanmadı. Yine dejeneratif bulgu olan kronik inflamasyon bulgularına rastlanmadı.



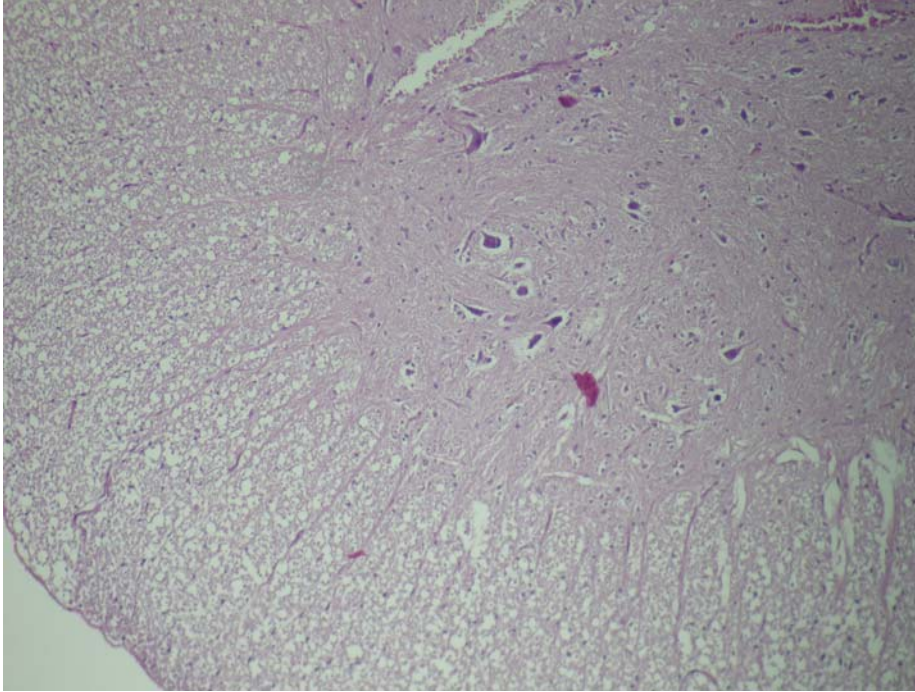
Şekil 15. Kontrol grubunda kemik dokusunun nekropsi örneği. Düzenli kemik trabekülleri ve düzenli yapıda kemik iliği dokusu izlenmektedir (H.E X400 büyütme).



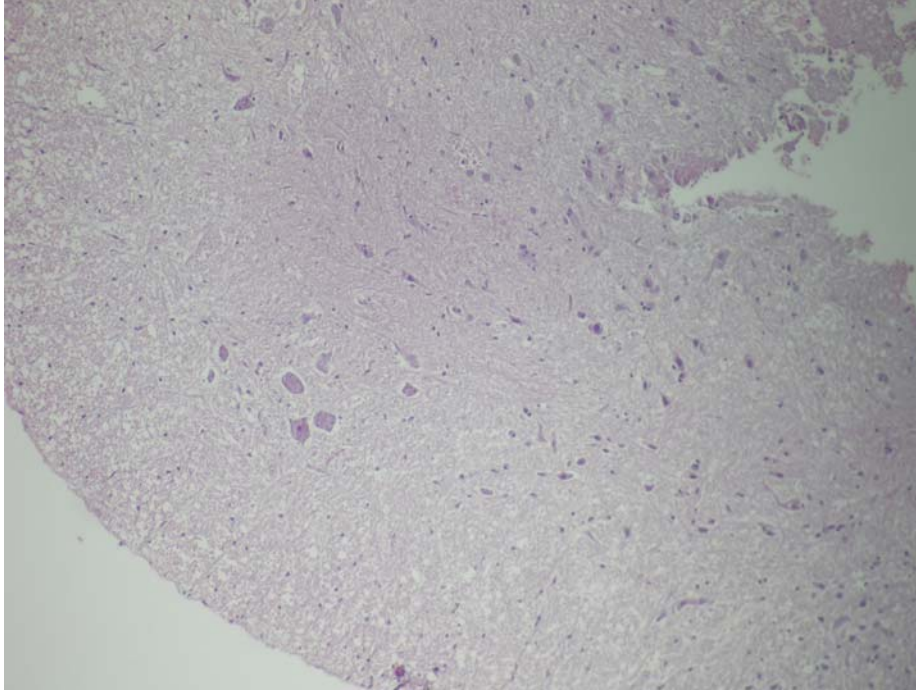
Şekil 16. 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans boyunca ultrason tedavisi verilen gruptan alınan kemik dokusu nekropsi örneğinde, herhangi bir patoloji gözlenmemektedir (H.E X400 büyütme).

Medulla spinalis incelemesinde de diğer üç doku gibi hem kontrol grubunda, hem de 3 seans boyunca 1,5 watt/cm² dozunda YGAS-US tedavisi verilen grupta patolojik değişikliğe rastlanmamıştır. Düzenli yapıda medulla spinalis kesitleri izlenmiştir. İçinde nöronal hücrelerin izlendiği kordun gri maddesi normal görünümünde izlenmiştir. Beyaz madde gri maddeyi düzgün bir şekilde çevrelemiş ve çıkan ve inen yolların aksonları düzenli olarak izlenmiştir (Şekil 17, Şekil 18).

Medulla spinalis açısından dejeneratif değişiklikler olan mikrogial hücre birikimi, lenfositik infiltrasyon ve nöronofaji hiç bir hayvanda gözlenmedi.



Şekil 17. Kontrol grubunda medulla spinalisin görünümü. Düzenli yapıda medulla spinalis kesitleri görülmektedir (H.E ile X200 büyütme).



Şekil 18. 1,5 watt/cm² dozunda 3 seans ultrason tedavisi verilen gruptan alınan hayvanın nekropsi örneği. Medulla spinaliste herhangi bir patolojik görünüm izlenmemektedir (H.E X200 büyütme).

V-TARTIŞMA

Bu çalışmada ultrasonun az bilinen ve modifiye bir formu olan “yüksek güçte ağrı sınırında” ultrason (YGAS-US) uygulamasının olası yan etkileri deneysel olarak araştırılmaya çalışılmıştır. Yüksek güçte ağrı sınırında ultrason modalitesi, ilk olarak 1983 yılında Travell ve Simons (17) tarafından Nielson ile kişisel iletişim (personal communication) aracılığıyla alıntılanmış ve bildirilmiştir; ancak 2000’li yılların başına kadar ultrasonun bu formuyla ilgili hiçbir deneysel ya da klinik çalışma yayınlanmamıştır. Travell ve Simons’un (17) klasik kitabında miyofasiyal aktif tetik nokta tedavisinde YGAS-US uygulaması şu şekilde tarif edilmiştir: bu teknikte ultrason başlığı sabit olarak tutulmakta ve güç yavaş yavaş hastanın şiddetli ağrı duyduğu seviyeye kadar çıkarılmakta, daha sonra bu gücün yarı yoğunluğuna indirilmektedir. Bu uygulamayı izleyen 2-3 dakika içinde ultrasonun gücü (watt) hastayla sürekli konuşarak yine ağrı sınırına kadar yavaş yavaş yükseltilmekte ve tekrar yarıya indirilmektedir. Bu uygulama tetik noktadaki hassasiyet kaybolduğunda ya da belirgin olarak azaldığında sonlandırılır.

Ultrasonun bu modifiye biçimiyle yapılan ilk klinik çalışma Majlesi ve Ünalın tarafından 2004 yılında miyofasiyal ağrıda aktif tetik nokta üzerinde gerçekleştirilmiştir (18). Bu çalışmada, üst trapezius kasında aktif tetik noktası olan hastalarda yüksek güçte, ağrı sınırında statik ultrason tekniğiyle konvansiyonel ultrason tekniğinin etkileri karşılaştırılmıştır. Ağrı ve aktif servikal lateral fleksiyon açıklığı sonuç ölçümleri olarak kullanılmış ve çalışma sonunda yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniğinin konvansiyonel ultrasondan daha etkili olduğu ve tedavi süresini (seans sayısı) belirgin bir biçimde azalttığı bildirilmiştir. Yazarlar bu çalışmada iki grupta da herhangi bir yan etki ile karşılaşmamışlar ve YGAS-US tekniğinin miyofasiyal ağrı sendromu aktif tetik nokta tedavisinde non-invaziv ve güvenilir bir tedavi biçimi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine bu çalışmada YGAS-US’nin eğitim ve deneyim gerektiren bir teknik olduğu belirtilmiştir. Ünalın ve ark. başka bir çalışmada yine aktif tetik nokta tedavisinde lokal anestetik enjeksiyonuyla yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tedavisini karşılaştırmışlar ve iki yöntemin de eşit derecede etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada lokal enjeksiyon hastalara

bir kez yapılmış, ortalama ultrason seans sayısı ise 1.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada her iki hasta grubunda bir aylık takiplerde ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Yazarlar yüksek güçte ağrı sınırında US tedavisinin invaziv olmayan güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu ve aktif tetik nokta tedavisinde lokal enjeksiyon uygulamasına uygun bir alternatif olduğunu öne sürmüşlerdir (19). Sözü edilen bu iki çalışmada da yazarlar, statik ultrasonun uygulanacağı tetik noktaların seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ve bu uygulamanın kemik çıkıntılar, ve nöral yapılara yakın bölgelere (omurilik ve çevresindeki paraspinal kaslar, periferik sinirlerin yüzeysel geçtiği bölgeler) uygulanmasının zararlı olabileceği görüşünü savunmuşlardır. Ancak bu olası zararlı etkilere ilişkin herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Literatürdeki bu bilgi eksikliği bizim çalışmamızın hipotezinin temelini oluşturmuştur.

Biz bu çalışmamızda, yüksek güçte ağrı sınırında statik ultrason uygulamasının deney hayvanlarında, kemik çıkıntı, omuriliğe yakın bölgeler ve periferik sinirlerin yüzeysel geçtiği bölgelerde herhangi olumsuz bir etkiye neden olup olmayacağını araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda yan etki açısından kritik vücut bölgeleri olarak yukarıda sözü edilen bölgeleri seçmemizin nedeni YGAS-US ile ilgili yayınlanmış klinik çalışmaların tümünün miyofasiyal ağrı sendromu tedavisine yönelik olmasından kaynaklanmıştır. Hipotezimiz, bu ultrason uygulamasının sözü edilen kritik vücut bölgelerinde aksonal dejenerasyon, inflamasyon, nekroz, lenfositik infiltrasyon, yanık ve benzeri yan etkilere neden olabileceğinden oluşmaktaydı. Çalışmamızın sonucunda, farklı güç ve seanslarda uygulanan statik ultrason ile plasebo ultrason uygulanan tüm gruplardaki hiçbir hayvanda patolojik bir nekropsi bulgusuna rastlayamadık. Bazı çalışmalarda ultrasonun belirgin ısı artışına neden olmadan bile hücre ölümüne neden olabileceği öne sürülmüştür (143). Ultrason bu özelliği nedeniyle son yıllarda çeşitli kanser türlerinde tercih edilen bir tedavi durumuna gelmiştir (144-146). Bir başka çalışmada ise hidroksil radikallerinin ultrasona bağlı oluşan lipid peroksidasyonunu arttırdığı öne sürülmüştür (147). Sözü geçen lipid peroksidasyon ürünlerinin toksik etkileri olduğu bildirilmiştir (148-150). Chetverikova ve ark. tedavi edici ultrasonun, kreatin kinazın dimerik ve tetramerik formunun aktivitesini azalttığını göstermişlerdir. Yazarlar bu çalışmadan ultrasonun

enzimatik aktiviteyi doğrudan etkilemediği sonucunu çıkarmışlardır (74). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre de, kullandığımız ultrason tekniğinin hiçbir grupta kreatin kinaz enzimi ile ilgili bir değişikliğe neden olmadığı gözlemlenmiştir. Tedavi edici ultrasona yönelik yukarıda sözü edilen bu yan etkiler direkt olarak bizim çalışmamızla ilgili gözükmemekle birlikte bu bilgiler hipotezimiz oluşturulurken göz önünde bulundurulmuştur.

Bizim çalışmamız yüksek güçte ağrı sınırında ultrasonun olası yan etkilerini araştırmak üzere planlanmıştır. Ancak sıçanlarda ağrı eşiğinin belirlenmesinin teknik olarak çok zor olması ve etik olarak uygulama sırasında hayvanların hafif eter anestezi altında olmaları gerekliliği nedeniyle ağrı eşiği ölçülememiştir. Dolayısıyla her ne kadar yöntemi uygularken Travell ve Simons'un bildirdiği prensiplere tamamen bağlı kalmış olmakla birlikte çalışmamızda kullandığımız bu ultrason tekniğini yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniği olarak isimlendirmek doğru değildir. Biz bu çalışmamızda hayvanlarda ağrı sınırını ölçemediğimizden, ağrı sınırı olabilecek değişik ultrason güçlerini ($0,5 \text{ watt/cm}^2$, 1 watt/cm^2 , $1,5 \text{ watt/cm}^2$) önceden belirleyerek deneyimizi gerçekleştirdik. Seans sayılarını da miyofasiyal ağrı sendromu tedavisinde bu teknik kullanılarak daha önce yapılmış çalışmaları temel alarak belirledik. Ağrı sınır eşiği dışında tekniğin diğer ayrıntıları daha önce bildirilen bilgilere (17) tamamen uyarak uygulanmıştır.

Ultrason ile ilgili bilimsel literatür incelendiğinde, in vitro ve/veya in vivo, deneysel ve/veya klinik çok sayıda yayınlanmış çalışma olduğu görülmektedir (4). Ancak bu denli çok sayıda çalışmaya karşın US'nin olumlu ya da olumsuz etkileri konusunda net bir fikir edinmek henüz olanaksız görünmektedir. Bunun başlıca nedenleri ultrasonla ilgili çalışmaların büyük oranda in vitro çalışmalar olması, in vitro çalışmalarda elde edilen sonuçların in vivo ortamda da gerçekleştiğine ilişkin literatürde çok az kanıt bulunmasıdır (4). Canlı bir organizmada ultrasonun moleküler düzeydeki etkilerinin değerlendirilmesi oldukça zordur. Ultrasonun olası olumlu ya da olumsuz etkileri canlı organizmalardaki homeostaz ve diğer bazı düzenleyici mekanizmalarla etkileşim halindedir. Örneğin, in vitro ultrason uygulaması sonrasında hücre ölümü saptandığı halde dokularda belirgin bir hasar tespit edilememiştir. Ultrasonla ilgili literatür ayrıntılı bir biçimde incelendiğinde

hem in vitro hem in vivo çalışma sonuçlarının çok çelişkili olduğu gözlenmektedir. Bu çelişkinin bir başka nedeni de çalışmalarda çok farklı yöntemlerin, farklı ultrason formlarının ve yine değişik güç ve frekansların kullanılmış olmasıdır. Dolayısıyla ultrasonun olası yararlı ya da zararlı etkilerinin incelenmesi için daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Bizim çalışmamızda kullandığımız ultrason tekniği de şimdiye kadar yayınlanan çalışmalarda kullanılan ultrason formlarından tamamen farklı olan ve üzerinde ilk kez deneysel çalışma yapılmış olan bir ultrason uygulamasıdır. Dolayısıyla çalışma sonuçlarımız her ne kadar ultrasonla ilgili literatüre bir katkıda bulunsada, bulgular genel olarak ultrason uygulamasının oluşturabileceği yan etkiler açısından genelleştirilmemelidir.

Yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniği 1980'li yıllardan beri bilinen bir fizik tedavi ajanı olmakla birlikte fiziksel tıp pratiğinde çok az kullanılan bir yöntemdir. Bunun yanı sıra teknikle ilgili günümüze dek sadece son yıllarda yapılmış olan 3 klinik çalışma mevcuttur (18,19,141). Bu çalışmaların tümü trapeziyus kasında oluşmuş miyofasiyal ağrı sendromu tedavisi ile ilgilidir. Teknikle ilgili bilimsel çalışma sayısının çok kısıtlı olması nedeniyle etki mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. Sözü edilen bu 3 klinik çalışmada bu uygulamaya yönelik ciddi bir yan etki bildirilmemiştir, ancak bu bilgiler de tekniğin olası olumsuz etkilerini ortaya koymak açısından yetersizdir. Çünkü hepsinde uygulama bölgesi olarak trapeziyus kası seçilmiştir. Miyofasiyal ağrı sendromu tüm çizgili kasları tutabilen bir hastalıktır. Bu kasların bazıları omurilik veya periferik sinir gibi nöral yapıların üzerinde onlara çok yakın seyreden veya kemik çıkıntıların hemen üzerinde bulunan yüzeysel kaslardır. Bizim çalışmamızda bu teknik ağrı sınırı eşiğinin saptanamaması gibi yöntem eksikliği göz önünde bulundurulmak şartıyla miyofasiyal ağrı sendromu tedavisinde kullanıldığı şekliyle uygulanmıştır. Her ne kadar Majlesi ve Ünalın bu tekniğin uygulanacağı tetik noktaların seçiminde dikkatli olunması gerektiğini ve bu uygulamanın nöral yapılara yakın bölgelere ve kemik çıkıntılar üzerine uygulanmasının sakıncalı olabileceği görüşünü savunmuşlarsa da literatürde bu savı destekleyen herhangi bir bilimsel kanıt yoktur. Bizim çalışmamızda bu savın doğruluğu, sözü edilen bazı yöntem kısıtlılıklarına karşın araştırılmış ve sonuç olarak

deneysel çalışmaya alınan hiçbir sıçanda belirgin bir patolojik nekropsi bulgusuna rastlanmamıştır. Ancak ultrasonla ilgili yapılan sayısız bilimsel çalışmada son derece farklı ve çelişkili sonuçların bildirilmiş olması, yöntemimizin deneysel olarak ilk defa kullanılan bir yöntem olması, yöntemi deneysel olarak kullanırken karşılaştığımız teknik zorluklar ve hepsinden öte bu çalışmanın sadece deneysel bir çalışma olması gibi nedenlere dayanarak sonuçlarımızın genelleştirilmemesi ve insanlar açısından şimdilik geçerli olamayacağı görüşündeyiz.

VI-ÖZET

Ultrason (US) tıpta görüntüleme yöntemi ve farklı doz ve şekillerde tedavi amaçlı olarak kullanılan bir fiziksel ajanıdır. Mekanik bir enerji şeklidir. Yüksek güçte ağrı sınırında ultrason (YGAS-US), ultrasonun modifiye bir şeklidir. İlk defa Travell ve Simons tarafından bildirilmiştir. Bu tekniğin aktif tetik nokta tedavisindeki uygulanma şeklinde ultrason başlığı sabit olarak tutulmakta ve güç yavaş yavaş hastanın şiddetli ağrı duyduğu seviyeye kadar çıkarılmakta, daha sonra bu gücün yarı yoğunluğuna indirilmektedir. Bu uygulamayı izleyen 2-3 dakika içinde ultrasonun gücü (watt) hastayla sürekli konuşarak yine ağrı sınırına kadar yavaş yavaş yükseltilmekte ve tekrar yarıya indirilmektedir. Bu uygulama tetik noktadaki hassasiyet kaybolduğunda ya da belirgin olarak azaldığında sonlandırılır. Ultrasonun bu şekli ile ilgili çok az klinik çalışma mevcuttur. Tetik nokta üzerinde yapılan çalışmalarda, konvansiyonel ultrason tedavisine göre daha üstün, enjeksiyon tedavisi ile eşit etkinlikte olduğu bildirilmiştir. Ultrasonun dokular üzerinde doku hasarı oluşturmasıyla ilgili klasik kitaplarda birçok kontrendikasyon tanımlanmaktadır. Buna göre YGAS-US'nin dokularda herhangi bir patolojik değişiklik oluşturup oluşturmayacağını araştırmak için hayvanlar üzerinde bu teknik uygulanarak olası histopatolojik değişiklikleri gözlemlemeyi amaçladık.

Araştırma için 24 adet Wistar-albino türünde deney sıçanı üzerinde kemik çıkıntı, omuriliğe komşu bölgeler, periferik sinirin yüzeysel geçtiği bölgeler ve kas üzerine YGAS-US uygulaması yapıldı. Ancak sıçanlarda ağrı eşiğinin belirlenmesinin teknik olarak çok zor olması ve etik olarak uygulama sırasında hayvanların hafif eter anestezi altında olmaları gerekliliği nedeniyle ağrı eşiği ölçülemedi. Dolayısıyla her ne kadar yöntemi uygularken Travell ve Simons'un bildirdiği prensiplere tamamen bağlı kalınmış olmakla birlikte çalışmamızda kullandığımız bu ultrason tekniğini yüksek güçte ağrı sınırında ultrason tekniği olarak isimlendirmek doğru değildir. Biz bu çalışmamızda hayvanlarda ağrı sınırını ölçemediğimizden, ağrı sınırı olabilecek değişik ultrason güçlerini (0,5 watt/cm², 1 watt/cm², 1,5 watt/cm²) önceden belirleyerek deneyimizi gerçekleştirdik. Gruplar 8'er hayvandan oluşturuldu. Eter anestezi altında birinci gruba 1 seans (plasebo, 0,5

watt/cm², 1 watt/cm², 1,5 watt/cm²) ikinci gruba 2 seans (plasebo, 0,5 watt/cm², 1 watt/cm², 1,5 watt/cm²), üçüncü gruba 3 seans (plasebo, 0,5 watt/cm², 1 watt/cm², 1,5 watt/cm²) YGAS-US uygulaması yapıldı. Her hayvana kemik omurga torakal 6 - torakal 12 arasına ve gastroknemiyus ve burada siyatik sinirin yüzeyselleştiği bölge üzerine US uygulandı. Hayvanlar intrakardiyak yolla kan alınması yoluyla sakrifiye edilip nekropsi materyalleri alındı. Yüzde 10'luk formaldehit ile fikse edilen preparatlar rutin formalin takibine alındı. Parafin blok haline getirilerek, bloklanarak 5 µm boyutunda kesit alındı. Rutin hematoksil-eosin boyamayla incelendi.

Patolojik inceleme sonrasında gruplar arasında aksonal dejenerasyon, hücre ölümü, inflamasyon, nekroz, lenfositik infiltrasyon, yanık ve benzeri yan etkiler izlenmedi. Normal yapıda kemik, omurilik, periferik sinir ve kas histolojik dokusu gözlemlendi. Kreatin kinaz enzimi yükselmesi açısından da anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak; bu deneysel çalışmaya alınan hiç bir sıçanda belirgin bir patolojik nekropsi bulgusuna rastlanmamıştır. Ancak ultrasonla ilgili yapılan sayısız bilimsel çalışmada son derece farklı ve çelişkili sonuçların bildirilmiş olması, yöntemimizin deneysel olarak ilk defa kullanılan bir yöntem olması, yöntemi deneysel olarak kullanırken karşılaştığımız teknik zorluklar ve hepsinden öte bu çalışmanın sadece deneysel bir çalışma olması gibi nedenlere dayanarak sonuçlarımızın genelleştirilmemesi ve insanlar açısından şimdilik geçerli olamayacağı görüşündeyiz.

VII-SUMMARY

Ultrasound is a well known and widely used physical agent both for diagnostic and therapeutic purposes. It is simply a form of mechanical energy. High power pain threshold ultrasound (HPPT-US) is one of the modified forms of therapeutic ultrasound. Little is known about high-power, pain-threshold ultrasound technique, which was cited by Travell and Simons in a personal communication with Nielson in 1983. In this technique, the power of ultrasound is first increased to the threshold pain level and then reduced to one-half of that intensity. Over the next 2 to 3 minutes, the intensity is gradually increased with frequent queries as to patient sensations, until the intensity has been increased to, but not beyond the original pain threshold level.

In the physical therapy literature survey, few studies about this modified and unique form of US can be found. This technique has been reported to be superior than conventional US and also was found to be equally effective as local injection in the treatment of trigger points.

In classical textbooks, US has been reported to have many disastrous effects on tissues and also has many contraindications. Based on these reports, we conducted an experimental study to investigate the possible side effects of HPPT-US, histopathologically on rats.

In the present study, 24 Wistar-albino rats were included, and possible side effects of HPPT-US technique were tried to be investigated on critical anatomical regions such as spinal cord, paraspinal muscles, or for muscles adjacent to nerve and bone structures and nerves running superficially. But actually we could not perform the experiment ideally, due to technical difficulties and ethical issues which discouraged us to identify the pain threshold in rats. As the ethical issues directed us to conduct our study in a condition which the animals should have been under light ether anesthesia, we could not have been able to identify the pain threshold. Consequently, although we tried to use the same technique which was described in Travell and Simons textbook, it is not wise to designate our US technique as “ high

power pain threshold US". So we preferred to call our technique as static US in the present study.

As we could not identify the pain threshold of animals in our study, we decided to estimate their pain threshold by using different watts and sessions such as 0.5 watt/cm², 1 watt/cm², 1.5 watt/cm² and/or 1–2 sessions. Also we added a sham US–placebo group. The animals were divided into 3 groups all containing 8 rats. Under ether anesthesia, the first group of animals were given static US for 1 session of placebo, 0.5 watt/cm², 1 watt/cm², 1.5 watt/cm²; the second group was given 2 sessions of placebo, 0.5 watt/cm², 1 watt/cm², 1.5 watt/cm², and the third group was given placebo, 0.5 watt/cm², 1 watt/cm², 1.5 watt/cm².

Static US was applied on the critical anatomical regions such as paraspinal muscles (vicinity of spinal cord), on muscles adjacent to nerve and bone structures and nerves running superficially. After the sessions completed, the animals were sacrificed and necropsy materials were prepared using the standard procedures. The necropsy materials were fixed in 10% formalin and after paraffin blocks, were stained with hematoxiline and eosine.

The pathological investigation revealed no significant difference between all the groups regarding axonal degeneration, apoptosis, inflammation, necrosis, lenphocytic infiltration among others. Also there was no significant difference in creatinin kinase levels among all the groups.

In conclusion, our hypothesis was not confirmed in this experimental study. We did not observe any pathological necropsy findings in none of the study groups. But, we beleive that our findings should not be generalized and most importantly shoul not be considered in the routine practice of HPPT-US application for those reasons:

- Our experimental method was unique and this study is the first study using this method.
- We could not perform the experiment ideally, due to technical difficulties and ethical issues which discouraged us to identify the pain threshold in rats.
- This was an experimental study.

VIII-KAYNAKLAR

1. Speed CA. Therapeutic ultrasound in soft tissue lesions. Rheumatology 2001;40:1331-1336.
2. Karamahmetoğlu ŞS. Derin Isıtıcılar (Diyatermiler). In: Sarı H, Tüzün Ş, Akgün K, eds. Hareket Sistemi Hastalıklarında Fiziksel Tıp Yöntemleri, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002:51-63.
3. Dyson M. Mechanisms involved in therapeutic ultrasound. Physiotherapy 1987;73:116-120.
4. Baker KG, Robertson VJ, Duck FA. A review of therapeutic ultrasound: Biophysical effects. Physical Therapy 2001 Jul;81(7):1351-1358.
5. Kitchen SS, Partridge CJ. A review of therapeutic ultrasound, part 1: background and physiological effects. Physiotherapy 1990;76:593-595.
6. ter Haar G. Therapeutic ultrasound. Eur J Ultrasound. 1999;9:3-9.
7. Kalyon TA. Ultrason. In: Tuna N ed. Elektroterapi, Nobel Tıp Kitabevleri, 2. baskı, İstanbul 2001;129-140.
8. Çetinyalçın İ. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon. İ.Ü. C.T.F Yayınları 1970;173-188.
9. Forster A, Palastanga N. Clayton's Electrotherapy. Ballier Tindall, eighth edition, 1981:143-154.
10. Kırdı N. Elektroterapi Ders Notları. FTR Yüksek Okulu, Hacettepe, Ankara, 1995;1-12.
11. Watkins AL. A Manual of Electrotherapy. Third Edition. Lea &Febiger, Philadelphia 1972;234-244.
12. Sirbely JS. Ultrasound in the management of osteoarthritis: Part 1: a review of current literature. J Can Chiropr Assoc 2008; 52(1):30-37.
13. Hartley A. Therapeutic Ultrasound. 2nd ed. Etobicoke, Ontario, Canada: Anne Hartley Agency; 1993.
14. Rosenbaum LS, Lord D, Danoff J et al. Effects of continuous therapeutic ultrasound on growth and metastasis of subcutaneous murine tumors. Phys Ther 1995;75:3-13.

15. Tuncer T. Elektroterapi. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 1. Editörler Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000;771-789.
16. Weber DC, Brown AW. Physical agent modalities. In Physical Medicine and Rehabilitation. Braddom ed. 1996;449-463.
17. Travell JG, Simons DG. Myofascial pain and dysfunction. The trigger point manual. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992.
18. Majlesi J, Unalan H. High power pain threshold ultrasound technique in the treatment of active myofascial trigger points: A randomized, double-blind, case control study. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:833-836.
19. Unalan H, Majlesi J, Aydın FY, Palamar D, Eryavuz M. High-power pain threshold ultrasound therapy is as effective as local anesthetic injection in the treatment of active myofascial trigger points. Eur J Pain 10 (Suppl 1) (2006),S216.
20. Christakis A, Damianou, Narendra T et al. Dependence of ultrasonic attenuation and absorption in dog soft tissues on temperature and thermal dose. The Journal of the Acoustical Society of America 1997 Jul;102(1): 628-634.
21. ter Haar C. Basic physics of therapeutic ultrasound. Physiotherapy 1987;73:110-113.
22. Gann N. Ultrasound: current concepts. Clin Manage 1991;11:64-69.
23. Ziskin M, McDiarmid T, Michlovitz S. Therapeutic Ultrasound: In: Michlovitz S, ed. Thermal agent in rehabilitation. Philadelphia: F. A. Davis, 1990;134-150.
24. Williams AR. Production and transmission of ultrasound. Physiotherapy 1987;73:113-116.
25. McDiarmid T, Burns PN. Clinical applications of therapeutic ultrasound. Physiotherapy 1987;73:155.
26. Williams AR. Ultrasound. Biological Effects and Potential Hazards. London, England: Academic Pres; 1983.
27. Robertson VJ, Ward AR. Dangers in extrapolating in vitro uses of therapeutic ultrasound (letter). Phys Ther 1996;76:78-79.
28. Watson JD, Gilman M, Witkowki J, Zoller M. Recombinant DNA. New York, NY: Scientific American Books; 1992.

29. Vander A, Sherman J, Luciano D. Human Physiology: The Mechanism of Body Function. Boston, Mass: WCB McGraw-Hill; 1998.
30. Harvey W, Dyson M, Pond J, et al. Metabolic changes induced by ultrasound in fibroblasts in vitro. In: Kazner E, de Vlieger M, Muller HR, McCready VR, eds. Proceedings of the Second European Congress on Ultrasonics in Medicine. Amsterdam, the Netherlands: Excerpta Medica 1975:10–21.
31. Ramirez A, Schwane JA, McFarland C, Starcher B. The effect of ultrasound on collagen synthesis and fibroblast proliferation in vitro. Med Sci Sport Exerc 1997;29:326–332.
32. Fahnestock M, Rimer VG, Yamawaki PR, Edmonds PD. Effects of ultrasound exposure in vitro on neuroblastoma cell membranes. Ultrasound Med Biol 1989;15:133–144.
33. World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology. Conclusions and recommendations on thermal and non-thermal mechanisms for biological effects of ultrasound. WFUMB News. 1997;4:2-4.
34. Sasaki H, Pollard RB, Schmitt D, Suzuki F. Transforming growth factor beta in the regulation of the immune response. Clin Immunol Immunopathol 1992;65:1–9.
35. Hogg N, Landis RC. Adhesion molecules in cell interactions. Curr Opin Immunol 1993;5:383–390.
36. Pardi R, Inverardi L, Bender JR. Regulatory mechanisms in leucocyte adhesion: flexible receptors for sophisticated travelers. Immunol Today 1992;13:224–230.
37. Chokshi SK, Rongione AJ, Freeman I, Gal D, Gunwald AM, Alliger W. Ultrasonic energy produces endothelium dependent vasomotor-relaxation in vitro [abstract]. Circulation 1989;80(suppl II):565.
38. Fischell TA, Abbas MA, Grant GW, Siegel RJ. Ultrasonic energy: effects on vascular function and integrity. Circulation 1991;84:1783–1795.
39. Maxwell L, Collecutt T, Gledhill M, Sharma S, Edgar S, Gavin JB. The augmentation of leucocytes adhesion to endothelium by therapeutic ultrasound. Ultrasound Med Biol 1994;20:383–390.

40. Steffen W, Cumberland D, Gaines P, et al. Catheter-delivered high intensity, low frequency ultrasound induces vasodilation in vivo. *Eur Heart J* 1994;15:369–376.
41. Burnett G, Kennedy EP. The enzymatic phosphorylation of proteins. *J. Biol. Chem* 1954;211:969–980.
42. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokines. *Cell* 1994; 76:241–251.
43. Sporn MB, Roberts AB, Wakefield LM, Assoian RK. Transforming growth factor-beta: biological function and chemical structure. *Science*. 1986;233:532–534.
44. Anderson DW, Barrett JT. Depression of phagocytosis by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1981;7:267–273.
45. Doan N, Reher P, Meghji S, Harris M. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts and monocytes. *J Oral Maxillofac Surg*. 1999;57:409–419.
46. Hogan RD, Franklin TD, Fry FJ, Avery KA, Burke KM. The effect of ultrasound on microvascular hemodynamics in skeletal muscle: effect on arterioles. *Ultrasound Med Biol*. 1982;8:45–55.
47. Dyson M, Luke DA. Induction of mast cell degranulation in skin by ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1986;33:194–201.
48. Johns LD, Colloton PA, Neuenfeldt J. Effects of therapeutic ultrasound on T cell proliferation and IL-2 production [abstract]. *J Athl Train* 1999;34(suppl):S24.
49. Mortimer AJ, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts. *Ultrasound Med Biol*. 1988;14:499–506.
50. Reher P, Doan N, Bradnock B, Meghji S, Harris M. Effect of ultrasound on the production of IL-8, basic FGF and VEGF. *Cytokine*. 1999;11:416–423.
51. Vivino AA, Boraker DK, Miller D, Nyborg W. Stable cavitation at low ultrasonic intensities induces cell death and inhibits 3H-TdR incorporation by Con-A-stimulated murine lymphocytes in vitro. *Ultrasound Med Biol* 1985;11:751–759.
52. Young SR, Dyson M. The effect of therapeutic ultrasound on angiogenesis. *Ultrasound Med Biol* 1989;16:261–269.

53. Young SR, Dyson M. Macrophage responsiveness to therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:809–816.
54. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen E. Characterization of ultrasound-potentiated fibrolysis in vitro. *Blood* 1993;81:2636–2643.
55. Francis CW, Onundarson PT, Carstensen EL, et al. Enhancement of fibinolysis in vitro by ultrasound. *J Clin Invest* 1992;90:2063–2068.
56. Harpaz D, Chen X, Francis CW, Marder VJ, Metzger RS. Ultrasound enhancement of thrombolysis and reperfusion in vitro. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1507–1511.
57. Higazi AA, Katz I, Mayer M, Weiss AT. The effect of ultrasonic irradiation and temperature on fibrinolytic activity in vitro. *Thromb Res* 1993;69:251–253.
58. Kornowski R, Meltzer RS, Chernine A, Vered Z, Battler A. Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. *Circulation* 1994;89:339–344.
59. Kudo S. Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J* 1989;104:1005–1012.
60. Lauer CG, Burge R, Tang DB, Bass BG, Gomez ER, Alving BM. Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation* 1992;86:1257–1264.
61. Luo H, Steffen W, Cercek B, Arunasalam S, Maurer G, Siegel RJ. Enhancement of thrombolysis by external ultrasound. *Am Heart J* 1993;125:1564–1569.
62. Nilsson AM, Odselius R, Roijer A, Olsson SB. Pro- and antifibrinolytic effects of ultrasound on streptokinase-induced thrombolysis. *Ultrasound Med Biol* 1995;21:833–840.
63. Olsson SB, Johansson B, Nilsson AM, Olsson C, Roijer A. Enhancement of thrombolysis by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994;20:375–382.
64. Reher P, Elbeshir NL, Harvey W, Meghji S, Harris M. The stimulation of bone formation in vitro by therapeutic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1251–1258.
65. Gaul GB. Ultrasound thrombolysis. *Thromb Haemost* 1999;82(suppl 1):157–179.

66. Tachibana K, Tachibana S. Prototype therapeutic ultrasound emitting catheter for accelerating thrombolysis. *J Ultrasound Med* 1997;16:529–535.
67. Johns LD. Nonthermal effects of therapeutic ultrasound: The frequency resonance hypothesis. *Journal of Athletic Training* 2002;37(3):293–299.
68. Unger EC, McCreery TP, Sweitzer RH. Ultrasound enhances gene expression of liposomal transfection. *Invest Radiol* 1997;32:723–727.
69. Zur O, Shneyour Y, Dan U, Chemke J, Shneyour A, Shalev E. A possible effect of ultrasound on RNA synthesis in cultured amniocytes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:243–245.
70. Karin M, Smeal T. Control of transcription factors by signal transduction pathways: the beginning of the end. *Trends Biochem Sci* 1992;17:418–422.
71. Stabel S, Parker PJ. Protein kinase C. *Pharmacol Ther* 1991;51:71–95.
72. Shirakawa F, Mizel SB. In vitro activation and nuclear translocation of NF-kappa B catalyzed by cyclic AMP-dependent protein kinase and protein kinase C. *Mol Cell Biol* 1989;9:2424–2430.
73. Nyborg WL. Ultrasonic microstreaming and related phenomena. *Br J Cancer Suppl* 1982;45:156–160.
74. Chetverikova EP, Pashovkin TN, Rosanova NA, Sarvazyan AP, Williams AR. Interaction of therapeutic ultrasound with purified enzymes in vitro. *Ultrasonics* 1985;23:183–188.
75. Sarvazyan AP. Acoustic properties of tissues relevant to therapeutic applications. *Br J Cancer Suppl* 1982;45:52–54.
76. Coleman AJ, Choi MJ, Saunders JE. Detection of acoustic emission from cavitation in tissue during clinical extracorporeal lithotripsy. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:1079–1087.
77. Duck FA. Radiation pressure and streaming. In: Duck FA, Baker AC, Starrit E, eds. *Ultrasound in Medicine*. Bristol, United Kingdom: Institute of Physics Publishing; 1998:39–56.
78. ter Haar G. Biological effects of ultrasound in clinical applications. In: Suslick KS, ed. *Ultrasound: Its Chemical, Physical, and Biological Effects*. New York, NY: VCH Publishers Inc; 1988:305–320.

79. Low J, Reed A. *Electrotherapy Explained: Principles and Practice*. Oxford, England: Butterworth Heinemann; 1994.
80. ter Haar G, Daniels S. Evidence for ultrasonically induced cavitation in vivo. *Phys Med Biol* 1981;26:1145–1149.
81. ter Haar G, Daniels S, Eastaugh KC, Hill CR. Ultrasonically induced cavitation in vivo. *Br J Cancer* 1982;45(suppl V):151–155.
82. Dyson M. Non-thermal cellular effects of ultrasound. *Br J Cancer* 1982;45(suppl V):165–171.
83. Maxwell L. Therapeutic ultrasound: its effects on the cellular and molecular mechanisms of inflammation and repair. *Physiotherapy* 1992;78:421–426.
84. Edmonds PD, Sancier KM. Evidence for free radical production by ultrasonic cavitation in biological media. *Ultrasound Med Biol* 1983;9:635–639.
85. Dyson M, Franks C, Suckling J. Stimulation of healing of varicose ulcers by ultrasound. *Ultrasonics* 1976;14:232–236.
86. Rubin MJ, Etchison MR, Condra KA, et al. Acute effects of ultrasound on skeletal muscle oxygen tension, blood flow, and capillary density. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:271–277.
87. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353–364.
88. Byl NN, McKenzie AL, West JM, et al. Low-dose ultrasound effects on wound healing: a controlled study with Yucatan pigs. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73:656–664.
89. Turner SM, Powell EZ, Ng CS. The effect of ultrasound on the healing of repaired cockerel tendon: is collagen cross-linkage a factor? *J Hand Surg* 1989;14:428–433.
90. Fyfe MC, Bullock MI. Therapeutic ultrasound: some historical background and development in knowledge of its effect on healing. *Australian Journal of Physiotherapy* 1985;31:220–224.
91. Draper DO, Sunderland S, Kirkendall DT, et al. A comparison of temperature rise in human calf muscle following applications of underwater and topical gel ultrasound. *J Orthop Sports Phys Ther* 1993;17:247–251.

92. Lehmann JF, de Lateur BJ. Therapeutic heat. In: Lehmann JF, ed. *Therapeutic Heat and Cold*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1990:417–581.
93. ter Haar G, Hopewell JW. Ultrasonic heating of mammalian tissues in vivo. *Br J Cancer* 1982;45(suppl V):65–67.
94. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1996.
95. Johnson JM, Brengelmann GL, Rowell LB. Interactions between local and reflex influences on human forearm skin blood flow. *J Appl Physiol* 1976;41:826–831.
96. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress*. New York, NY: Oxford University Press; 1986.
97. Wyper DJ, McNiven DR. Effects of some physiotherapeutic agents on skeletal muscle blood flow. *Physiotherapy* 1976;62:83–85.
98. Robinson SE, Buono MJ. Effect of continuous-wave ultrasound on blood flow in skeletal muscle. *Phys Ther* 1995;75:145–150.
99. Paul WC, Imig CJ. Temperature and blood flow studies after ultrasonic irradiation. *Am J Phys Med* 1955;34:370–375.
100. Herrick JF, Krusen FH. Certain physiologic and pathologic effects of microwaves. *Elec Eng* 1953;72:239–244.
101. Reed B, Ashikaga T. The effects of heating with ultrasound on knee joint displacement. *J Orthop Sports Phys Ther* 1997;26:131–137.
102. Lehmann JF, Masock AJ, Warren CG, Koblanski JN. Effect of therapeutic temperatures on tendon extensibility. *Arch Phys Med Rehabil* 1970;51:481–487.
103. Rigby BJ. The effect of mechanical extension upon the thermal stability of collagen. *Biochim Biophys Acta* 1964;79:634–636.
104. Kanikkankan N, Kandimalla K, Lamba SS, Singh M. Structure-activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Curr Med Chem* 2000;7:593-608.
105. Bare AC, McAnawa MB, Pritchard AE, et al. Phonophoretic delivery of 10% hydrocortisone through the epidermis of humans as determined by serum cortisol concentrations. *Phys Ther* 1996;76:738-749.

106. Meidan VM, Walmsley AD, Docker MF, et al. Ultrasound-enhanced diffusion into coupling gel during phonophoresis of 5-fluorouracil. *Int J Pharmaceutics* 1999;185:205-213.
107. Gogstetter DS, Goldsmith LA. Treatment of cutaneous sarcoidosis using phonophoresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;50(5 Pt 1):767-769.
108. Vlak T. Comparative study of the efficacy of ultrasound and sonophoresis in the treatment of painful shoulder syndrome. *Reumatizam* 1999;46:5-11.
109. Klaiman MD, Shrader JA, Danoff JV, et al. Phonophoresis versus ultrasound in the treatment of common musculoskeletal conditions. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:1349-1355.
110. Loew M, Daecke W, Kusnierczak D, Rahmanzadeh M, Ewerbeck V. Shock-wave therapy is effective for chronic calcifying tendinitis of the shoulder. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:863-7.
111. Turna B, Nazlı O: Beden dışı şok dalga ile taş kırma (ESWL);Türk Üroloji Dergisi 2005;31(2);229-235.
112. Chaussy CG, Brendel W, Schmidt E. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *Lancet* 1980;2(8207):1265-1268.
113. Lingeman JE, Lifshitz, DA, Evan AP. Surgical management of Urinary Lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds.) *Campbell's Urology*. 8. Ed., Philadelphia, W.B. Saunders Comp, 2002;3361-3451.
114. Cason PL: Diagnostic ultrasound: Physical principles and equipment, *CRC Handbook of Medical Physics*, 1984;2:81.
115. Preminger GM: Shock wave physics. *Am. J. Kidney diseases* 1991;17(4):431-435.
116. Clayman RV, Long S, Marcus M. High energy shock waves in vitro effects. *Am J Kidney diseases* 1991;17:436-444.
117. Chow GK, Streem SB: Extracorporeal shock wave lithotripsy. Update on Technology *Urol Clin. North Am* 2000;27:315-322.
118. Gam AN, Johannsen F. Ultrasound therapy in musculoskeletal disorders: a meta-analysis. *Pair* 1995;63:85-91.

119. Beckerman H, Bouter LM, van der Heijden GJ, de Bie RA, Koes BW. Efficacy of physiotherapy for musculoskeletal disorders: what can we learn from research. *Br J Gen Pract* 1993;43:73-77.
120. Grenn S, Buchbinder R, Glaizer R, Forbes A. Systematic review of randomised controlled trials of interventions for painful shoulder: selection criteria, outcome assessment and efficacy. *Br Med J* 1998;316:354-60.
121. Van der Heijden GJMG, van der Windt DAWM, de Winter AF. Physiotherapy for patients with shoulder disorders: a systematic review of randomised controlled clinical trials. *Br Med J* 1997;315:25-30.
122. Berry H, Fernandes L, Bloom B et al. Clinical study comparing acupuncture, physiotherapy, injection and oral anti-inflammatory therapy in shoulder cuff lesion. *Curr Med Res Opin* 1980;7:121-126.
123. Downing DS, Weinstein A. Ultrasound therapy of subacromial bursitis. A double blind trial. *Phys Ther* 1986;66:194-199.
124. Nykanen M. Pulsed ultrasound treatment of the shoulder. A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Scand J Rehabil Med* 1995;27:105-8.
125. Puett DW, Griffin MR. Published trials of nonmedicinal and noninvasive therapies for hip and knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1994;121(2):133-140.
126. Philadelphia Panel. Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions for knee pain. *Phys Ther* 2001;81(10):1675-1700.
127. Kladny B. [Physical therapy of osteoarthritis]. *Z Rheumatol* 2005;64(7):448-455.
128. Ottawa Panel. Ottawa Panel Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Electrotherapy and Thermotherapy Interventions in the Management of Rheumatoid Arthritis in Adults. *Physical Therapy* 2004;84(11):1016-1043.
129. Be'langer A. Evidence-Based Guide to Therapeutic Physical Agents. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
130. Ministre des Approvisionnements et Services Canada. Principes d'Utilisation des Ultrasons, 1re Partie: Applications Me'dicales et Paramedicales. Ottawa, Ontario, Canada: Centre d'Édition du Gouvernement du Canada; 1989.

131. Crawford F, Snaith M. How effective is therapeutic ultrasound in the treatment of heel pain? *Ann Rheum Diseases* 1996;55:265-267.
132. Binder A, Hodge G, Greenwood A M, Hazleman B L, Page Thomas D. Is therapeutic ultrasound effective in treating soft tissue lesions? *BMJ* 1985;290:512-514.
133. Wilkin LD, Merrick MA, Kirby TE, Devor ST. Influence of therapeutic ultrasound on skeletal muscle regeneration following blunt contusion. *Int J Sports Med.* 2004;25:73-77.
134. Oztas O, Turan B, Bora I, Karakaya MK. Ultrasound therapy effect in carpal tunnel syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 199;79(12):1540–1544.
135. Al-Kurdi D, Bell-Syer SEM, Flemming K. Therapeutic ultrasound for venous leg ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD001180. DOI: 10.1002/14651858.CD001180.pub2.
136. Draper DO, Richard MD. Rate of Temperature Decay in Human Muscle Following 3 MHz Ultrasound: The Stretching Window Revealed. *J Athletic Training* 1995;30(4):304-307.
137. Heckman JD, Ryaby JP, McCabe JKilcoyne RF. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasive, low-intensity pulsed ultrasound. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:26-34.
138. Xavier CAM, Duarte LR: Stimulation of bone callus by ultrasound: clinical applications. *Reviews of Brazilian Orthopaedics* 1983;18:73-80.
139. Clarke GH, Stenner L. The use of therapeutic ultrasound. *Physiotherapy* 1976;62:185-190.
140. Pye SD, Milford C. The performance of ultrasound physiotherapy machines in Lothian region, Scotland 1992. *Ultrasound Med Biol* 1994;20:347-59.
141. Esenyel M, Çağlar N, Aldemir T. Treatment of myofascial pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:48-52.
142. Bayramiçli M. *Deneysel mikrocerrahi*. Argos yayınevi, İstanbul 2005.
143. Feril LB, Kondo T. Biological effects of low intensity ultrasound: The mechanism involved, and its implications on therapy and biosafety of ultrasound. *J Radiate Res* 2004;45(4):479-489.

144. Benkeser PJ, Frizzell LA, Holmes KR, Goss SA. A perfused perform, for ultrasound hyperthermia. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990;37:425-428.
145. Kondo T, Kano E. Enhancement of hyperthermic cell killing by non-thermal effeect of ultrasound. *Int J Radiat Biol* 1987;51:157-166.
146. Feril LB, Kondo T, Zhao QL, Ogawa R. Enhancement of hyperthermia-induced apoptosis by non-thermal effects of ultrasound. *Cancer Lett* 2002;178:63-70.
147. Jana AK, Agarwal S, Chatterjee SN. Membrane lipid peroxidation by ultrasound: Mechanism and implication. *J Biosci* 1990;15(3):211-215.
148. Pryor WA. Free radicals in biology. New York: Academic Press 1976;Volume 1-5.
149. Yagi K. Lipid peroxides in biology and medicine. New York: Academic Press 1982;285-293.
150. Chatterjee SN, Agarwal S. Liposomes as membrane model for study of lipid peroxidation. *Free Radical Biol Med* 1988;4(1):51-72.