

FERHAT ÇELİK	DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.	DOKTORA TEZİ	DIYARBAKIR-2020
--------------	------------------------------------	--------------	-----------------



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**NONUNION TIBIA KIRIKLARINDA KELEPÇE METODU İLE DÜŞÜK
YOĞUNLUKLU YÜKSEK FREKANSLI TİTREŞİM (DYYFT) UYGULAMASININ
KEMİK İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ferhat ÇELİK

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

DİYARBAKIR-2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**NONUNION TİBİA KIRIKLARINDA KELEPÇE METODU İLE DÜŞÜK
YOĞUNLUKLU YÜKSEK FREKANSLI TİTREŞİM (DYYFT)
UYGULAMASININ KEMİK İYİLEŞMESİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ferhat ÇELİK

DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

DİYARBAKIR-2020

İçindekiler

BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER.....	VI
TABLolar	VII
GRAFİKLER	VIII
1. ÖZET.....	1
1.1. Türkçe Özet	1
1.2. Abstract	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER	5
3.1 KEMİK DOKU VE YAPISI	5
3.2 KEMİK FORMASYONUNUN FİZYOLOJİSİ.....	7
3.2.1 Osteoblastlar.....	7
3.2.2 Osteoklastlar.....	7
3.2.3 Osteositler	8
3.2.4 Kemik Yıkımı	8
3.2.5 Kemik yapımı ve yeniden modellenmesi.....	10
3.3 KIRIK VE İYİLEŞME SÜREÇLERİ	10
3.4 NONUNION	12
3.4.1 Atrofik Nonunion	13
3.4.2 Hipertrofik Nonunion.....	14
3.4.3 Oligotrofik Nonunion.....	14
3.5 Mekanoduyarlık ve Mekanotransdüksiyon	15
3.6 LMHF TİTREŞİM	16
4. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4.1. SF-1 CİHAZININ ÖZELLİKLERİ.....	20
4.1.1 Kullanılan Cihazın Etkisi ve Etki Mekanizması	20
4.1.2 Kullanım Amacı, Kullanım Yeri ve Kullanım Süresi.....	20
4.1.3 Cihazın Sınıflandırması.....	20
4.1.4 Kural 9.....	21
4.1.5 Cihazın Çalışma Prensipleri ve Bu Prensiplere Dair Teknik Testler ile Tasarım Hesaplamaları.....	21

4.1.6	İmalat Metotları ile Bileşenleri	24
4.2.	DEĞERLENDİRME FORMLARI	26
5.	BULGULAR	28
5.1.	İstatistiksel Yöntem	27
6.	TARTIŞMA	33
6.1.	Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları	36
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	37
8.	KAYNAKÇA	38
9.	EKLER	45
9.1.	SF- 1 CİHAZI Risk Yönetim Planı	45
9.2.	Tehlike Tanımlamaları	48
9.3.	Risk Analizi ve Değerlendirme Tablosu	56
9.4.	Risk Yönetim Raporu	59
9.5.	Tıbbi Etik Kurul	62
9.6.	Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı	63
9.7.	Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	64
9.8.	NUSS (Nonunion Skorlama Sistemi)	69
9.9.	AOFAS	70
10.	ÖZGEÇMİŞ	71
11.	İNTİHAL RAPORU	72



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

26/12/2019

FERHAT ÇELİK

Öğrencinin Adı ve Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Uzun ve yorucu bir etik kurul süreci ardından gönüllü bulma ve çalışmanın sürdürülmesi sırasında yüce bir dağ gibi hep arkamda hissettiğim değerli Danışmanım, Sevgili Hocam Prof. Dr. Hakkı Murat Bilgin'e,

Dicle Üniversitesi Öğretim Üyesi Sayın Doç Dr. Emin Özkul'a ve tezin yazıldığı sırada henüz ortopedi ve travmatoloji asistanı olan Serhat Elçi'ye,

Desteklerini esirgemeyen Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanları Doç. Dr. Mehmet GEM, Mesut Karıksız, Mustafa Erdem, Kadir Hanazay, Celal Bozkurt, Onur Ziyadanoğulları ve Evrim Duman'a,

Birlikte cihazı tasarladığımız Prof. Dr. Sıraç ÖZERDEM'e,

Çok kısa süre önce tanıma şansını bulduğum ve bilimsel yaklaşım yeteneği ile yorumlama yetisine hayranlıkla şahit olduğum değerli bilim insanı Doç. Dr. Hasan Akkoç'a,

Tez İzleme Komite'sinde yer alan Sayın Prof. Dr. Basra DENİZ OBAY ve Sayın Prof. Dr. Veysi AKPOLAT'a,

En derin şükranlarımı sunarım.

Bu tez Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırmaları Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.18.033 numaralı proje ile desteklenmiştir.

KISALTMALAR

DYYFT	: Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim
LMHFV	: Low Magnitude High Frequency Vibration
NUSS	: Nonunion Tibia Skorum Sistemi
AOFAS	: Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği-Arka ayak skorlaması
RUST	: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru
TGF-β1	: Transforming Growth Factor-β1
PDGF	: Trombosit-Kaynaklı Büyüme Faktörü
bFGF	: Temel Fibroblastik Büyüme Faktörü
LIPUS	: Düşük-Yoğunluklu Kesikli Ultrason
PEMF	: Kesikli Elektromanyetik Alan
OPGL	: Osteoprotegerin Ligandı
RANKL	: Nükleer Faktör-Lig B Ligandın Reseptör Aktivatörü
PGE ₂	: Prostaglandin E2
COX-2	: Enzim siklooksijenaz-2
ESWT	: Ekstrakorporeal Şok Dalgaları Tedavisi

ŞEKİLLER

Şekil 1 Kortikal kemik zarları	6
Şekil 2 Osteonun yapısı.....	7
Şekil 3 Kemik Yıkımı ile kemik hücrelerinin bir arada gösterimi.....	9
Şekil 4 Kırık İyileşme Aşamaları.....	12
Şekil 5 Atrofik nonunion tibia	13
Şekil 6 Hipertrofik Nonunion	14
Şekil 7 Oligotrofik nonunion örneği	15
Şekil 8 Temel devre düzeneği.....	21
Şekil 9 Gerekli gerilim sağlanması için kurulan devrenin blok diyagramı.....	21
Şekil 10 Titreşim motorunun 3D yazıcıda modellenen kapalı hali.....	22
Şekil 11 Çalışmada kullanılan motorun gerilim-titreşim frekansı karakteristiği. Burada titreşim motoruna uygulanan gerilime göre elde edilen titreşim frekansı görölmektedir.	23
Şekil 12 SF-1 Cihazının uygulanması.....	25

TABLÖLAR

Tablo 1 Araştırmaya katılan merkezler.....	19
Tablo 2 Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru Puanlama (RUST).....	27
Tablo 3 RUST-Gönüllüye özel puanlama formu	27
Tablo 4 Kontrol ve Deney gruplarına ait verilerin karşılaştırılması. RUST: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru, AOFAS: Arka ayak/ayakbileği değerlendirme skalası, NUSS: Non-Union Skorlama Sistemi.....	28



GRAFİKLER

Grafik 1: Kontrol ve Deney gruplarına ait yaş verileri.	29
Grafik 2: Kontrol ve Deney grubuna ait NUSS değerleri. NUSS: Non-Union Skorlama Sistemi.	29
Grafik 3 RUST verilerinin grafiksel gösterimi. RUST:Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru.....	31
Grafik 4 AOFAS verilerinin grafiksel gösterimi. AOFAS: Arka Ayak/Ayak Bileği Skorlaması.....	31
Grafik 5 Ağrıya ait verilen grafiksel gösterimi (*p<0.05).	32
Grafik 6 Fonksiyon verilerinin grafiksel verileri (*p<0.05).	32

1. ÖZET

1.1. Türkçe Özet

Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim (DYYFT) Uygulamasının Kemik İyileşmesine Etkisinin Araştırılması

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Ferhat ÇELİK

Danışmanı: Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

Amaç: Nonunion tibia kırıklarında Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim'in (DYYFT) klinik etkisini araştırmak ve elde edilen sonuçların daha ileri çalışmalar için kullanılmasına olanak sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Nonunion Tibia Skolama Sistemi (NUSS) ($p>0,05$) ve yaş ortalamaları ($p>0,05$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayan 5'i kontrol ve 5'i deney iki farklı gruptan toplam 10 gönüllü alınmıştır. Deney grubuna ürettiğimiz cihazla ve "kelepçe metodu" yöntemiyle 3 ay boyunca günde 4 kez 20'şer dakika (0,35 g ve 50 Hz) DYYFT uygulanmıştır. Kontrol grubuna ise herhangi bir uygulama yapılmayıp sadece 3 ay takibe alınmıştır. Deney sonunda her iki grup da AOFAS ağrı, AOFAS fonksiyon ve total AOFAS olmak üzere AOFAS Arka ayak/ayak bileği skalası ile Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynanama Skoru (RUST) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: RUST ve AOFAS değerleri açısından kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de öncesi ve sonrası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). AOFAS skorunun bir parçası olan ağrı ve fonksiyon skorları ayrı olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda öncesi ve sonrası verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$) deney grubunda ağrı ($p<0.034$) ve fonksiyon ($p<0.043$) skorlarının sonraki ölçümlerinin öncesindeki ölçümlere göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir.

Sonuçlar: Bu sonuçlara göre cihazı kullananlarda ağrı ve fonksiyon parametrelerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya çıkmış ancak bu durum RUST ve AOFAS toplam skorlarına yansımamıştır.

Anahtar Sözcükler: Nonunion Tibia, DYYF titreşim, kırık iyileşmesi

1.2. Abstract

The Effect of Low Magnitude High Frequency Vibration (LMHF) on Bone Healing by Clamp Method in Nonunion Tibial Fractures

Student's Surname and Name: ÇELİK Ferhat

Adviser of Thesis: BİLGİN HAKKI MURAT

Department: Department of Physiology

Aim: The aim of this study was to investigate the clinical effect of Low Magnitude High Frequency Vibration (LMHFT) on nonunion tibial fractures and to allow the results to be used for further studies.

Material and Method: Experimental (n=5) and control (n=5) groups were gathered (totally 10) from the patients that don't have statistically significant difference about mean age ($p>0,05$) and Nonunion Tibia Scor System (NUSS) ($p>0,05$). Low Magnitude High Frequency Vibration (0,35 g, 50 Hz, 20 min x 4/day) were conducted to the experimental group for three months by a mechanical stimulator with 'clamp method' that we developed. Control group was only followed during three months without any application. The results were analysed by Radiographic Union Score for Tibial Fractures (RUST) and American Orthopedics Foot and Ankle Score (AOFAS).

Results: There were not any statistically significant difference between the groups about before and after scores of RUST and AOFAS ($p>0,05$). Pain and function scores as a part of AOFAS was not any statistically different ($p>0,05$) at before and after values of control group. But the increase at pain scores ($p<0,034$) and function scores ($p<0,043$) were statistically significant at before and after scores of the experimental group.

Conclusion: In the study, Low Magnitude High Frequency Vibration constituted well being at the experimental group about pain and function parameters of AOFAS but there were not any improvement between the groups by RUST and AOFAS evaluation, totally.

Key words: Low Magnitude High Frequency Vibration, tibia, nonunion, fracture.

2. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan sağlığını tehdit eden durumların ilk sıralarında kırık gelmektedir. En sık kırılan uzun kemik tibia'dır (1) ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1996 yılı Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi istatistik raporlarına göre yılda 492,000 tibia kırığı görülmektedir (2). Spora bağlı meydana gelen kırıkların değerlendirildiği çalışmalarda en çok kırılan kemikler arasında tibia bazı kaynaklarda birinci (3) bazı kaynaklarda ise ikinci sırada (4) gösterilmiştir.

Açık tibia kırıkları; neden oldukları kırık iyileşmesinde gecikme, non-union ve enfeksiyon gibi çok sayıda komplikasyonla klinisyenleri meşgul eden kırık çeşitleri arasında ilk sıralarında yer almaktadır (5,6,7,8).

Normal şartlar altında tibia kırıklarının ancak %5'i kaynama sorunlarıyla karşımıza çıkmaktadır (9). Yapılan bir çalışmadan çıkan insidans sonuçları yetişkin intramedüller çivi tedavisi uygulanmış tibia kırıklarında bir yılda tüm popülasyon içinden 1 000 000 kişide yaklaşık 13,3-13,5'lik bir oranda nonunion olduğunu bildirmektedir (10). Son dönemde kırık ve insidansı ile ilgili bir çalışma İskoçya'da (11) Mills ve arkadaşları tarafından yapıldı. 5 yıllık bir süre için vaka taraması gerçekleştirilmiştir. Ortalama nüfusu 5,2 milyon olan İskoçya'da çocuklar genel toplamdan çıkarıldığında nonunion vakası 4.714 olarak belirlenmiştir. Bu yekün içinde tibia ve fibula'nın her ikisinin toplam kırık sayısı 637'dir. Bir yılda görülme sıklığı hesaplandığında 1 000 000'lük bir popülasyonda tibia/fibula nonunion görülme sıklığı 24,5'tir.

Uzun kemiklerin nonunion tedavileri hastaya zarar verdiği kadar sağlık sistemine de önemli maddi külfetler bırakır. Hak ve arkadaşları üç farklı ülke için derledikleri çalışmada 11,800 Kanada doları, 11,333 Amerikan doları ve 29,204 Avro kadar bir maliyet çıktığını belirtmişlerdir (12).

Kemik fizyolojisinin mekanik uyarılara karşı duyarlı oluşu ve adaptasyon göstermesi cerrahi olmayan teknikler üzerinde durulmasına yol açmıştır. Bu tekniklerin başında farklı türdeki Ultrason çeşitleri bulunmaktadır. Nolte ve arkadaşları 2001 yılında çeşitli kemiklerdeki nonunion vakalarına belirli bir süre **Düşük-Yoğunluklu Kesikli Ultrason** (Low-Intensity Pulsed Ultrasound; LIPUS) uyguladıkları 29 gönüllüden 25'ininde tam bir iyileşme sağladıklarını iddia etmişlerdir (13). Moghaddam ve arkadaşları LIPUS uyguladıkları nonunion vakalarında Transforming Growth Factor-

$\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Trombosit-Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) ve Temel Fibroblastik Büyüme Faktörü (bFGF) gibi kemik büyüme faktörlerini değerlendirerek deney grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır (14). Leighton ve arkadaşları 2017 yılında LIPUS'un etkinliğini belirten 13 uyumlu çalışmada 1441 nonunionlu hastayı review ve metaanaliz çalışmalarıyla değerlendirmiş ve çıkan sonuçların zorlayıcı olduğunu belirtmişlerdir. Bununla beraber ancak sadece cerrahi riski olan hastalar gibi özel durumlar için denenebileceği önerisinde bulunmuşlardır (15).

Cerrahi olmayan tedavi tekniklerinden bir diğeri **Kesikli Elektromanyetik Alan** (Pulsed Electromagnetic Field; PEMF) tedavisidir. Gossling ve arkadaşları 44 makaleyi inceleyerek PEMF ile tedavi edilen nonunion vakalarının %82'sinin, cerrahi ile tedavi edilen vakaların ise %81'inin iyileşme gösterdiğini belirtmişlerdir (16). Assiotis ve arkadaşları ise birbirinden çok farklı değişkenlere sahip hasta yelpazesi içinde uyguladıkları PEMF ile nonunionda %77,3'lük bir iyileşme sağladıklarını iddia etmişlerdir (17).

Nonunion tedavi seçeneklerinden biri de Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) olarak bilinen şok dalgalarıyla tedavi metodudur. Elster ve arkadaşları 2010 yılında yayımladıkları çalışmalarında; 1998-2004 yılları arasında ortalama 5 ay kadar bir süre tedaviye aldıkları 172 nonunion tibia vakasından tam iyileşme sağladıkları vaka oranını % 80.2 olarak belirtmişlerdir (18).

Cerrahi olmayan bu tedavi seçeneklerine LASER'i de eklemek mümkündür. Literatür taramasında LASER'in kemik kırıklarıyla ilgili çalışmalarına rastlamak mümkünken (19) nonunionla ilgili öneri içeren yayınlara rastlanmaktadır (20) Kırık iyileşmesinde elektriksel stimülasyon kullanımı ise çok uzun zaman öncesine dayanmaktadır (21).

DYYFT'nin kırık üzerindeki etkisini araştırmak için literatür taraması (Web of Science, Pubmed) yapıp hücre ve hayvan deneyleri hariç tutulduğunda klinikte sadece osteoporozlu kadınlar üzerinde yapılmış tüm vücut uygulamalarına rastlanılmaktadır. Nonunion ve DYYFT ile ilişkili yayın ise bulunmamaktadır. Bu yüzden konu üzerinde çalışılmaya değer bulunmuştur.

3. GENEL BİLGİLER

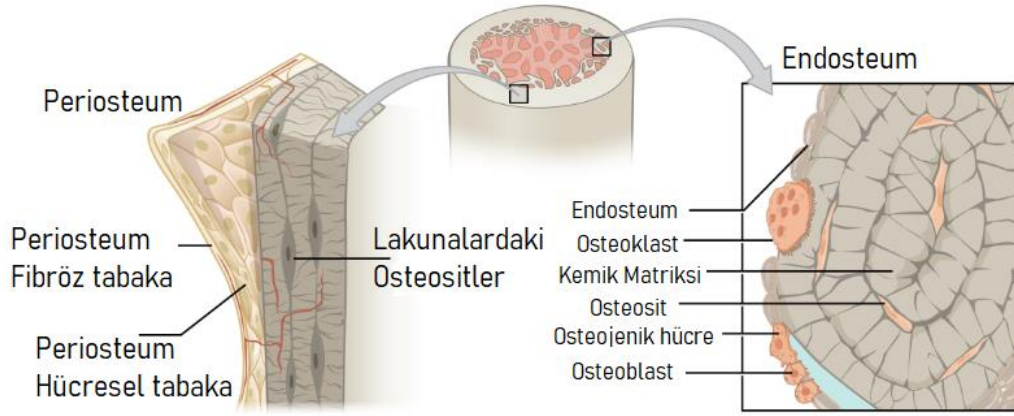
3.1 KEMİK DOKU VE YAPISI

İskeleti oluşturan kemik yapı; vücudun destek olarak kendisine dayandığı, sertliği ve sağlamlığı hafiflikle birleştirmiş, vücuttaki birçok dokuda olduğu gibi kendini yenileyebilme yeteneğine sahip önemli bir yapıdır. Hayati organları koruması yanında ev sahipliği yaptığı kemik iliği sayesinde Kalsiyum ve Fosfor gibi elementlerin metabolizmasının sürdürülmesi, kanın şekilli unsurlarının üretimi, büyüme faktörleri ile sitokin deposu olması, vücudun pH dengesine katkıda bulunma gibi özellikleri ile homeostazisin sürdürülmesinde önemli katkılarda bulunur.

Kemik yapının sürekli değişime uğraması organizmanın karşı karşıya olduğu mekanik güçlere uyum sağlamasına yardımcı olur. Yeniden modelleme olarak bilen bu akış kemik yapıda bulunan hasarlı veya yaşlı dokunun çıkarılarak yerine yenisinin üretilmesi esasına dayanır. Yaşam boyu süren yeniden modelleme süreci vücuda mekanik olarak güçlü kemik yapısının sürdürülmesi avantajını sağlar.

Kemik doku kortikal ve trabeküler kemik olarak iki ana gruba ayrılır. Kortikal kemik kemiğin dış yüzeyi ile kemik iliği boşluğunu örten, yapı itibarıyla süreklilik arz eden, sağlam ve sert yapıdır. Trabeküler kemik ise insan boyunu aşan karınca yuvalarının iç mimarisine çok benzeyen, kemik iliği bölmesine serpiştirilmiş köprü ve bağlantılar içeren bir yapıyı tarif eder.

Kortikal kemik tüm iskeletin %80'ini oluşturmaya karşın yüzey alanının sadece % 20'sini oluşturur (22). Dış yüzeyinde periost, iç yüzeyinde de endosteal örtü barındırır. *Periosteum* kemiğin en dış yüzeyini örten fibröz bir bağ dokusu kılıfıdır ve kemiğin ekleme katılan artiküler yüzeyine kadar uzanır. Kan damarı ve sinir lifleri ile kemiğin ana hücreleri olan osteoblastlar ile osteoklastlar da burada bulunur. Bu tabaka kemiği korumakla kalmaz aynı zamanda beslenmesine de yardımcı olur. Mevcut kemik üzerine büyüme şeklinde açıklanan apoziyonel büyümede ve kırık iyileşmesinde önemli payeye sahiptir. *Endosteum*, kortikal ve süngerimsi kemiğin iç yüzeyini kaplayan membranöz bir yapıdır. Bu tabaka aynı zamanda Volkman kanalları olarak bilinen ve kemiğin beslenmesini sağlayan damarsal yapıların da iç yüzeyini örter.

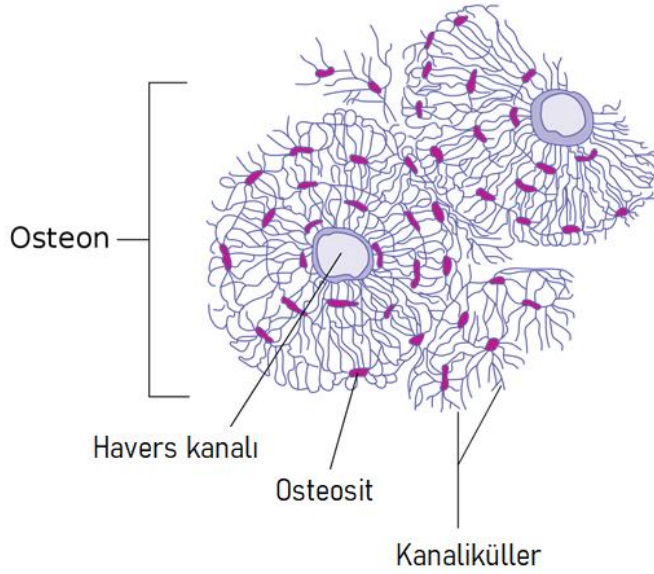


Şekil 1 Kortikal kemik zarları (<https://open.oregonstate.edu/aandp/chapter/6-3-bone-structure/>)

Trabeküler kemik baş, gövde ve vertebraları içeren axial kemiklerin iç kısımlarını oluşturur. Kortikal kemiğe göre metabolizma üzerinde daha etkin rol oynarlar ve hayati olarak önemli olan mineral desteği sunarlar (23).

Kemik doku *histolojik* bir bakış açısıyla incelendiğinde osteoid yapı, kendisini oluşturan yapısındaki kollajene göre iki tip kemik çeşidi ile karşımıza çıkmaktadır: **Primer Kemik dokusu** (olgunlaşmamış, örgümsü) olarak isimlendirilen ve kollajen liflerin gelişi güzel organizasyonu ile karakterize edilen dokudur. Primer kemik dokusu embriyolojik gelişim boyunca ve kemik kırığı iyileşme süreçlerinde görülür.

Kollajen liflerin lamellar yapılara paralel olarak hizalanması ile karakterize olan doku ise **Sekonder Kemik Dokusu** (Olgun, Lamellar)'dur (24). Lamellar kemik dokusu primer kemik dokusuna göre daha zayıf, rijiditesi daha az ve daha fazla elastiktir (25). Lamellar kemik hem kortikal kemiğin hem de trabeküler kemiğin yapısında bulunur. Kortikal kemikteki lamellar yapı havers kanallarının etrafını çevreleyen dairelerden oluşur. Havers kanalları kan damarları ile sinir demetlerini içerir.



Şekil 2 Osteonun yapısı (<https://www.differencebetween.com/difference-between-chondrocytes-and-vs-osteocytes/>)

3.2 KEMİK FORMASYONUNUN FİZYOLOJİSİ

Kemik yapı içerisinde osteblast, osteosit ve osteoklast gibi çeşitli görevlere sahip kemiğe özgü hücreler sayesinde sürekli bir yapım ve yıkım içerisinde. İnsan hayatının büyüme ve gelişme bölümleriyle, yaşlanma kısımları çıkartıldığında bu süreç genellikle eşit ve dengeli bir biçimde düzenlenir.

3.2.1 Osteoblastlar

Osteoblastlar mezenkimal kök hücrelerden farklılaşarak oluşur. Kemik matriksinin üretilmesinden sorumlu yegâne hücre osteoblastlardır. İnsan yaşamının hemen tamamında üretimlerini sürekli olarak sürdürürler. Kemik mineralizasyonun koordinasyonundan da sorumludurlar. Osteoblastlar kemik yeniden-modellemesi (remodeling) işlevini osteoklastlarla birlikte yapar ve bu açıdan bakıldığında osteoklastların regülatörü olarak fonksiyon yapar (26). Osteoblastlar organik matriksin %90'ı olan tip I kollajen liflerinin lamellar kemik formuna dönüşmesini sağlar (22).

3.2.2 Osteoklastlar

Osteoklastlar monositlerden kaynaklanan çok çekirdekli fagositoz yeteneğine sahip hücrelerdir. Dolayısıyla kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastlar, osteoblastlarla beraber mekanik etkiler itkisiyle kemik yeniden-modellemesini icra

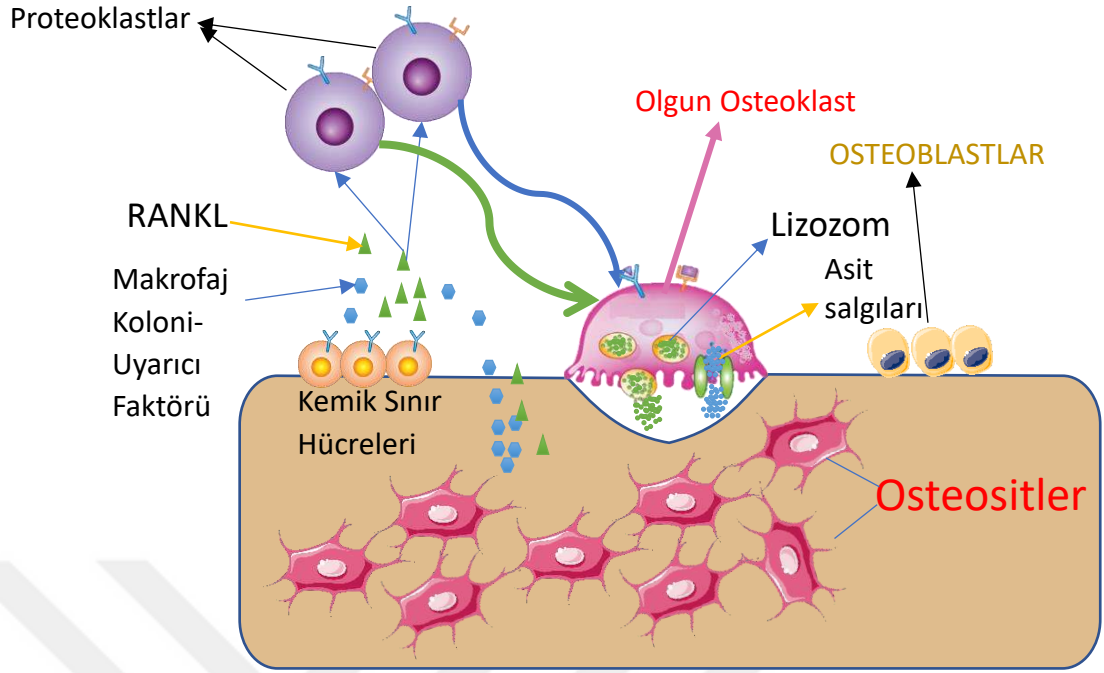
ederler (27). Erişkin bireylerde normal kemik dokusunun %1'inden daha az bir bölümde aktivasyon gösterirler. Genellikle trabeküler kemiğin yüzeyinin bozulması sonrası ortaya çıkan son ürünlerle birlikte mineral homeostazisi sağlarlar (28). Kemik yıkımına dolaylı olarak etkisi bulunan parathormon da kemiğin yeniden modellenmesine katkıda bulunur.

3.2.3 Osteositler

Kemik hücrelerinin % 5-10'u haricinde geriye kalan tüm hücreler osteositlerdir. Osteositler osteoklastların farklılaşmasına yarayan bir aktivasyon faktörü (*RANKL:Nükleer Faktör-Lig B Ligandın Reseptör Aktivatörü*) sayesinde kemiğin yeniden modellenmesine direk etkide bulunur (29). Osteositlerin gerçek fonksiyonunun ne olduğuna dair çalışmalar mevcut olup ortaya çıkan hipotezleri destekleyen kanıtlar bulunmamaktadır. Ancak Osteositlerin kemiklerdeki lakuno-kanaliküller sayesinde kemiğin bir taraftan damarsal yapılarına uzanması diğer taraftan da kemik yüzeyine dallar vermesi, osteositlerin iskelet işlevlerinde hayati bir fonksiyona sahip olduğuna dair var olan inançları kuvvetlendirmektedir (30). Osteositlerin diğer iki kemik üzerindeki etkisi başlıca üç belirli madde sayesinde olur. İlk ikisi osteoklastlar üzerinde etkili olup bunların üretimini engelleyen Büyüme Faktörü – Beta ve sklerostin, diğeri ise osteoblastik kemik formasyonunu aktive eden Wnt-aktifleridir (31).

3.2.4 Kemik Yıkımı

Kemik yapımı ve yetişkinlikte nihai halinin korunması kemiğin yeniden modellenmesine bağlıdır. Yeniden-modelleme süreci sürekli bir yapım ve yıkım neticesinde ortaya çıkar ve kemiğin sağlıklı olmasının yadsınamaz bir işaretidir.



Şekil 3 Kemik Yıkımı ile kemik hücrelerinin bir arada gösterimi.

Kemiğin yıkım ve yapımının anlaşılması Temel Çok hücreli Ünite (Bone Mineral Unit; BMU) üzerinden anlaşılabilir. Bu ünite osteositler tarafından işlevleri düzenlenen osteoblastlar ile osteoklastların birlikte çalışması sayesinde devamlılığını sürdürür. Osteositler ve kemik sınır hücreleri, preosteoklastların başkalaşımı ve olgun osteoklastlar haline dönüşmeleri için üretimi gerekli olan RANKL ve Makrofaj Koloni-Uyarıcı Faktörü olarak iki sitokinin salınımı sağlarlar (32). Osteoprotegerin Ligandı (OPGL) da denilen RANKL osteoklastların kemik yüzeyine yerleşip burada resorpsiyonu gerçekleştirecekleri bir alan oluştururlar.

Osteoklastlar kendilerine en yakın kemik kütesine bitişerek, burada hem sitrat ve laktatın da bulunduğu kemikteki tuzları eriten çeşitli asitleri hem de kendi lizozomundan salgıladığı proteolitik enzimleri salarak kemik matriksini eritirler. OPGL'nin bir tür dengeleyicisi ve düzenleyicisi olan osteoprotegenin (OPG) sitokini osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından salgılanır. OPG, OPGL ile birleşerek kendi reseptörüne bağlanmasını engeller. Bu durum preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesine mani olur. Neticede osteoblastların osteoklastları bir tür negatif feedback mekanizmasıyla dengelediği bir süreç ortaya çıkar.

3.2.5 Kemik yapımı ve yeniden modellenmesi

Kemik kütlesinin sabit kalabilmesi yıkım ve yapımın belirli bir denge çerçevesinde gerçekleşmesi sayesinde olur. Osteoklastlar belirli bir bölgenin yıkımını gerçekleştirmek için kümeler halinde bulunurlar. 21-40 gün kadar bir süre sonunda kemiği sindirerek milimetrenin kesirleri boyutunda genişliğe ve birkaç milimetre uzunluğunda tüneller açarlar. Bu süreçten sonra reversal hücreler devreye girer. Reversal hücreler resorbsiyon sonrası ortaya çıkmakta ve kemik yüzeyinde osteoklastlardan geriye kalan kemik matriks parçalarını ortadan kaldırmakta, osteoblastların kemik yapımı için çağırılması anlamına gelecek parakrinleri salgılamaktadır (33). Osteoklastların ortadan kaybolmasından sonra yerine geçen osteoblastlar boşalan alanlara osteoidleri doldurur ve bunların mineralizasyonunu sağlar.

3.3 KIRIK VE İYİLEŞME SÜREÇLERİ

Kırık iyileşmesi ve kemiğin yeniden modellenmesi süreci anne karnında bu dokulara ilişkin gelişmenin bir tür yeniden yansıması gibidir. Kırık sonrası bozulan kemik formasyonlarının ve hücresel diziliminin eski haline geldiğine inanılır.

Kırık kemiğin iyileşmesi temel anabolik fazların işletilmesi ile başlar. Bu fazlar iskelet ve damarsal dokulardaki kök hücrelerin farklılaşması ve sürece dahil olmasıdır. İlk olarak oluşacak dokuya kallus dokusu denir ve kırık hattının hemen yanında yerini alır (34).

Kırık iyileşme süreci osteoblastik/osteoklastik aktiviteden ibaret değildir ve osteoblastlara giden sürecin başlangıcında mezenkimal kök hücre ve osteoklastların oluşum sürecinin başında ise monosit-makrofaj sistemi bulunur (35).

Herhangi bir kırık baş gösterdiğinde kemik dolaşımını sağlayan damarlar zarar görür ve içeriğindeki kan etrafa yayılır. Açıkta kalan plazmanın koagülasyon aşamalarının bir sonucu olarak trombositler kırık uçları etrafında hematomal bir tabaka oluşturur. Oluşan fibrin ağı öncü inflamatuvar hücreler için bir tür matrix görevi icra ederek, (36) **inflamatuvar süreci** başlatmış olur. Ölü hücreler, parçalanmış hücrelerarası matrix ve lokal doku makrofajlarından, enflamatuvar ve kemotaktik mediatörleri salgılanır. Bundan sonra nötrofiller, makrofaj/monosit sistemi unsurlarının kırık hattının bulunduğu yere infiltre olmasını sağlarlar (37). Ayrıca tıpkı deri, lenf sistemi

ya da akciğerde bulunan doku makrofajları gibi kemik-dokuya has olan ve ostemaks olarak isimlendirilen makrofajlar da bu aşamada işlev görürler (38).

Makrofajlar hematoma oluşturduğu geçici fibrin matrixi, ölü dokuları ortadan kaldırırlar. Aynı zamanda osteoklastlar da ölü kemik parçalarını yok ederler. Bu işlemlerden sonra makrofajlar kemotaktik ve inflamatuvar mediyatörleri salgırlar. Bu mediyatörler fibroblastlar, mezenkimal kök hücreler ve osteoprogenitör hücrelerin sürece dahil olmasına neden olurlar (39).

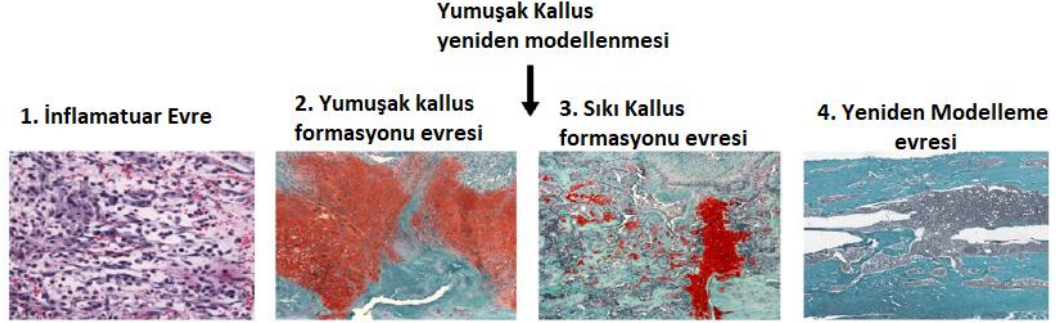
Neticede 24-48 saatten 7 güne kadar olan bir süre zarfında başlangıçtaki kırık hematoma ve bunun sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyon temizlenir. Bunların yerine ise granülasyon dokusundan zengin dağılık ekstrasellüler kollajen matriks alır. Bu yeni matriksin içinde hem yeni oluşan damarlar gömülü halde bulunurlar ve hem de mezenkimal hücrelerin proliferasyonu gerçekleşir (40).

Kondrositler **yumuşak kallus** adı verilen kartilajı kırığın oluşmasından sonra birkaç hafta içinde üretirler. Bu yeni kartilaj kırık uçlarının bitimini birbirine bağlayacak şekilde uzanır. Bu uzanım bir sonraki aşama olan enkondral kemikleşme için bir tür iskele görevi görür (41).

Zamanla gelişen kallus dokusu intramembranöz istikamette ilerler, büyür ve gelişir. Hem mezenkimal hücreler ve hem de osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara evrilmesi sayesinde primer kemik dokusu oluşmaya başlar (42). Primer kemik doku zamanla daha çok stabilite ve dayanıklılık sağlar ve mevcut fibrokartilajenöz dokunun dış yüzeyini biraz da dışarı taşar şekilde hipertrofik olarak örter. Hipertrofik kallus dokusundaki kondrositler bir taraftan kalsiyum salınımı yapıp diğer taraftan da damarsal büyümeyi uyaracak mediyatörleri salgılayarak programlanmış hücre ölümü aşamasına geçerler (43). Osteoblastların sahneye çıkması, büyümüş kan damarlarının bölgeye akan kanı çoğaltmasıyla beraber primer kemik dokusu **sıkı kallus** dokusunun oluşumunu hızlandırır. Sıkı kallus dokusu daha fazla mineralize olmuş ve kırık hattının daha stabil olduğu bir ortam yaratır. Bu sürecin oluşması kırık oluşumundan sonraki 3-4 hafta içinde görülür.

Sonuçta hem olgunlaşmamış primer kemik dokusu hem de altındaki kırık matriksi osteoklastlarca kaldırılır (44). Bundan sonra Havers sisteminin inşası, osteon yapılarının tekrar yerine oturması ve kemik yeniden modelleme sürecinin başlaması

Wolf kanuna (45) bağılı olarak kemiğe binen yüklerce düzenlenir (46). Bu **yeniden modelleme** süreci altı ay ile iki yıl kadar sürebilir.



Şekil 4 Kırık İyileşme Aşamaları (47)

3.4 NONUNION

Nonunion için üzerinde anlaşılmış bir tanım bulunmamakla beraber birçok teori bulunmaktadır. Bu teoriler çeşitli tanımlamalara ve süre tayinlerine dayanmaktadır. Eğer ortalama bir tanım yapılacaksa bu ancak yukarıda anlatıldığı gibi kırık sonrası vücudun gerçekleştirdiği iyileşme sürecinin varlığını kabul etmekten geçer (48). Çeşitli aşamalar içeren bu süreç kırık oluşumundan başlar ve kırığın tam olarak iyileşmesiyle son bulur. Kırık iyileşmesi süreci belirli zaman zarflarında gerçekleşmediğinde radyolojik ve klinik özellikler de dikkate alınarak Nonunion adını alır. Klinikte, ilgili extremitede yük vermayla birlikte ağrının oluşması ve belirli aralıklarla elde edilen radyolojik grafilerde kortikal bağlantıların izlenmemesi Nonunion olarak değerlendirilir.

Çeşitli kaynaklar iyileşmeyen kırık ile ilgili değişik süreler vermişlerdir. Gomez-Barrena ve arkadaşları kemik kırığını müteakiben 4 ay içinde iyileşme göstermeyen kırıklar için *gecikmiş iyileşme*, kemik iyileşmesi 6 ay içinde görülmez ve radyolojik görüntüler de bunu desteklerse *nonunion* olarak isimlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (49). Tibial kırıkları olan intramedullar çivili hastalarda son altı ayda cerrahi girişimi müteakiben son altı ayda gecikmiş iyileşmelerin nonunion olabileceğini önermekte olup, bunun yanında bazı yazarlar nonunionun cerrahiye takiben üç ay içinde de tahmin edilebileceğini öngörmektedir (50,51,52). Yukarıda

anlatıldığı üzere kırık iyileşme süreçlerinin çok komplike olması belirli bir zaman tayin etmemenin daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Nonunionda hastanın yaşı ve cinsiyeti, kişinin beslenme düzeni, sistemik bir hastalık olarak diyabet ve kemik erimesi, sigara, alkol gibi çeşitli alışkanlıklar, bazı ilaçların kullanımları gibi bazı özel durumlar hastalıkla ilişkilendirilebilir (53). Ancak kırığın tipi, yaralanmanın şekli, enfeksiyon ve çoklu travmalar gibi bazı ciddi risk faktörlerinin varlığından da söz edilebilir. Öte yandan kırık iyileşmesi için gereken optimum doku/iyileşme şartlarının bozulması da kaynamamanın nedenleri arasında yer alır (54).

3.4.1 Atrofik Nonunion

Atrofik nonunionlar kırık iyileşmesinin ilk fazındaki çeşitli faktörlerle ilgilidir. Bunların başında kırık bölgesinin damarlanma sorunuyla beraber yetersiz kallus doku formasyonunun görülmesi gelir (49). Yumuşak doku yaralanması ve çevre dokuların parçalanarak uzaklaşması gibi politravmalarda görülebilecek kemik iç ve dış zarlarının tahribatı ile perfore olmuş damarsal yapılar gibi fiziksel ve biyolojik faktörlerin birleşimi söz konusudur (55).



Şekil 5 Atrofik nonunion tibia

3.4.2 Hipertrofik Nonunion

Hipertrofik nonunionlarda yeterli damarlanma oranı gerçekleşmesine rağmen mekanik stabilizasyonundaki eksikliğin sonucu olarak hem fazla kallus dokusu hem de sürekli ve devam eden bir boşluk oluşur. Oluşan kallus dokusu yeni bir kortikal kemik oluşturma yeteneğinden yoksundur ve ayrıca kırık parçalarının çok yöne hareket edebilir yapısı nedeniyle bir instabilite durumu söz konusu olur. Hipertrofik nonunionların oluşma sebebi genellikle seçilen fiksasyon yönteminden kaynaklanmaktadır (56).



Şekil 6 Hipertrofik Nonunion

3.4.3 Oligotrofik Nonunion

Oligotrofik nonion yeterli damarlanmanın olduğu ancak çok az kallus dokusunun olduğu Nonunion türüne verilen isimdir (57). Bu kaynamama türü kallus dokusunun oluşumu açısından hipertrofik nonunion'a vaskülarizasyon yokluğu açısından da atrofik kaynamamaya benzer.



Şekil 7 Oligotrofik nonunion örneği.

3.5 Mekanoduyarlık ve Mekanotransdüksiyon

Kemik doku üzerine gelen mekanik yüklere karşı duyarlıdır. Bu duyarlılık kemik dokusunda ve kitlesinde adaptasyon yönünde çeşitli değişikliklere dönüşür. Örneğin kemik arkeolojisinde yapılan çalışmalarda bile incelenen iskeletlerin sahiplerinin hangi meslek grubuna dahil olduklarının tespitinde kemiğin bu özelliği kullanılır (58). Kemikte *mekanoduyarlık* diye tercüme edebileceğimiz (mechanosensing) durum kemiğin, etrafındaki güçlere karşı algı/duyarlık sahibi bir yapı olduğunu tanımlar. Kemikteki mekanoduyarlığa sahip hücrelerin başında osteositlerin geldiği bilinmektedir. Osteositlerin bu fonksiyonu tam olarak açıklanamasa da kemik içerisinde uzanan kanallardaki sıvılar sayesinde yaptığı düşünülmektedir. Son dönemde yapılan bir çalışmada kemikte mekanoduyarlığın bir yolu olarak plazma zarı bozulmalarının olabileceği öne sürülmüştür (59). Osteositlerin dışında *kemik iliği hücrelerinin* de mekanoduyarlığa sahip olduğu rapor edilmiştir (60).

Organizmaya dışardan gelen doğal ya da tahripkâr mekanik güçler mekanoduyarlık sayesinde canlı organizma dilinde anlamlı olabilecek biyolojik ve kimyasal bir dile dönüştürülür ki buna *mekanotransdüksiyon* denir (61). Gelen uyarılar çekirdekte DNA'nın üreteceği madde sentezinden biyomoleküler tanınma ve organizmanın bir

reaksiyona vereceği cevapların anlaşılmasına yarayacak olan faktörlerin oranına kadar geniş bir yelpazede yorumlanması gereken reaksiyonlar zincirini tetikler (62).

Bu zincirlerin başında osteositlerin hücre içi yolakları kullanarak biyokimyasallar üretilip hem yeni kemik yapımını hem de yıkımını düzenleyeceği bir olaylar dizisi gelir (63). Osteositlerden uyarıları alan osteoblastlar bir hücre içi yolağı olan *WNT/β-catenin* kullanarak kemik yapımını sağlarken aynı zamanda *RANKL/OPG* yolunu kullanarak da osteoklastların kemik yıkımını engellerler. Mekanik yükler ayrıca osteositlerden *sklerostin* salınımını düşürerek kemik yıkımını sadece kemiğin o bölgesine has olmak kaydıyla engellerler (64).

Osteositlerin mekanik yükleri düzenlemek için kullandığı bir diğer madde ise Prostaglandin E₂ (PGE₂)'dir. Enzim siklooksijenaz-2 (COX-2) tarafından katalize edilen PGE₂ osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde çeşitli etkileri bulunmakta ve özellikle mekanik yüklenme sonrasında osteoklastların farklılaşmasına yol açmaktadır (65). 2019 yılında Zhong C. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada COX-2 ve PGE₂ etkileşiminin Wnt/β-catenin yolunu kullanarak kırık iyileşmesi üzerinde olumlu etkilerinin bulunduğunu ortaya koymuşlardır (66).

3.6 LMHF TİTREŞİM

Kemikte mekanik yüklenme yapabilen terapötik ajanların başında ultrason, manyetik alan ve türleri ile titreşim gelmektedir. Titreşimin tıpta tedavi olarak kullanımı Sanders'in kardiovasküler hastalıkların tedavisinde 1937 yılında önermesine denk gelmektedir (67). O tarihten sonra çeşitli şekillerde kullanımı devam eden titreşim daha sonra atletler başta olmak üzere tıpta çeşitli şekillerde kullanıldı. İlk kullanım şekilleri tüm vücuda uygulanan titreşim (whole body vibration) şeklinde süregeldi ve çeşitli çalışmalar yapıldı.

Kemiğin mekanoduyarlığı sayesinde mekanik yüklenmelere cevap vererek kendi kitlesinin devamını ve sürekliliğini sağladığı yukarıda aktarılmıştı. Yapılan çalışmalar mekanik yüklenme açısından değer alan bazı terapötik modellerin varlığını ortaya koymaktadır. Bu modeller arasında kemik kırığı üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Kesikli-Kesiksiz Ultrason, Elektromanyetik Alan'ın çeşitli türleri ile ESWT (Ekstrakorporeal Şok Dalgaları Tedavisi) gibi tedaviler non-farmakolojik olarak uygulanmışlardır.

Bu uygulamalardan bir tanesi de Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim (DYYFT)'dir. 20. Yüzyılın sonları (68) ile 21.yüzyılın başlarında (69,70,71) yapılan çalışmalarda kemiğin DYYFT'ye mekanoduyarlılık gösterdiği bildirilmiştir.

DYYFT parametreleri öncelikli olarak bir nesnenin hangi sıklıkla titreştiği şeklinde tanımlanan frekans ve uygulanan titreşimin şiddetini gösteren genlik (amplitüd) üzerinden tanımlanmaktadır. DYYFT frekansı Dünya Sağlık Örgütü'nün belirttiği insan sağlığı için ortaya konulan güvenlik parametreleri (72) de dikkate alınarak 20 Hz'ten büyük 90 Hz'ten küçük frekansa sahip; genliği (g) 0,52 g'den küçük olan titreşimler için yapılan bir tanımdır (73).

Lau ve arkadaşları 2010 yılında osteoblast benzeri bir morfolojiye sahip MLO-Y4 hücre serilerinde DYYFT etkilerini araştırdıkları yayınlarında, COX2 ve RANKL'a verdiği yanıtlar üzerinden osteositlerin DYYFT'ye duyarlı olduklarını ve uyarım neticesinde kemik rezorbsiyonunu engelleyici etkiler ortaya çıkardıklarını belirtmişlerdir (74) Wu ve arkadaşları da aynı hücre serisi üzerinde yaptıkları çalışmada DYYFT'nin değişik frekans değerlerine (10, 30, 60, 90 Hz) karşı hücrelerin Nitrik Oksit, PGE₂ ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarında değişiklik tespit etmişlerdir (75). 2019 yılı bir çalışma ise titreşimin osteoblastik hücrelerdeki mekanotransdüksiyonik etkisini kabul etmekle beraber bunun direk sitozolik kalsiyum iyonlarının çoğalmasından değil ve fakat hücre dışına salınan ATP'nin kalsiyum iyonuna duyarlı P2 reseptörünün uyarılmasıyla ortaya çıktığını savunmuşlardır (76). Chen ve arkadaşları mezenkimal kök hücrelerinde DYYFT'nin osteojenik farklılaşmaya yol açtığını ve bunun Wnt/ β -katenin yolağı sayesinde gerçekleştiğini bildirmişlerdir (77). Özcivici ve arkadaşları da DYYFT'nin kemik iliği kök hücrelerinde osteoblastojenez'e farklılaşmanın mümkün olabileceğini ileri sürmüşlerdir (78).

Judex ve arkadaşlarının 2007'de yaptıkları çalışmada overleri alınmış ratlarda DYYFT alttan titreşim vererek tüm vücuda uygulama yapmış (90 Hz, 45 Hz; 0.2 g) ve sonuç olarak kontrol grubuna oranla daha geniş kortikal ve trabeküler kemik varlığı tespit edilmiştir (79). Shi ve arkadaşları 2009 yılında overleri alınmış osteoporotik ratlar üzerinde kırık oluşturup DYYFT, kontrol ve sham gruplarını değerlendirdikleri deneylerinde; Tüm Vücut-DYYFT uygulanan ratlarda deney gruplarına göre kallus doku köprüleşme süresi ve kallus doku oluşma oranlarında

anlamalı bir fark bulmuşlardır (80). Matsumoto ve arkadaşları DYYFT'nin parametreleri ve etki mekanizması hakkında daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğunu belirterek Tüm Vücut- DYYFT'nin damarlaşmayı arttırmak suretiyle kırık iyileşmesini arttırdığını ileri sürmüşlerdir (81).

DYYFT'nin tüm vücut uygulaması dışında literatürde radial uygulama ya da lokal uygulama olarak belirtilen bir yol da hayvanlarda denenmiştir. Wang ve arkadaşları tavşanlara anestezi verip, tibialarına implant yerleştirmiş ve sadece o bölgeye değişik frekanslarda DYYFT uygulaması yapmışlardır. Sonuçta DYYFT grubunda kontrol grubuna göre yeni kemik oluşumunda ve kemik dansitesinde artış tespit edilmiştir (82). Sun ve arkadaşları mikrograviteyi ortadan kaldırdıkları düzenekte kuyruklarını kısıtılarak 35 Hz, 45 Hz ve 55 Hz DYYFT uyguladıkları sıçanlardaki kemik yoğunluğunda kontrol grubuna göre anlamlı artış saptamışlardır (83).

İnsanlarda yapılan DYYFT çalışmaları ilk olarak tüm vücut uygulamaları ile başlamıştır. Rubin ve arkadaşlarının postmenapozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada bir yıl boyunca günde 20 dakika titreşim verilen gönüllüler ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmişlerdir (84). Marín-Cascales ve arkadaşları da yaptıkları metaanaliz çalışmasında 65 yaş altı kadınlarda yapılan tüm vücut DYYFT uygulamalarının femur boynu ve vertebralardaki kemik mineral yoğunluğu üzerinde artan etkisini raporlamışlardır (85).

Bilgin ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmalarında kesikli manyetik alan ile birlikte yeni bir uygulama metodunu literatüre tanımladılar. Tüm vücut uygulamasından farklı "Kelepçe Metodu" olarak adlandırılan bu metotta 30 Sprague-Dawley türü sıçan uyuşturulmadan ve herhangi bir fiziksel kısıtlamaya gitmeden; opere edilmiş tibia kemiklerinin üzerine yaptıkları küçük DYYFT aygıtını bağladılar. Sıçanlar bu şekilde kafeslerine bırakılarak 15 dakika boyunca DYYFT'ye maruz bırakıldılar. Sonuçta DYYTF uygulanmış sıçanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek bir kallus dokusu ve serum osteokalsin seviyelerinde artış görüldü. Streolojik analiz sonuçlarına göre ise DYYFT grubunda diğer iki gruba göre osteojenik artış saptandı (86).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma konusu için yaklaşık dört ay boyunca literatür taraması yapılmış, konu belirlenmiştir. İnönü Üniversitesi Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Kurumundan onay alınmıştır. Ayrıca Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü başvurusu yapılarak, çalışma için gerekli maddi destek alınmıştır.

Tıbbi Cihaz Kurumu'nun ilgili mevzuat uyarınca belirtmesi üzerine çalışma, özel sağlık sigortası kapsamında sigortalanmıştır. Nonunion Tibia kırıklarının toplumdaki insidansının düşük olması sebebiyle (13,4 / 1 000 000) çalışma ulusal bir yayın formatına dönüştürülerek Malatya Etik Kurul ve Tıbbi Cihaz Kurumu onaylarına sunulmuş ve 03.07.2019 tarihinde çalışma çok merkezli klinik araştırma ile 10 merkezde yürütülecek bir çalışma şeklini almıştır. Çalışmanın yürütüleceği merkezler Tablo 1'de belirtilmiştir.

1. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD.
2. T.C Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Devlet Hastanesi
3. SBÜ VAN Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
4. T.C Sağlık Bakanlığı Mardin Devlet Hastanesi
5. SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi Kliniği
6. Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi Kliniği
7. SBÜ Dişkapi Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
8. SBÜ DİYARBAKIR Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
9. Sağlık Bakanlığı Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
10. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ortopedi ve Travmatoloji AD

Tablo 1 Araştırmaya ülkemizden katılan merkezler.

Çalışmaya katılan gönüllüler; nonunion tibia shaft kırıklarına sahip, tibiasına intrameduller çivi veya plak yapılan, RUST (Radiographic Union Scale in Tibial Fractures) skalasından 10 puan ve altı alan, shaft (diafiz) kırıklarından; 6 - 9 aya kadar

radyolojik takibi yapılmış ve radyolojik bulgulara klinik semptomların da eşlik ettiği hastalara bu süre içerisinde radyolojik olarak %10'dan daha fazla kallus dokusu oluşmamış nonunion tanısı konan hastalar ve 18-45 yaş arası ve her iki cinsten gönüllülerle çalışılmıştır.

Sistemik ek hastalıkları olanlar, renal yetmezliği olanlar, plejik ve non ambulator hastalar, romatoid artrit, bağ dokusu hastalıkları vb. sistemik hastalığı olanlar, postravmatik artrit gibi hastalığı olanlar, diz protez cerrahisi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmaya toplam 10 gönüllü katılmıştır. Gönüllüler iki gruba ayrılmıştır: 5 kişilik deney ve 5 kişilik kontrol grubu. Gönüllülerden 9'u erkek, 1'i kadındır.

Deney grubundaki gönüllülere aşağıda belirtilen dozajlarda DYYFT verilmiş, kontrol grubu üyeleri de cihazı kullanmak istemeyen ya da herhangi bir tedavi almadan üçer ay süreyle sistemde BT, X-Ray gibi görüntüleri olan gönüllülerden seçilmiştir.

DYYFT cihazının üretimi için Prof. Dr. M.Sıraç Özerdem ile birlikte aşağıda özellikleri belirtilen, Etik Kurul ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından risk analizlerinin izlenmesi ve onay süreçlerinin sorunsuz bir şekilde gerçekleşmesi için ilgili kurumların istediği doğrultusunda cihaza **SF-1** adı verilmiştir.

4.1.SF-1 CİHAZININ ÖZELLİKLERİ

4.1.1 Kullanılan Cihazın Etkisi ve Etki Mekanizması

Çalışmada kullanılan cihaz tıp literatüründe “Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim (DYYF)” olarak bilinen türde titreşim üreten bir cihazdır.

4.1.2 Kullanım Amacı, Kullanım Yeri ve Kullanım Süresi

Cihaz tibia nonunionlu kırığı bulunan hastalarda cihaz kırık bölgesinin 3-5 cm arasında bir mesafeye yerleştirmeleri için eğitim verilmiştir. Gönüllülerden her bir seansta 20 dakika olmak üzere günde dört seans uygulamaları istenmiştir. Cihaz uygulamasının her bir aşamasında gönüllü ile temasa geçilmiş, cihazın kullanımı ile ilgili olarak bilgilerin sürekli teyit edilmesi için düzenli kontrollere çağrılmıştır.

4.1.3 Cihazın Sınıflandırması

Tıbbi Cihaz Yönetmeliği EK IX'un Sınıflandırma Kuralları Ekinde, birtakım tanımlar yapılmıştır. Kural 9 şöyle tanımlanmaktadır:

4.1.4 Kural 9

Enerji verme veya enerji dönüşümünü sağlamaya yönelik tüm aktif tedavi edici cihazlar IIa. sınıfa girerler.

Cihaz direk akım elektrik enerjisini titreşim enerjisine çevirme fonksiyonun sahiptir. Titreşim enerjisini tedavi amacıyla kullanmaktayız.

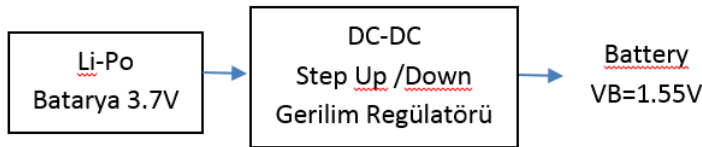
Bu tanıma göre cihazımız Sınıf IIa kapsamına alınabilecektir.

4.1.5 Cihazın Çalışma Prensipleri ve Bu Prensiplere Dair Teknik Testler ile Tasarım Hesaplamaları

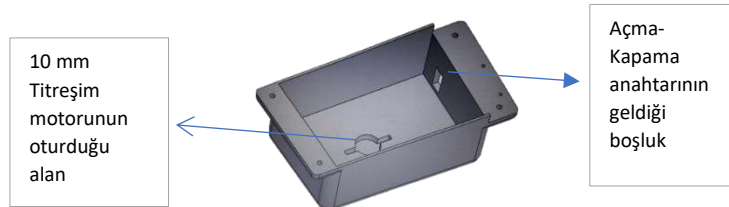
Bu çalışmada Şekil 8’de görülen devre tasarlanıp uygulamaya geçirilmiştir. Bu düzenek ile mekaniksel olarak düşük genlikli ve yüksek frekanslı bir titreşim elde edilmektedir. Bu titreşim 10mm Titreşim motoru ile elde edilmiştir.

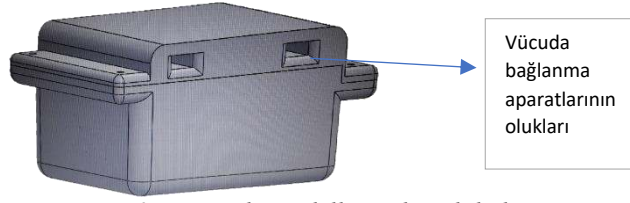


Şekil 8 Temel devre düzeneği



Şekil 9 Gerekli gerilim sağlanması için kurulan devrenin blok diyagramı



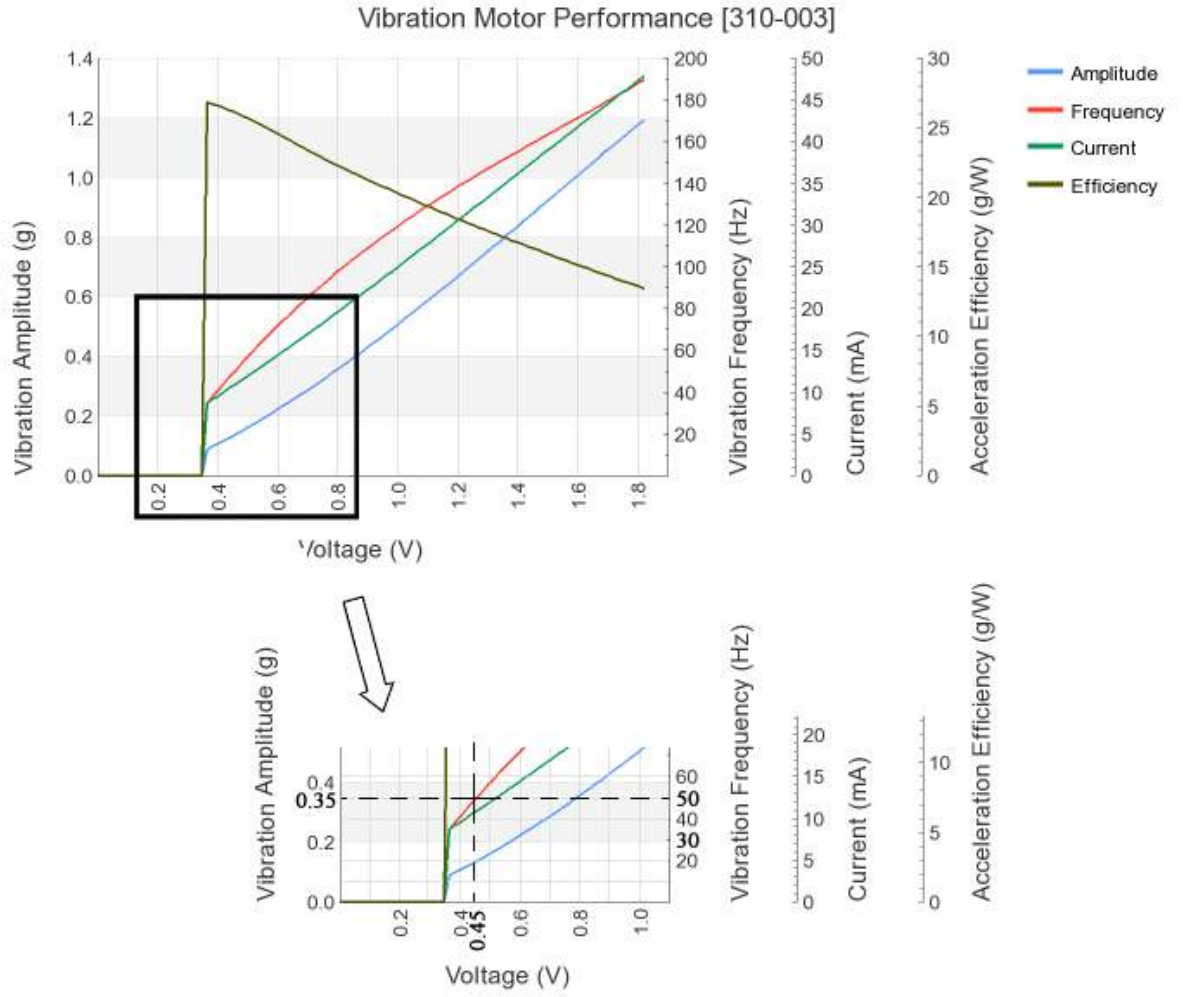


Şekil 10 Titreşim motorunun 3D yazıcıda modellenen kapalı hali

Şekil 8’de görüldüğü üzere, diyotlar ve motor, seri olarak bağlanmıştır. Batarya düzeneğinin tam olarak 1.55V olabilmesi için Şekil 9’de yer alan düzenek kurulmuştur. Tüm düzeneğin konumlandırıldığı 3D yazıcı için modellenen ve çıktısı alınan kapak Şekil 10’te gösterilmiştir.

Tasarım Hesaplamaları

Bataryanın sağladığı 1.55V değeri motor için yüksek olması nedeniyle, iki seri diyot kullanılmıştır. Bu diyotlar motora aktarılabilecek gerilimin genliğini düşürmek amacıyla kullanılmıştır. Şekil 8’de yer alan D1 diyotu, Bat85 türünde bir schottky diyottur. Motorun çalışması ile diyot üzerinde okunacak nominal akım değeri 12mA seviyesinde olup, diyot üzerinde ölçülecek gerilim değeri yaklaşık 0.45V olacaktır. Devrede yer alan diğer bir diyot (D2) ise RGP15A THRU RGP15M türü bir diyottur. Motorun yine çalışması ile D2 üzerinde okunacak nominal akım değeri 12mA seviyesinde olup, diyot üzerinde ölçülecek gerilim değeri yaklaşık 0.65V olacaktır. Her iki diyonun çalışması ile diyotların üzerine düşecek toplam gerilimin 1.1V olduğu görülmektedir. Bataryanın sağladığı 1.55V’luk değerinin 1.1V bölümü diyotlarda harcandıktan sonar geriye kalan 0.45V’luk kısım motor tarafında ölçülür. Motora 0.45V uygulandığı durumda, yaklaşık olarak $g=0.35$ olacak şekilde bir vibrasyon genliği ve **50 Hz** titreşim frekansı elde edilir. Bu genlik değeri motorun karakteristik eğrisinden de anlaşılabilmektedir (Şekil11).



Şekil11 Çalışmada kullanılan motorun gerilim-titreşim frekansı karakteristiği. Burada titreşim motoruna uygulanan gerilime göre elde edilen titreşim frekansı görülmektedir.

Teknik Testler

Ayrıca cihazın kontrolü için TIME TV200 Kalem Tipi Vibrasyon Ölçer Cihaz ile cihazın titreşim kontrolleri yapılmıştır.

Çalışmamızda Kullanılan Cihazın Tıbbi Cihaz Yönetmeliğinin Madde 7, Ek I (1 ve 2)'de Belirtilen Yönergelere Göre Değerlendirilmesi

Elektriksel akımın insan vücudunda oluşturabileceği fizyolojik etkiler değerlendirildiğinde 0.01 mA'den daha düşük akımın hissedilemez. 1-5 mA arası bir değer ise temas edilen vücut segmentinde karıncalanma ve kasların hareketinde çok düşük oranda bir güçsüzlükle kendini gösterebilir.

Avrupa Birliğince yayınlanmış bulunan 2006/95/AT sayılı Alçak Gerilim Talimatnamesi, elektrikli aletlerin güvenlik kaidelerini düzenlemektedir.

Bu kaideler temel alınarak Türkiye’de de Sanayi ve Ticaret Bakanlığı tarafından “Alçak Gerilim Yönetmeliği (2006/95/AT)” yayımlanmıştır. Radyoloji ve tıp alanlarında kullanılan elektrikli araçlar da yönetmeliğin kapsamına girmektedir.

Temel olarak yukarıda bahsedilen yönetmelik, aşağıdaki niteliklere haiz her çeşit elektrikli alet ve ekipmanlara uygulanmaktadır:

- 50 ile 1000 volt arasında alternatif akım kullanan, veya
- 75 ile 1500 volt arasında doğru akım kullanan cihazlar.

Cihazımızda kullanılan güç kaynağı 3,7V gerime sahip Li-Po bataryadır. Bu bataryadan çıkan gerim kullanılan DC/DC Step Up/Down Gerilim Regülatörü ile titreşim motoruna ulaştığında 0,45V’a düşmektedir. Bu bakımdan yukarıdaki yönetmelikçe uygulanması gereken testlerin çok uzağında yer alan parametreler kullanılmaktadır.

Cihazımız tamamen kapalı bir kutu içerisine gömülmüş durumdadır. Kapalı kutu tamamen yalıtkan özelliğe sahip ve insan sağlığına zararlı bir etki içermeyen PLA filamentlerince 3D yazıcıda imal edilmiştir.

Cihazımızın dış kısmında yine insan sağlığı için herhangi bir zararlı etkisi bulunmayan elastik bandajlar kullanılacak ve hasta ile tam temas sağlanmıştır.

Cihaz dış kısmı insan derisi ile temas ettiğinde fiziksel herhangi bir zararın oluşmaması için tüm sivri kısımları yuvarlatılmış olup ergonomik bir yapıda üretilmiştir.

Kullanımı sadece aç/kapa cihazına bağlı olan ve bir zamanlayıcı eşliğinde kolayca kullanılabilen bu cihaz için gönüllü veya yakınlarına gerekli eğitimler verilerek olası risk faktörleri en aza indirilmeye çalışılmıştır.

4.1.6 İmalat Metotları ile Bileşenleri

Prototipi Elektrik/Elektronik Mühendisi Prof. Dr. Sıraç Özerdem ile birlikte tasarlanan cihaz, her aşamasını beraberce yürüttüğümüz bir biyomedikal firmasının teknisyenleri tarafından üretilmiştir.

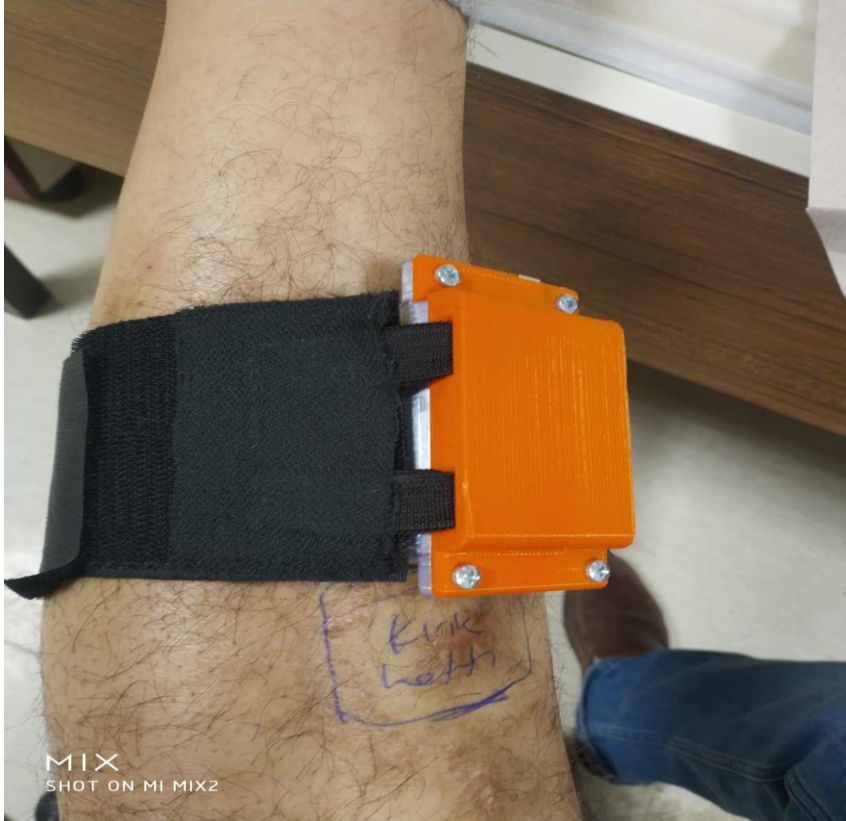
Titreşim üretecek motor İngiltere’de faaliyet gösteren Precision Microdrives™ firmasından edinilmiştir. Bu firmanın seçilmesindeki neden kullanılan Coin-Vibration tipi motor üreten firmalar arasında ürünlerini şemalandıran ve teknik bilgi verebilen bir firma olmasıdır.

Teknik ekibimizce tasarlanan “Step Up/Down Regülatörü” bir ana kart etrafına yerleştirilen çeşitli elektronik aksamdan oluşmuştur. Bu parça gönüllülere verdiğimiz titreşim parametrelerine ulaşmamızı sağlamıştır.

Cihazın içine gireceği kutu 3D yazıcıda PLA (Polylactic Acid) filamentleri ile kaplanmıştır. Mısır nişastası ve şeker kamışından üretilen organik bir biyopolimer ve termoplastiktir olan bu madde, bu nedenle, insan sağlığına zararlı değildir.

Cihazın hastaya bağlanmasını hipoallerjik elastik bandajlar sağlamıştır.

Cihaza ait risk faktörlerini içeren bilgiler; Risk Yönetim Planı, Tehlike Tanımlamaları, Risk Analizi ve Değerlendirme Tablosu, Risk Yönetim Raporu, tezin sonuna eklenmiştir.



Şekil 12 SF-1 Cihazının uygulanması

4.2.DEĞERLENDİRME FORMLARI

4.2.1. *The Non-Union Scoring System (NUSS)*

Gönüllülerin istatistiksel verilerinin anlamlı olabilmesi için son dönemde uluslararası geçerlik ve güvenirlik çalışmalarında (87) olumlu sonuç almış The Non-Union Scoring System (NUSS) (88) skalası kullanılmıştır. Bu skala kemiğin genel durumundan Nonunion için kullanılan tanımlayıcı bir sınıflandırma olan Weber & Cech grubunu içeren, yumuşak dokuların durumunu, hastanın genel sağlık durumu ile enfeksiyon riski parametrelerinden iyileşmeyi bozması muhtemel sigara, Non-streoid Antienflamatuar (NSAII) kullanımına kadar kemik iyileşmesi çerçevesinde sorulacak majör soruları hemen tamamen içine almış durumdadır.

Abunassar ve arkadaşları 2002-2009 yılları arasındaki alt extremité Nonunion vakalarını değerlendirdikleri çalışmalarında NUSS skorunun kılavuz olarak değerlendirilebileceği iddiasında bulunmuşlardır (89). Hastalık sürecine ait bir tür kimlik kartı gibi kullanılabilecek olan bu skor deney ve kontrol gruplarındaki gönüllülerin benzerliği açısından kullanışlı bir skor gibi gözükmekte olup bu çalışmada da daha kantitatif kıyaslama olanağı veren NUSS skalası kullanılmıştır (Bkz. Ek 9.8.).

4.2.2. *AOFAS Skalası*

The American Orthopaedic Foot & Ankle Derneği tarafından geliştirilen bu test (90) klinisyenlerin diz altı vücut bölgesi için sık kullandığı testler arasında yer alır. AOFAS arka ayak/ayakbileği değerlendirme skalası; ağrı, fonksiyon ve düzgünlüğü çeşitli gözlem ve sorularla ölçmeyi amaçlar (Bkz. 9.9.).

4.2.3. *Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru (RUST)*

Bu skor Nonunion tanımına uygun olarak her bir korteksin tek tek değerlendirmesi esasına dayanır. Değerlendirme kallus dokusunun varlığı veya yokluğunu kırık hattının görülebilirliğiyle birleştirilerek bir puan belirler. 0 ile 3 arasında değişen bu skor BT ve Radyolojik görüntünün yorumlanması amacıyla kullanılmıştır. 5 farklı ortopedistin yorumladığı filmlerde ortak bir uzlaşma aranmış ve puanlama buna göre verilmiştir.

Her kortikal kemik başına verilecek puan	Kemik Kallus	Kırık Hattı
1	Yok	Görülebilir
2	Var	Görülebilir
3	Var	Görülemez

Tablo 2 Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru Puanlama (RUST)

X-RAY-BT		Başlangıçta	3. AY
		Kemik Kallus	Kemik Kallus
	Anterior Kortikal		
	Posterior Kortikal		
	Lateral Kortikal		
	Medial Kortikal		
TOPLAM			

Tablo 3 RUST-Gönüllüye özel puanlama formu

4.3 İstatistiksel Yöntem

Çalışmada elde edilen sayısal veriler aritmetik ortalama±Standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin karşılaştırılmasında SPSS programı kullanıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, öncesi-sonrası verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ alındı.

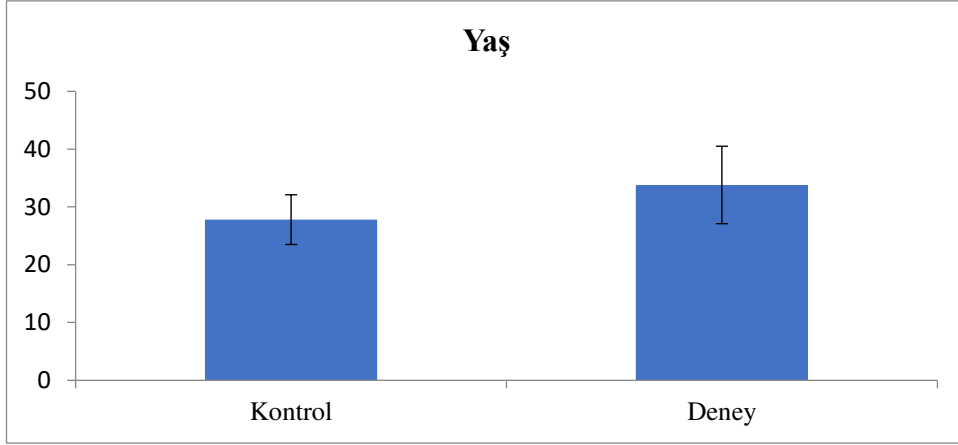
5. BULGULAR

	Kontrol (n=5)	Deney (n=5)	P=
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş	27,8±4,3	33,8±6,7	0.142
RUST (Önce)	5,4±1,9	5,0±1,73	0.906
RUST (Sonra)	6,0±2,0	6,4±1,5	0.663
AOFAS (Önce)	38,8±21,5	49,4±22,0	0.347
AOFAS (Sonra)	49,8±29,7	67,4±18,5	0.251
Ağrı (Önce)	4,0±8,9	1,0±0,0	0.317
Ağrı (Sonra)	10,0±14,1	28,0±4,47	0.041
Fonksiyon (Önce)	28,4±13,2	27,0±18,0	0.917
Fonksiyon (Sonra)	33,4±14,8	40,0±10,2	0.295
NUSS	16,8±7,1	16,0±6,8	0.600

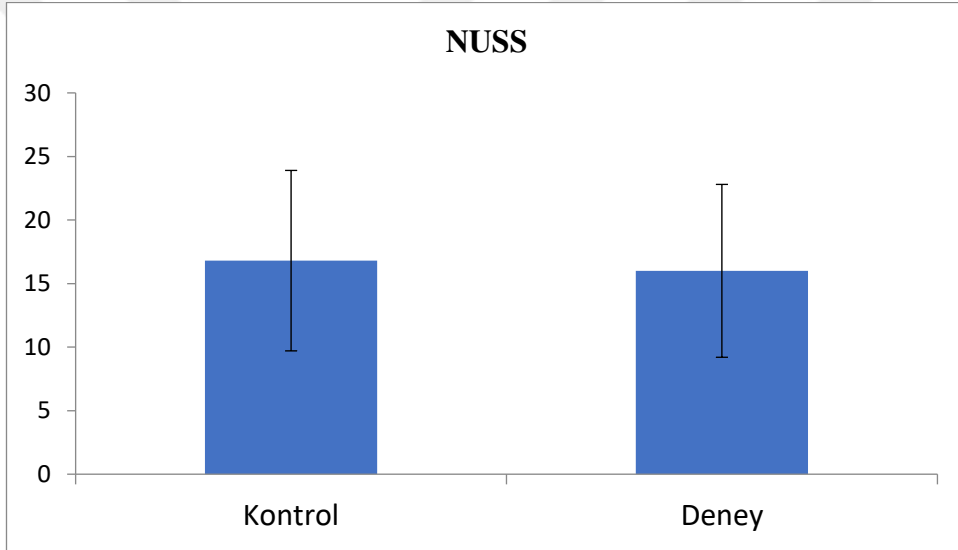
Tablo 4 Kontrol ve Deney gruplarına ait verilerin karşılaştırılması. RUST: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru, AOFAS: Arka ayak/ayakbileği değerlendirme skalası, NUSS: Non-Union Skorum Sistemi

Kontrol ve deney gruplarına ait veriler Tablo 4'te verilmiştir. Araştırmaya katılan kontrol ve deney gruplarındaki gönüllülerin yaş ortalamaları karşılaştırıldığında veriler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$, Tablo 4,

Grafik 1). AOFAS skoru açısından bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$, Tablo 4). AOFAS skorunun bir parçası olan ağrı ve fonksiyon skorları karşılaştırıldığında; kontrol ve deney grupları arasında önceki ağrı, önceki fonksiyon ve sonraki fonksiyon değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$, Tablo 4). Cihazı kullanmaya başladıktan 3 ay sonraki ağrı skoru açısından bakıldığında ise deney grubunda skoru kontrol grubundaki skora göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir ($p=0.041$, Tablo 4). Nonunion üzerindeki tüm etkileri değerlendiren bir puantaj skalası olan NUSS açısından bakıldığında deney ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$, Tablo 4, Grafik 2).



Grafik 1: Kontrol ve Deney gruplarına ait yaş verileri.

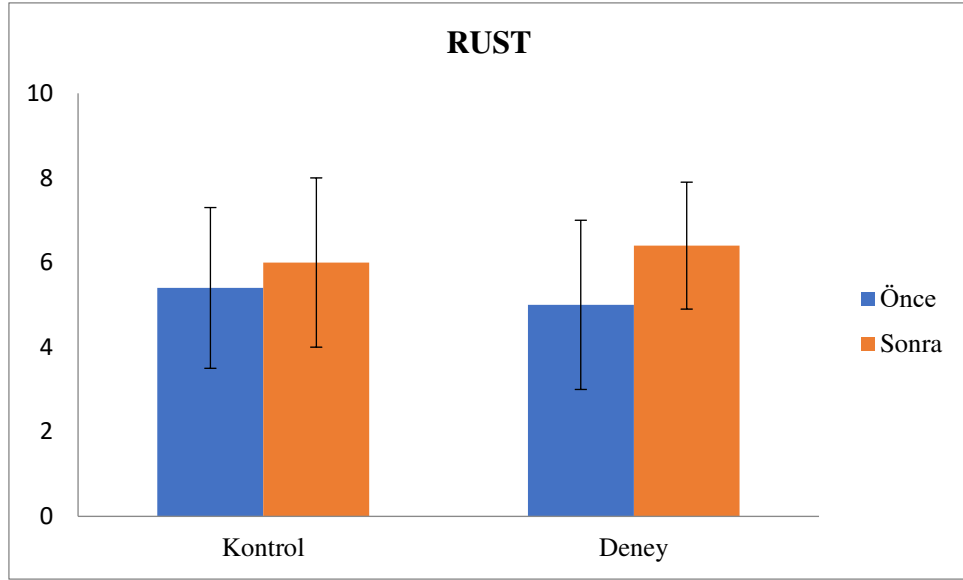


Grafik 2: Kontrol ve Deney grubuna ait NUSS değerleri. NUSS: Non-Union Skorlama Sistemi .

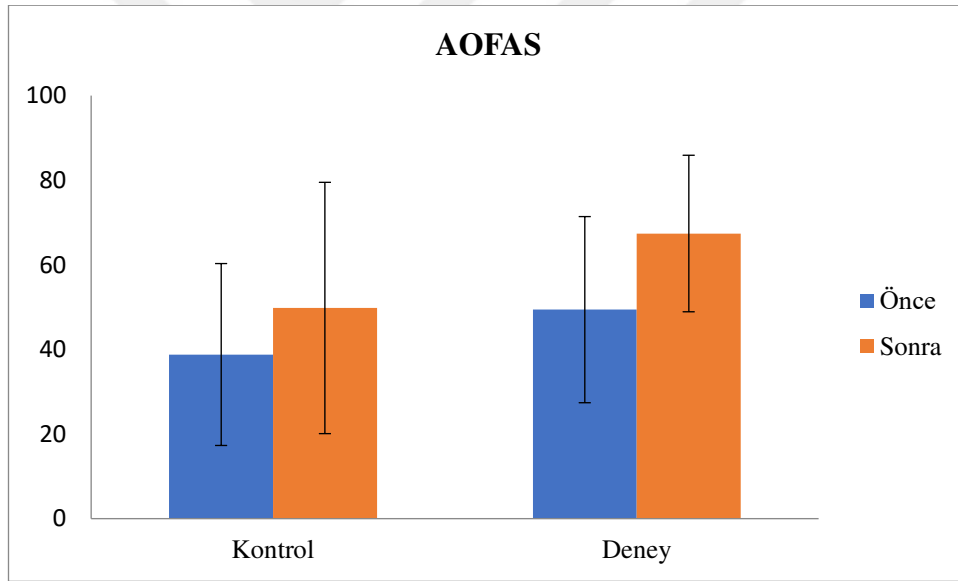
		Önce	Sonra	P=
RUST	Kontrol	5,4±1,9	6,0±2,0	0.180
	Deney	5,0±1,73	6,4±1,5	0.066
AOFAS	Kontrol	38,8±21,5	49,8±29,7	0.317
	Deney	49,4±22,0	67,4±18,5	0.279
Ağrı	Kontrol	4,0±8,9	10,0±14,1	0.317
	Deney	1,0±0,0	28,0±4,47	0.034
Fonksiyon	Kontrol	28,4±13,2	33,4±14,8	0.317
	Deney	27,0±18,0	40,0±10,2	0.043

Tablo 5 Kontrol ve Deney gruplarının çalışma için belirlenen sürenin başında ve sonunda elde edilen skorların Wilcoxon testi ile değerlendirilmesi. RUST: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru, AOFAS: Arka ayak/ayakbileği değerlendirme skalası.

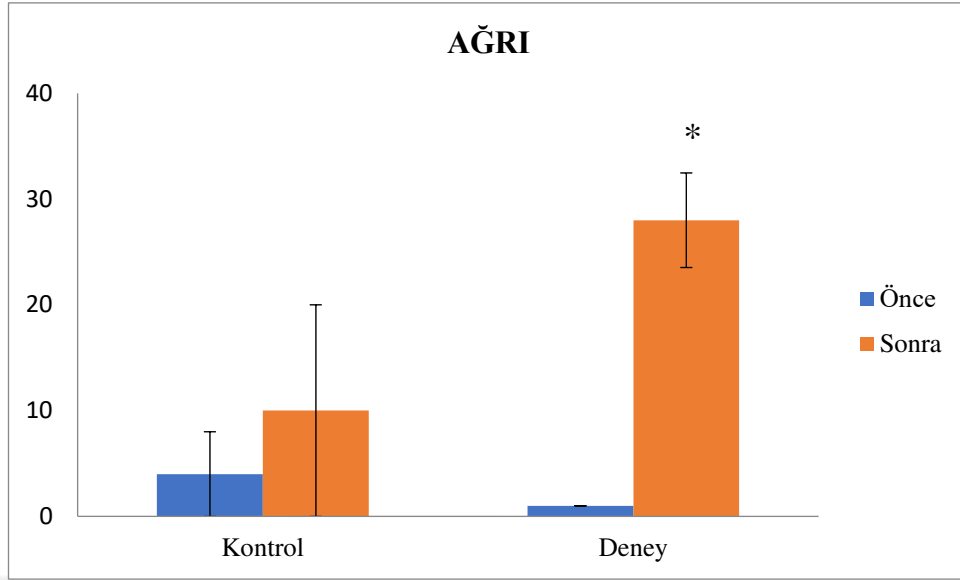
Kontrol ve deney grubundaki deneklerin çalışmaya alındıkları andaki ve çalışmaya alındıktan üç ay sonraki RUST, AOFAS, ağrı ve fonksiyon skor değerleri öncesi ve sonrası veriler olarak Tablo 5'de sunulmuştur. RUST ve AOFAS değerleri açısından kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de da öncesi ve sonrası skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$, Tablo 5, Grafik 3-4). AOFAS skorunun bir parçası olan ağrı ve fonksiyon skorları ayrı olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda öncesi ve sonrası verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0.05$, Tablo 5, Grafik 5-6) deney grubunda ağrı ve fonksiyon skorlarının sonraki ölçümlerinin öncesindeki ölçümlere göre anlamlı olarak yükseldiği gözlenmiştir (sırasıyla $p<0.034$ ve $p<0.043$, Tablo 5, Grafik 5-6).



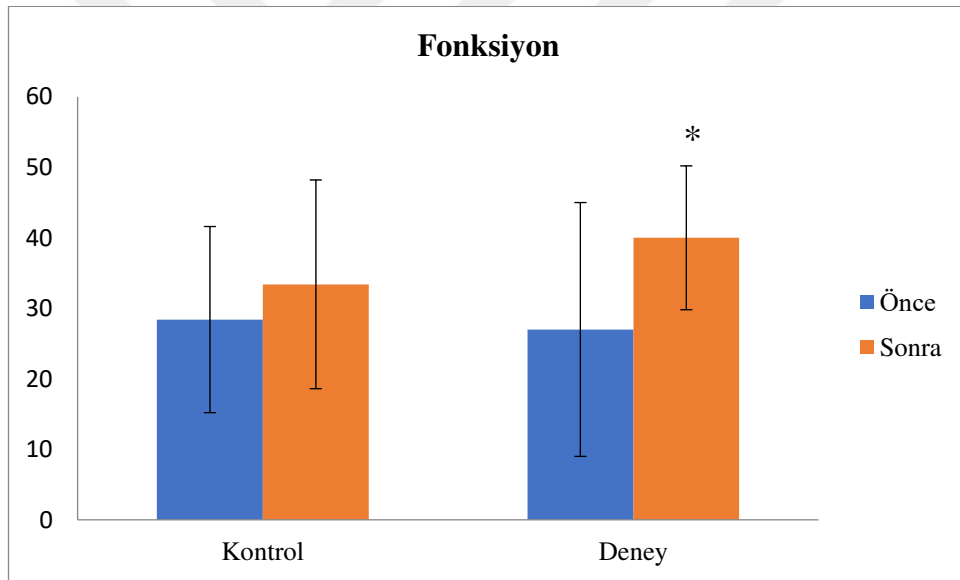
Grafik 3 RUST verilerinin grafiksel gösterimi. RUST: Tibia Kırıklarında Radyografik Kaynama Skoru



Grafik 4 AOFAS verilerinin grafiksel gösterimi. AOFAS: Arka Ayak/Ayak Bileği Skorlaması



Grafik 5 Ağrıya ait verilen grafiksel gösterimi (* $p<0.05$).



Grafik 6 Fonksiyon verilerinin grafiksel verileri * $p<0.05$.

6. TARTIŞMA

Çalışmamızla ilgili olarak yaptığımız literatür taramasında DYYFT ile Nonunion arasındaki ilişkiyi irdeleyen ne bir klinik ne de bir hayvan deneyine rastlanmıştır. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızı direk olarak kıyaslayabileceğimiz bir çalışma gözükmemektedir. Bunun yanında lokal DYYFT ile kırık arasındaki klinik ilişkiyi (in-vivo) osteoporotik kırıklar haricinde inceleyen yayına da rastlamadık.

Slatkovska ve arkadaşları (91) bir kontrol olmak üzere toplamda 3 gruptan oluşan 202 postmenapozal kadına (0,3 g) 90 Hz ve 30 Hz DYYTF tüm vücut uygulaması yaptılar. Sonuçta titreşim yapılan grup kontrol grubuyla karşılaştırıldığında DEXA değerlendirmelerinde anlamlı bir sonuçla karşılaşmadılar. Buna karşılık Marín-Cascales (85) ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları review ve metaanaliz çalışmasında 10 tüm vücut uygulaması yapılmış çalışmadan elde ettikleri verilere dayanarak 462 postmenapozal kadında femur boynu ve lomber vertebraların BMD'lerini kontrol gruplarına göre anlamlı bulmuşlardır.

Moazen ve arkadaşları (92) 2019 yılında yaptıkları hayvan deneyinde daha önce yapılan çalışmalarda DYYFT'nin anabolik etkisinin non-union üzerinde de denenebileceği öngörüsünden yola çıkarak eksternal fiksator uyguladıkları fare bacakları ile kadavradan alınan insan bacağına verdikleri değişik yükler altında (50,100, 33, 150 ve 200 N) aksiyal (tüm vücut) olarak verdikleri titreşimlerin (0.3 g, 32-35 Hz) boşluk üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Kadavrada yapılan bu çalışma ile bizim çalışmamızda kullandığımız parametreler birbirine yakın parametrelerdir (0.3 g, 50 Hz). Moazen ve arkadaşları yumuşak dokunun etkisinin ortadan kalktığı iki örneklemlerinde de titreşim ile birlikte kırığın boşluk bölgesinde 0.024 mm ve 0.016 mm bir yaklaşma tespit ettiklerini belirtmiş ve diğer araştırmacıların ölçümlerini yaparken in vitro çalışmada elde ettikleri bu yaklaşımı akılda tutmalarını önermişlerdir. Çalışmamız radial titreşim vermekle aksiyal yöndeki tüm vücut uygulamasından farklıdır.

Leung (93) ve arkadaşları 18 ay boyunca 60 yaş üzerindeki 364 deney, 346 kontrol olmak üzere toplam 710 menapoz sonrası kadınlarda DYYFT (0,3 g 35 Hz)'nin etkisini araştırdıkları yayında deney grubunu iki gruba ayırarak 18 ay boyunca haftada beş gün olmak üzere bizim çalışmamızdan farklı olarak ayak tabanından

verdikleri aksiyal titreşim uygulaması yaptılar. Sonuçları başta kemik mineral yoğunluğu olmak üzere, düşme oranları ve birkaç parametrede daha 0, 9 ve 18. aylarda değerlendirdiler. Kemik mineral yoğunluğunda titreşim grubuyla kontrol grubu arasında herhangi bir değişim tespit edemediler. Kemik yoğunluğunu femur boynu ile vertebraları DXA (x-ray absorptiometry) ile değerlendirmişlerdir. Çalışmamız kemik mineral yoğunluğundan çok tibia nonuniondaki boşluğa odaklanmakta, iyileşmeyi Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve X-Ray ile ortaya koymaya çalışmaktadır. Çalışmamıza ayrıca herhangi bir postmenapozal kadın alınmamış, osteogenezi aktif bireylerden oluşan bir hasta aralığı (18-45 yaş) tercih edilmiştir. Bunun sebebi menapoz fizyolojisinde görülen kemik değişimlerinin çalışma sonuçlarını etkileme ihtimalidir.

Li ve arkadaşlarının (94) 2018 yılında 12 aylık koyunların arka bacaklarında osteotomize ile oluşturdukları yapay kırık sonrası *aksiyal olarak* DYYFT sürekli ve aralıklı olmak üzere toplamda 8 hafta boyunca değişik gün sayılarına (1,3,5,7,14 gün) göre ara verilerek uygulanmış; sonuçta her gün sürekli titreşime maruz bırakılan grup ile 7 gün aralıklarla (intermittant) titreşim verilen gruplarda en yüksek oranda kallus dokusu elde edilmiştir. Li ve arkadaşları DYYFT parametrelerini 0,25 g ve 35 Hz olarak belirlemişler ve tedavi süresini her gün için 15 dakika olarak ayarlamışlardır.

Shi ve arkadaşları (80) 2010 yılında yayınlanan makalelerinde osteoporotik titreşim grubu, osteoporotik kontrol grubu, sham titreşim grubu ve sham kontrol grubu olmak üzere 4 grup sıçan üzerinde yaptıkları deneylerde 0,3 g ve 35 Hz gibi bir DYYFT değeri ile tedavi 8 hafta boyunca günde 15 dakika uygulanmış ve titreşim gruplarının her ikisinde de kallus dokusunun oluşumu ve trabeküler köprüleşme oranlarında diğer gruplara oranla anlamlı bir farka sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Wu ve arkadaşlarının (75) osteoblast benzeri hücre serileri (MLO-Y4) üzerinde yapmış oldukları çalışmada hücrelere verilen frekans modüllerinin 90 Hz olması halinde F-Aktin proteinlerinin azaldığını, 35 Hz verildiğinde ise arttığını göstermiştir. Aynı şekilde Wang (95) ve arkadaşları ise kemikte anabolik etki için çeşitli titreşim frekanslarından en etkili olanlarının 35 Hz ile 50 Hz olduğunu belirtmişlerdir.

Daha önce yapılmış olan çalışmalardaki (80,95,94) (0,35 g, 50 Hz) DYYFT uygulama parametreleri ile bizim çalışmamızda gönüllülerimize uyguladığımız; her gün 20 dakika boyunca 0,35 g-50 Hz tedavi parametreleri sonuç alabilirlik açısından uyumluluk göstermektedir. Li ve arkadaşlarında en yüksek kallus dokusuna sahip olan gruba toplamda sekiz hafta DYYFT vermeleri ile Shi ve arkadaşlarının 8 hafta boyunca titreşim uygulaması yapmış olmaları bizim çalışmamızda gönüllülerimize verdiğimiz 12 hafta ile uyumlu gözükmektedir.

Bilgin ve arkadaşlarının (86) yapmış oldukları çalışmada kullandıkları “kelepçe metodu” radial bir DYYFT uygulaması imkânı tanımaktadır. Bu metot kemiğin titreşime vermiş olduğu cevabın geçerliği açısından dikkate değer özellikler taşımaktadır. Kemik dış ortamlardan etkilenen ve şeklini üzerine binen streslere göre ayarlama yeteneğine sahip olan bir dokudur. Dokuya bu özelliğini kazandıran mekanoduyarlık ve mekanotransdüksiyon özellikleridir. Mekanoduyarlık; kemiğin üzerine gelen güçlere tepki vermesini yöneten ve yönlendiren bir sistemin genel adıdır denebilir. Bu güçlerin mekanotransdüksiyon sayesinde kemiğin hayatiyetini sağlayan yapılara iletilmesi ve buna göre pozisyon alması sağlanır.

Kemiğin dışardan gelen güçlere karşı gösterdiği reaksiyon kırıkta bir miktar daha değişiklik göstererek sürmeye devam eder. Tıpkı kâğıdın bir tarafındaki demir tozlarının kâğıdın diğer tarafından yaklaştırılan demir doğrultusunda yer değiştirmeye başlaması gibi kemik de özellikle stresin geldiği yöne doğru metabolizmasını arttırma ve dayanıklılığını çoğaltma yönüne reaksiyon gösterir. Esasında osteositlerin yalnız olmadığı ve kemik iliği hücrelerinin de katıldığı bir yenileşme süreci başlar (79). Öncelikle osteositler osteoblastojenik özellik gösterip farklılaşarak osteoblastlara dönüşür (98). Kemik yapımından sorumlu osteoblastlar özellikle *stresin geldiği kemik yönüne doğru* hücre içi WNT/ β -catenin yolağını kullanarak kemik yapımını arttırırken diğer taraftan salgıladıkları OPGL sayesinde osteoklastları rezorpsiyonu önleme lehine uyarırlar (96,97). Gerek bizim çalışmamız gerekse Bilgin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile Nonunion bölgesi hedef altına alınmaktadır. Deney grupları ile kontrol grupları kallus dokusunun değerlendirildiği RUST skorları karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ancak yukarıdaki çalışmalara dayanarak, yapılacak daha kapsamlı ve uzun süreli bir çalışmada daha iyi sonuç alınabilir.

McCann ve arkadaşları (98) 10 haftalık farelere verdikleri 0,3 g ve 45 Hz DYYFT titreşimi haftada 5 defa 30 dakika olmak üzere 4 hafta boyunca aksiyal olarak tatbik edip sonuçları değerlendirdiler. Buna göre farelerin diz eklemlerinde osteoartriti düşündürecek menisküs yırtıkları ve kıkırdak deformasyonu gözlemlendiler. Ayrıca tibial plato kemik hücrelerinde de olumlu yönde herhangi bir değişiklik saptamadılar. Çalışmamızda cihazımızdan çıkan uyarılar tibianın fasies medialisine uygulanmıştır. Bu bölge eklem ve ekleme ait yapılardan uzak olup, uygulanan parametreler Dünya Sağlık Örgütü'nün güvenli olarak nitelediği parametrelerden oluşmaktadır (72).

Çalışmamıza katılan gönüllülerin yalnızca ağrıları azalmış olsaydı bu durumu Malzack ve Wall'un "kapı kontrol teorisi" ile açıklayabilir ve arka spinal kordta titreşimi ileten sinir afferentlerinin ağrı afferentlerine baskın gelebileceğini iddia edebilirdik (99). Bu durum her ne kadar gönüllülerdeki ağrının azalmasını açıklasa da gönüllülerdeki fonksiyon bozukluğunun istatistiksel olarak anlamlı çıkması sadece ağrı kesici bir etkinin oluşmadığını düşündürebilir.

6.1 Çalışmanın Sınırlılıkları ve Güçlü Yanları

Çalışmamızın güçlü sayılabilecek yanı DYYFT çalışmasının klinik olarak postmenapozal kırıklar haricinde herhangi bir kırık türünde çalışılmadığı gibi nonunion tibia kırıklarında da daha önce hiç çalışılmamış olmasıdır. Öte yandan daha önce birlikte çalıştığımız Bilgin ve arkadaşlarının yayınında tanımladığımız "kelepçe metodu" ile birlikte bugüne kadar uygulanagelen tüm vücut uygulamalarının dışında lokal bir uygulamanın klinikte ilk kez uygulanması söz konusu olmuştur.

Nonunion Tibia kırıklarının tüm toplum genelinde ancak milyonların kesirleriyle belirtildiği bir hastalık türü olması ise en büyük sınırlılık durumu oluşturmıştır. Bu sınırlılık durumunu aşmak için çalışmaya başladığımız tek merkezli çalışmadan, 10 merkezin dahil olduğu 11 ortopedi uzmanının dahil olduğu bir çalışmaya geçiş yapılmıştır. Bu durum Diyarbakır dışından Mardin, Adıyaman ve Şanlıurfa'dan gönüllülerin katılımıyla sonuçlansa da hedeflenen hasta sayısına doktora tez süresi içinde ulaşmak mümkün gözükmemektedir. İskoçya'da yapılan araştırmada tüm ülke genelinde bile ancak bir yılda 25 tane Nonunion vakası görüldüğü göz önüne alındığında içinde bulunulan koşullar daha iyi anlaşılacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nonunion tibia kırıklarının birçok parametreye bağlı olarak meydana gelmesi veya birçok etmenden etkilenecek şekilde seyreden bir hastalık türü oluşu belirli bir standart içeren gönüllü bulmayı zorlaştırmıştır. Bu durum NUSS puanlama sistemi ile aşılmaya çalışılmıştır. Hem deney grubunda hem de kontrol grubunda NUSS puanlama ortalamaları neredeyse aynı olmuş ($16,8 \pm 7,1$; $16,0 \pm 6,8$) ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konmuştur ($p > 0,05$).

Çalışmada AOFAS skorlamasının bir alt birimi olarak ağrının istatistiksel olarak anlamlı olması ($p < 0,05$) cihazın ağrıyı azalttığını ortaya koymuştur. Ağrıyı azaltma mekanizmasıyla ilgili olarak yapılabilecek -örneğin kapı kontrol mekanizması gibi- birçok yorum ortaya konabilir. Bununla beraber nonunion tanısının konmasına radyografik incelemeler kadar hastanın beyan ettiği ağrının durumu da önemli bir etkindir.

AOFAS skorlamasının alt birimlerinden bir diğeri de hastanın fonksiyonel durumu hakkında bilgi vermesidir. Deney ve kontrol grupları arasındaki fonksiyonel durumun istatistiksel olarak ($p < 0,05$) cihaz kullananların lehine anlamlı değişiklikler içermesi dikkat çekicidir.

Bu çalışmanın gerek ağrıyı azaltması ve gerekse fonksiyonu düzeltici etkisinin bulunması benzeri çalışmaların yapılabileceği konusunda umutlar vermektedir.

Özellikle daha çok ortak noktaya sahip nonunion vakaları seçilerek daha uzun sürelerde ve daha fazla laboratuvar/tetkik metotları kullanılarak genişletilebilir.

DYYFT titreşimi sunan cihazların diğer cerrahi dışı tedavilere göre çok ucuz olması bu konuda yapılacak çalışmalar için önemli bir başlangıç noktası olarak kabul edilebilir.

KAYNAKÇA

1. Sprague S, Bhandhari M. An economic evaluation of early versus delayed operative treatment in patients with closed tibial shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122:15–23.
2. Russell TA. Fractures of the tibial diaphysis. In: Levine AM (ed) *Orthopaedic knowledge update trauma*. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Rosemont, 1996,p: 171–179.
3. Court-Brown CM, Bugler KE, Clement ND, Duckworth AD, McQueen MM. The epidemiology of open fractures in adults. A 15-year review. *Injury*. 2012;43:891-897.
4. Aitken SA, Watson BS, Wood AM, Court-Brown CM. Sports-related fractures in South East Scotland: an analysis of 990 fractures. *J Orthop Surg*. 2014; 22:313-317.
5. Eggli S, Scholl E, Hertel R. Versorgung von IIIB offenen Unterschenkelfrakturen durch Fröhner-Hosteosynthese und lokalen Muskellappen. *Unfallchirurg*. 1998;101:674–683.
6. Court-Brown CM. Reamed intramedullary tibial nailing: an overview and analysis of 1106 cases. *J Orthop Trauma*. 2004;18: 96–101.
7. Malik MH, Harwood P, Diggle P, Khan SA. Factors affecting rates of infection and nonunion in intramedullary nailing. *J Bone Joint Surg*. 2004;86-B:556–560.
8. Sanders R, Jersinovich I, Anglen J, et al. The treatment of open tibial shaft fractures using an interlocked intramedullary nail without reaming. *J Orthop Trauma* 1994;8: 504–510.
9. Brinker MR, Daniel PO. Nonunions: Evaluation and Treatment. Browner B, Jupiter J, Krettek C, Anderson P, editors. *Skeletal Trauma: Basic Science, Management and Reconstruction*, 5th ed. Philadelphia, PA. Elsevier Inc.; 2015. P:637–718.
10. Dailey HL., Wu KA., Wu PS et al. Tibial fracture nonunion and time to healing following reamed intramedullary nailing: Risk factors based on a single-centre review of 1003 patients. *Journal of Orthopaedic Trauma* Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/BOT.0000000000001173
11. Mills LA, Aitken SA, Simpson AHRW. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults. *Acta Orthop*. 2017 ; 88(4):434-439.
12. Hak, David J.; Fitzpatrick, Daniel; Bishop, Julius A.; et al. Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *INJURY-INTERNATIONAL JOURNAL OF THE CARE OF THE INJURED* 2014; 45(2) P: S3-S7.
13. Nolte PA, van der Krans A, Patka P, Janssen IM, Ryaby JP, Albers GH. Low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of nonunions. *J Trauma*. 2001;51(4):693-702.
14. Moghaddam A, Yildirim TM, Westhauser F, et al. Low intensity pulsed ultrasound in the treatment of long bone nonunions: Evaluation of cytokine expression as a tool for objectifying nonunion therapy. *J Orthop*. 2016 ;13(4):306-312.

-
15. Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, et al. Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 2017;48(7):1339-1347.
 16. Gossling HR, Bernstein RA, Abbott. Treatment of ununited tibial fractures: a comparison of surgery and pulsed electromagnetic fields (PEMF). *J.Orthopedics*. 1992 ;15(6):711-719.
 17. Assiotis A1, Sachinis NP, Chalidis BE. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of tibial delayed unions and nonunions. A prospective clinical study and review of the literature. *J Orthop Surg Res*. 2012 ;7-24.
 18. Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J et al. Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma*. 2010;24(3):133-141.
 19. Sella VR, do Bomfim FR, Machado PC et al. Effect of low-level laser therapy on bone repair: a randomized controlled experimental study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(3):1061-1068.
 20. Bayat M, Virdi A, Jalalifirouzkouhi R, Rezaei F. Comparison of effects of LLLT and LIPUS on fracture healing in animal models and patients: A systematic review. *Prog Biophys Mol Biol*. 2018;132:3-22.
 21. Aleem IS, Aleem I, Evaniew N, et al. Efficacy of Electrical Stimulators for Bone Healing: A Meta-Analysis of Randomized Sham-Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016; 6-19.
 22. Nandiraju D, Ahmed I. Human skeletal physiology and factors affecting its modeling and remodeling. *Fertil Steril*. 2019;112(5):775-781.
 23. Hlaing TT, Compston JE. Biochemical markers of bone turnovers. *Ann Clin Biochem* 2014;51(2):189–202.
 24. Kini U., Nandeesh B.N. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. In: Fogelman I., Gnanasegaran G., van der Wall H. (eds) *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2012.
 25. V. Tzelepi, A.C. Tsamandas, V. Zolota, C.D. Scopa, Bone anatomy, physiology and function, in: D. Kardamakis, V. Vassiliou, E. Chow (Eds.), *Bone Metastases: a Translational and Clinical Approach*, Springer Netherlands, Dordrecht, 2009, p: 3–30.
 26. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35:1301–1305.
 27. Cheng X, Wei B, Sun L, Hu X, Liang J, Chen Y. Astragaloside I Stimulates Osteoblast Differentiation Through the Wnt/ β -catenin Signaling Pathway. *Phytother Res*. 2016; 30(10):1680-1688.
 28. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 2007;13: 791–801.
 29. Nakashima, T. et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat. Med*. 2011;(17):1231–1234.

-
30. Dallas, S. L., Prideaux, M. & Bonewald, L. F. The osteocyte: an endocrine cell.... and more. *Endocr. Rev.* 2013;(34): 658–690.
31. Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 2008;118:421–428.
32. Nicolin, V., Narducci, P., Bareggi. Immunolocalization of protein kinase C alpha, delta, epsilon, and zeta during preosteoclast differentiation induced by receptor activator of NF-kappa B ligand and macrophage-colony stimulating factor. *JOURNAL OF HISTOTECHNOLOGY*.2006; 29 (3): 167-170.
33. Understanding coupling between bone resorption and formation: are reversal cells the missing link? Andersen TL, Abdelgawad ME, Kristensen HB, Hauge EM, et al. 2013; 183(1):235-246.
34. Einhorn, T. A. & Gerstenfeld, L. C. Fracture healing: mechanisms and interventions . *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015; 11: 45–54.
35. Mountziaris PM, Spicer PP, Kasper FK, Mikos AG. Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration. *Tissue Eng Part B Rev.* 2011; 17: 393–402.
36. Loi, Florence; Cordova, Luis A.; Pajarinen, Jukka; et al. Inflammation, fracture and bone repair. *BONE* 2016; 86 : 119-130 .
37. Pettit AR, Chang MK, Hume DA, Raggatt LJ. Osteal macrophages: a new twist on coupling during bone dynamics. *Bone.* 2008; 43: 976–982.
38. Xing Z, Lu C, Hu D, Yu YY, Wang X, Colnot C, Nakamura M, Wu Y, Miclau T, Marcucio RS. Multiple roles for CCR2 during fracture healing. *Dis Model Mech.* 2010; 3: 451–458.
39. Kon T, Cho TJ, Aizawa T, Yamazaki M, Nooh N, Graves D, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NF-kappaB ligand (osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2001; 16: 1004–1014.
40. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008; 19: 459–466.
41. Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury.* 2011; 42:551–555.
42. Xu L, Li G. Circulating mesenchymal stem cells and their clinical implications. *J Orthop Translat.* 2014; 2: 1–7.
43. Claes L, Recknagel S, Ignatius A. Fracture healing under healthy and inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; 8: 133–143.
44. Bielby R, Jones E, McGonagle D. The role of mesenchymal stem cells in maintenance and repair of bone. *Injury.* 2007; 38(Suppl 1):S26–32.

-
45. Wolff J. Das Gesetz. der Transformation der Knochen. Berlin, Germany: Hirschwald,1892.
46. Schmidt-Bleek, Katharina et al. “Boon and Bane of Inflammation in Bone Tissue Regeneration and Its Link with Angiogenesis.” Tissue engineering. Part B, Reviews vol. 2015, p: 354-364.
47. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008; 19: 459–466.
48. D.S. Elliott, K.J. Newman, D.P. Forward et al. A unified theory of bone healing and nonunion: BHN theory, *Bone Joint J* 2016, 98-B (7) .
49. E.Gomez-Barrena, P. Rosset, D. Lozano et al. Bone fracture healing: Cell therapy in delayed unions and nonunions.*BONE* 2015;70: 93-101.
50. Brinker MR, O’Connor DP. Exchange nailing of ununited fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89: 177–188.
51. Chalidis BE, Petsatodis GE, Sachinis NC, et al. Reamed interlocking intramedullary nailing for the treatment of tibial diaphyseal fractures and aseptic nonunions. Can we expect an optimum result? *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2009; 4(2):89–94.
52. Yang JS, Otero J, McAndrew CM,et al. Can tibial nonunion be predicted at 3 months after intramedullary nailing? *J Orthop Trauma.* 2013;27(11):599-603.
53. Copuroglu C, Calori GM, Giannoudis PV. Fracture non-union: Who is at risk? *Injury* 2013;44: 1379-1382.
54. Calori GM, Giannoudis PV. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: The role of the biological chamber. *Injury* 2011;42: 1191–1193.
55. Bishop JA, Palanca AA, Bellino MJ, Lowenberg DW. Assessment of compromised fracture healing. *J Am Acad Orthop Surg* 2012; 20: 273–282.
56. Toosi S, Behravan N, Behravan J. Nonunion fractures, mesenchymal stem cells and bone tissue engineering. *J Biomed Mater Res A.* 2018;106(9):2552-2562.
57. van Basten Batenburg M, Houben IB, Blokhuis TJ. The Non-Union Scoring System: an interobserver reliability study.*Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019 ;45(1):13-19.
58. Tjellden, A. K. E.; Kristiansen, S. M.; Birkedal, H.; et al. The pattern of human bone dissolutionA histological study of Iron Age warriors from a Danish wetland site. *INTERNATIONAL JOURNAL OF OSTEOARCHAEOLOGY* 2018; 28 (4): 407-418 .
59. Yu, Kanglun; Sellman, David P.; Bahraini, Anoosh; et al. Mechanical loading disrupts osteocyte plasma membranes which initiates mechanosensation events in bone. *JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH* 2018; 36 (2) : 653-662 .

-
60. Curtis, Kimberly J.; Coughlin, Thomas R.; Mason, Devon E.; et al. Bone marrow mechanotransduction in porcine explants alters kinase activation and enhances trabecular bone formation in the absence of osteocyte signaling. *BONE* 2018; 107 : 78-87 .
61. D.E. Ingber, Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction, *Annu. Rev. Physiol.* 1997;59: 575–599.
62. Trubelja, A., Bao, G. Molecular mechanisms of mechanosensing and mechanotransduction in living cells. *EXTREME MECHANICS LETTERS* 2018; 20 : 91-98.
63. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechanotransduction in bone: role of the lacuno-canalicular network. *FASEB J* 1999;13 Suppl:S101–112.
64. Geoghegan, Ivor P.; Hoey, David A.; McNamara, Laoise M. Integrins in Osteocyte Biology and Mechanotransduction. *CURRENT OSTEOPOROSIS REPORTS* 2019; 17 (4): 195-206 .
65. Quinn J, Sabokbar A, Denne M, de Vernejoul M, McGee J, Athanasou N. Inhibitory and stimulatory effects of prostaglandins on osteoclast differentiation. *Calcif Tissue Int* 1997;60(1):63–70.
66. Zheng C, Qu YX, Wang B, et al. COX-2/PGE2 facilitates fracture healing by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 ;23(22):9721-9728.
67. Sanders CE. Cardiovascular and peripheral vascular diseases:treatment by a motorized oscillating bed. *JAMA* 1936;106:916.
68. Rubin C, Gross T, Qin YX et al. Differentiation of the bone-tissue remodeling response to axial and torsional loading in the turkey ulna. *J Bone Joint Surg Am.*1996;78(10):1523-33.
69. Wolf, S; Augat, P; Eckert-Hubner, K; et al.Effects of high-frequency, low-magnitude mechanical stimulus on bone healing. *CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH* 2001; 385: 192-198 .
70. Rubin, C; Recker, R; Cullen, D; et al.Prevention of postmenopausal bone loss by a low-magnitude, high-frequency mechanical stimuli: A clinical trial assessing compliance, efficacy, and Safety. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* 2004; 19(3): 343-351 .
71. Pitukcheewanont, P., Safani, D. Extremely low-level, short-term mechanical stimulation increases cancellous and cortical bone density and muscle mass of children with low bone density - A pilot study. *ENDOCRINOLOGIST* 2006;16: 3128-132 .
72. International Standards Organization. Evaluation of human exposure to whole-body vibration. ISO 2631/1.Geneva 1985.
73. Xie, L., Jacobson, JM., Choi, ES., et al. Low-level mechanical vibrations can influence bone resorption and bone formation in the growing skeleton. *BONE* 2006; 39 : (5): 1059-66.

-
74. Lau E, Al-Dujaili S, Guenther A, et al. Effect of low-magnitude, high-frequency vibration on osteocytes in the regulation of osteoclasts. *Bone*. 2010;46(6):1508-1515.
 75. Wu, X-T.,Sun, L-W., Qi, H-Y., et al. The bio-response of osteocytes and its regulation on osteoblasts under vibration. *CELL BIOLOGY INTERNATIONAL* 2016; 40(4): 397-406.
 76. Lorusso, D.,Nikolov, HN., Holdsworth, DW., et al. Vibration of osteoblastic cells using a novel motion-control platform does not acutely alter cytosolic calcium, but desensitizes subsequent responses to extracellular ATP.*JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY*. Early Access: NOV 2019.
 77. Chen, B.,Lin, T.,Yang, X., et al. Low-magnitude, high-frequency vibration promotes the adhesion and the osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells cultured on a hydroxyapatite-coated surface: The direct role of Wnt/-catenin signaling pathway activation. *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE* 2016; 38 (5): 1531-1540.
 78. Ozcivici, Engin; Luu, Yen Kim; Adler, Ben; et al. Mechanical signals as anabolic agents in bone *NATURE REVIEWS RHEUMATOLOGY* 2010 6;1: 50-59.
 79. Judex, S., Lei, X.,Han, D., et al. Low-magnitude mechanical signals that stimulate bone formation in the ovariectomized rat are dependent on the applied frequency but not on the strain magnitude. *JOURNAL OF BIOMECHANICS* 2007;40(6): 1333-1339.
 80. Shi, HF.,Cheung, WH., Qin, L., et al. Low-magnitude high-frequency vibration treatment augments fracture healing in ovariectomy-induced osteoporotic bone. *BONE* 2010; 46(5) : 1299-1305 .
 81. Matsumoto, T., Goto, D. Effect of low-intensity whole-body vibration on bone defect repair and associated vascularization in mice. *MEDICAL & BIOLOGICAL ENGINEERING & COMPUTING* 2017;55 (12): 2257-2266 .
 82. Wang, S., Liu, Y., Tang, Y., et al. Direct Radial LMHF Microvibration Induced Bone Formation and Promoted Implant Osseointegration. *CLINICAL IMPLANT DENTISTRY AND RELATED RESEARCH* 2016; 18(2):401-409.
 83. L. -w. Sun , H. -q. Luan , Y. -f. Huang , et al. Eff ects of Local Vibration on Bone Loss in Tail-Suspended Rats. *INTERNATIONAL JOURNAL OF SPORTS MEDICINE* 2014; 35(7) : 615-624 .
 84. Rubin, C., Recker, R., Cullen, D. et al. Prevention of Postmenopausal Bone Loss by a Low-Magnitude, High-Frequency Mechanical Stimuli: A Clinical Trial Assessing Compliance, Efficacy, and Safety. *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH* 2004;19(3): 343-351 .
 85. Marin-Cascales, E., Alcaraz, PE., Ramos-Campo, DJ., et al. Whole-body vibration training and bone health in postmenopausal women A systematic review and meta-analysis. *MEDICINE* 2018; 97(34): 1918.

-
86. Bilgin, HM., Celik, F., Gem, M., et al. Effects of Local Vibration and Pulsed Electromagnetic Field on Bone Fracture: A Comparative Study *BIOELECTROMAGNETICS* 2017; 38(5): 339-348 .
87. Van Basten Batenburg, M., Houben, I.B. & Blokhuis, T.J. The Non-Union Scoring System: an interobserver reliability study. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2019; 45: 13-19.
88. Calori GM, Phillips M, Jeetle S, Tagliabue L, Giannoudis PV. Classification of non-union: need for a new scoring system? *Injury*. 2008;39(Suppl 2):S59–63.
89. Abumunaser LA, Al-Sayyad MJ. Evaluation of the calori et al. nonunion scoring system in a retrospective case series. *Orthopedics*. 2011;34(5):359.
90. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, et al. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994;15(7):349-353.
91. Slatkovska L, Alibhai SM, Beyene J., et al. Effect of 12 months of whole-body vibration therapy on bone density and structure in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155(10):668-679.
92. Moazen M, Calder P, Koroma P, et al. An experimental evaluation of fracture movement in two alternative tibial fracture fixation models using a vibrating platform. *Proc Inst Mech Eng H*. 2019 ;233(5):595-599.
93. Leung, K. S.; Li, C. Y.; Tse, Y. K.; et al. Effects of 18-month low-magnitude high-frequency vibration on fall rate and fracture risks in 710 community elderly-a cluster-randomized controlled trial *OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL* 2014; 25(6): 1785-1795.
94. Li, Y., Liu, G., Yu, J., et al. Effects of continuous or intermittent low-magnitude high-frequency vibration on fracture healing in sheep. *INTERNATIONAL ORTHOPAEDICS* 2018; 42(4): 939-946.
95. Wang J, Leung KS, Chow SK, Cheung WH. The effect of whole body vibration on fracture healing - a systematic review. *Eur Cell Mater*. 2017;34:108-127.
96. Duan P, Bonewald LF. The role of the wnt/ β -catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;77(Pt A):23-29.
97. Chen, X., Wang, Z., Duan, N., et al. Osteoblast-osteoclast interactions. *CONNECTIVE TISSUE RESEARCH* 2018; 59(2) : 99-107.
98. McCann MR, Patel P, Pest MA, et al. Repeated exposure to high-frequency low-amplitude vibration induces degeneration of murine intervertebral discs and knee joints. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(8):2164-2175.
99. Treede, R-D. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *PAIN* 2016: 157(6) : 1199-1204 .

9. EKLER

9.1. SF- 1 CİHAZI Risk Yönetim Planı

1. Amaç

Bu dokümanın amacı, “Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYFF) Titreşim Uygulamasının Kemik İyileşmesine Etkisinin Araştırılması” adlı Klinik araştırmada kullanılması planlanan SF-1 Titreşim cihazının araştırma boyunca kullanımıyla ilişkili riskleri etkili bir şekilde yönetmek için gerekli yöntemleri ortaya koymaktır.

2. Kapsam

Bu plan, SF-1 Titreşim cihazının klinik araştırma süresince gönüllü kişilere yönelik tüm risklerin yönetimini kapsar.

3. Ürünün beyan edilen kullanım amacı

SF-1 Titreşim cihazının beyan edilen kullanım amacının detayları “CİHAZIN ETKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI” ve “KULLANIM AMACI, KULLANIM YERİ VE KULLANIM SÜRESİ” isimli dokümanlarda detaylı olarak verilmiştir.

Bu dokümanlarda da belirtildiği gibi ürünün beyan edilen kullanım amacı özet olarak; Nonunion tanısı konmuş tibia shaft kırığı olan gönüllerde kemik iyileşmesini sağlamaktır.

4. Risk yönetim planı

Risk yönetim planı; EN ISO 14971:2012 standardının Bölüm 3.4 gereklerini göre hazırlanmıştır. Bu plan ayrıca belirlenen tehlikelerin ve kontrol yöntemlerinin kabul edilebilirlik kriterlerini belirlemek üzere hazırlanmıştır. Bu planın amacı SF-1 Titreşim cihazının klinik araştırma tamamlanana kadar güvenli ve etkin kullanımını sağlamaktır. Risk yönetimi bu dokümanın EK 1 in de verilen Risk Yönetimi Akış Şeması temel alınarak uygulanacaktır. Şemanın son bölümünde belirtilen üretim ve üretim sonrası ile ilgili bilgiler klinik araştırma tamamlandıktan sonra SF-1 Titreşim cihazının bir ürün haline getirilmesi durumunda uygulanabilir olacaktır. Bu çerçevede tehlike tanımlamaları çalışması esnasında seri üretim gibi tüm ürün gerçekleştirme süreçleri bu risk analizi çalışmasına dahil edilmeyecektir.

4.1 Sorumlulukların ve yetkilerin belirlenmesi

Risk yönetim sürecinin başlıca sorumlulukları risk yönetim ekibi ve lideridir. SF-1 Titreşim cihazının spesifik risk yönetimi faaliyetlerinin yürütülmesinden sorumlu olan risk yönetimi ekibinin üyeleri aşağıdaki tabloda tanımlanmıştır.

İsim	Ünvan / Görev	Sorumluluk
Ferhat Çelik	Öğretim Görevlisi / Fizyoterapist	Risk yönetim planının hazırlanması, tehlike tanımlarının belirlenmesi, risk analizinin plana göre yapılması, belirlenen kontrol yöntemlerinin uygulanması ve raporlanması
Hakkı Murat BİLGİN	Prof. Dr.	Risk analizinin belirlenen plana göre yapıldığının onaylanması, artık riskler ve cihazın klinik araştırmada kullanılabilmesi için risk fayda analizini içeren risk raporunun onaylanması

4.2 Risk yönetimi faaliyetlerinin gözden geçirilmesi için gerekenler

Risk yönetimi gözden geçirmeleri, EN ISO 14971:2012 standardına uygun olarak yapılacaktır. Risk yönetimi, planlama, doğrulama ve onaylama gibi klinik araştırmanın ilgili tüm aşamalarında sürekli

gözden geçirilecek ve gerekli güncellemeler yapılacaktır. Bu aşamalar en azından aşağıdakileri içerecektir.

- Cihaz kullanım amacının ve cihazın tarifi
- Tehlikelerin tanımlanması
- Herbir tehlikeli durum için risk tahmini
- Risk değerlendirme
- Risk kontrol
- Arta kalan risklerin tamamının değerlendirilmesi
- Risk fayda analizi

Sonuçlar, Tehlikelerin Belirlenmesi, Risk Analizi ve Risk Yönetimi Raporunda belgelenmelidir.

4.3 Zararın oluşma olasılığı tahmin edilemediğinde, riski kabullenme ölçütleri de dahil olmak üzere risk kabul edilebilirlik kriterleri

Tanımlanmış tehlikelere ilişkin riskler $R = S \times P$ ((S) şiddet (P) olasılık) olarak hesaplanan bir risk değeri olarak değerlendirilecektir. Tehlikelerin risk sınıflandırması için kullanılacak olasılık ve şiddet kriterleri EN ISO 14971:2012 standardına uygun olarak aşağıdaki tablolarda tanımlanmıştır.

Şiddet Puanı	Şiddet Skalası	Örnek Klinik Zararlar
1	ÇOK HAFİF	Karıncaalanma (Hiperestezi), Batma Hissi, elektrik çarpması, üşüme
2	HAFİF	Ödeme Eşlik Eden Ağrı, Ciltte Renk Değişiklikleri, deri enfeksiyonu
3	ORTA	Deride Kızarıklık ve Kabarcıklar Oluşması İle Kaşıntı, iskemi, yara
4	CİDDİ	Deride Aşırı Tahriş, Allodini, Psikolojik faktörlere bağlı tedavi reddi.
5	ÇOK CİDDİ	Kıkırdak dejenerasyonu, Malunion Gönüllünün Diğer Tedavilerden zamansal olarak geri bırakılması, iyileşememe

Olasılık Puanı	Olasılık Skalası	Örnek Frekans
1	ÇOK DÜŞÜK	Tüm Deney Boyunca
2	DÜŞÜK	Ayda bir
3	ORTA	Haftada bir
4	YÜKSEK	Günde bir
5	ÇOK YÜKSEK	Her seansta bir

Bu tablolarda belirtilen kriterlere göre yapılacak değerlendirme sonucunda ilgili tehlikelerin risk seviyeleri aşağıdaki tabloya göre belirlenecektir.

RİSK SEVİYELERİ					
ŞİDDET					
OLASILIK	ÇOK CİDDİ	CİDDİ	ORTA	HAFİF	ÇOK HAFİF
	5	4	3	2	1
ÇOK YÜKSEK	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Orta	Düşük

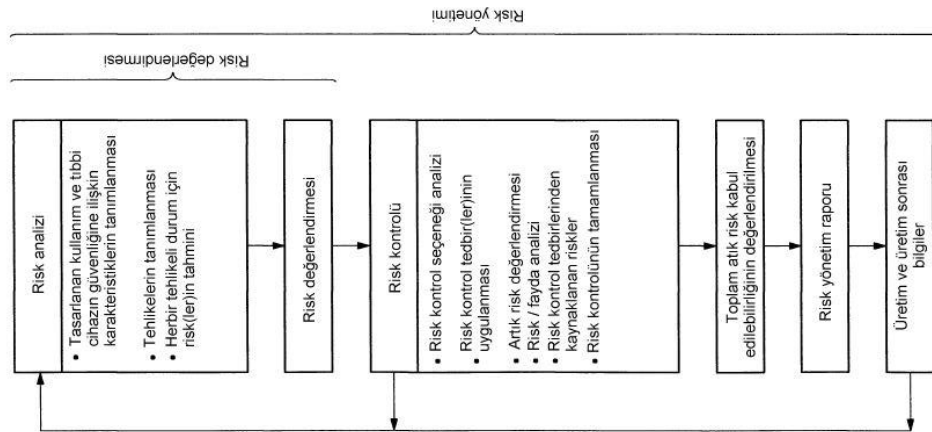
5	25	20	15	10	5
YÜKSEK	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
4	20	16	12	8	4
ORTA	Yüksek	Orta	Orta	Düşük	Düşük
3	15	12	9	6	2
DÜŞÜK	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Düşük
2	10	8	6	4	2
ÇOK DÜŞÜK	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
1	5	4	3	2	1

Buna göre, yeşil alanda kalan ve düşük olarak tanımlanan tehlikeler için pozitif bir risk fayda analizi dokümanite edilebildiği takdirde herhangi bir risk kontrol yöntemi uygulaması zorunlu olmayacaktır.

Orta ve yüksek seviye tehlikelere yönelik tehlikeler için risk kontrol yöntemi uygulamaları belirlenecek ve uygulandıktan sonra ikinci bir tur değerlendirme yapılacaktır. Bu işlem pozitif bir risk fayda analizi dokümanite edilene kadar sürdürülecektir.

Daha fazla risk hafifletmenin mümkün olmadığı ve Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN tarafından onaylanmış kabul edilebilir bir risk fayda analiz bildiriminin bulunması halinde, belirli tehlikeler için başka düzeltme ve önleyici faaliyet başlatılmayacaktır.

Plan Tarihi ve Rev No:	27.02.2019
Planı Hazırlayan	Öğr. Gör. Fzt. Ferhat ÇELİK
Planı Onaylayan:	Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN



EK 1 Risk Yönetimi Akış Şeması

9.2.Tehlike Tanımlamaları

“Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYF) Titreşim Uygulamasının Kemik İyileşmesine Etkisinin Araştırılması”a adlı araştırmada kullanılması planlanan SF-1 Titreşim cihazının risk yönetim planına uygun olarak, cihazın gönüllüler üzerinde oluşturabileceği tehlikeler **EN ISO 14971:2012 Tıbbi cihazlar - Tıbbi cihazlara risk yönetiminin uygulanması** isimli standardın EK C ve EK E’inde verilen örnekler çerçevesinde belirlenmeye çalışılmıştır. Belirlenen tehlikeler Risk Analizi Dokümanında değerlendirilmiştir. Aşağıdaki tabloların “R#” sütunlarında verilen numaralar ile Risk Analizi Dokümanı arasında izlenebilirlik sağlanmıştır.

EK C Güvenliği etkileyebilen tıbbi cihaz karakteristiklerini tanımlamak için kullanılan sorular

EK C #	Sorular	U/UD	Cevaplar/Açıklamalar	R#
C.2.1	Tasarlanan kullanım nedir ve tıbbi cihaz nasıl kullanılacaktır?	U	SF-1 Titreşim cihazının beyan edilen kullanım amacının detayları “CİHAZIN ETKİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI” ve “KULLANIM AMACI, KULLANIM YERİ VE KULLANIM SÜRESİ” isimli dokümanlarda detaylı olarak verilmiştir. Ayrıca cihaz kullanım kılavuzunda da belirtildiği gibi temel amaç ; Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim (DYF) olarak bilinen türde titreşim ile Nonunion tanısı konmuş tibia shaft kırığı olan gönüllerde kemik iyileşmesini sağlamaktır.	R1
C.2.2	Tıbbi cihaz vücuda yerleştirilmek için mi tasarlanmıştır?	UD	HAYIR. Tıbbi cihaz vücuda dışardan bağlanarak ve direk deriye temas edilerek uygulanacaktır. Alçı, giysi vs. gibi bir arayüz bulunmamaktadır.	UD
C.2.3	Tıbbi cihaz hasta veya diğer kişilerle temas edilebilecek şekilde tasarlanmış mı?	U	Basit bir cırt bant sistemiyle bacağa bağlanacaktır. Alçı, giysi vs. gibi cisim üzerinden uygulama öngörülmediği için sağlam deri ile temas edecektir.	R2, R3, R4, R7 R13
C.2.4	Tıbbi cihazda yararlanılan veya tıbbi cihazla kullanılan veya tıbbi cihazla temas eden malzemeler veya bileşenler nelerdir?	U	Bu cihazın dış kaplaması biyodegradasyonu (ISO 14855-2 ve ISO/DIS 10210) olan PLA (Polylactic Acid) flâmetlerden yapılmıştır. Diğer malzeme insan derisine zarar vermeyecek bir cırt banttır.	R7, R4 R13
C.2.5	Hastaya enerji veriliyor mu veya hastadan enerji çıkıyor mu?	U	Hastaya çok düşük parametrelere sahip titreşim verilmektedir. Bu titreşimler ISO 2631-5:2018 standardı ile uyumlu olarak verilmektedir.	R1
C.2.6	Maddeler hastaya veriliyor mu veya hastadan çıkıyor mu?	UD	HAYIR. Materyaller hastaya verilmez veya hastadan alınmaz.	UD

EK C #	Sorular	U/UD	Cevaplar/Açıklamalar	R#
C.2.7	Sonraki tekrar kullanım, transfüzyon veya transplantasyon için biyolojik materyaller tıbbi cihaz tarafından işleniyor mu?	UD	HAYIR. Cihaz tarafından herhangi bir transfüzyon ve transplantasyon işlemi için biyolojik materyaller işlenmiyor.	UD
C.2.8	Tıbbi cihaz steril olarak mı tedarik ediliyor veya kullanıcı tarafından mı steril edilmesi tasarlanmış veya başka mikrobiyolojik kontrol işlemleri uygulanabilir mi?	UD	HAYIR Cihaz E.H SPAULDİNG' in sınıflamasına göre dezenfektasyon açısından Kritik Olmayan Cihaz kapsamındadır ve none steril olarak kullanılacaktır.	UD
C.2.9	Tıbbi cihaz rutin olarak kullanıcı tarafından temizlenecek ve dezenfekte edilecek şekilde tasarlanmış mı?	U	Cihaz E.H SPAULDİNG 'in sınıflamasına göre dezenfektasyon için Kritik Olmayan Cihaz kapsamındadır ve tek bir hasta/gönüllü üzerinde kullanılacaktır. Her bir kullanımdan sonra hasta tarafından gerekli görülmesi durumunda basit bir temizlik işlemine tabi tutulabilir.	R2,
C.2.10	Tıbbi cihaz hasta ortamını değiştirmek için mi tasarlanmış?	U	Tıbbi cihaz kullanılarak hastanın kemik dokusunda rejenerasyon öngörülüyor.	R1, R15
C.2.11	Ölçümler yapılmış mı?	U	Gerekli kontrol ölçümleri TV200 titreşim ölçer cihazla kontrolleri ile yapılacaktır.	R11
C.2.12	Tıbbi cihaz yorumlayıcı özellikte mi?	UD	HAYIR Tıbbi Cihaz yorumlayıcı değildir.	UD
C.2.13	Tıbbi cihaz, başka tıbbi cihazlar, ilaçlar veya diğer tıbbi teknolojilerle birlikte kullanılmak için tasarlanmış mı?	UD	HAYIR Tıbbi Cihaz tek başına deri üstünden tatbik edilerek kullanılır.	UD
C.2.14	Enerji veya maddelerin istenmeyen çıktıları var mı?	U	Cihazın istenmeyen parametrelerde titreşim üretmesine karşı TV200 titreşim ölçer cihazla kontrolleri yapılmıştır. Ayrıca deney süresince düzenli olarak cihazlar kontrol edilecektir.	R11
C.2.15	Tıbbi cihaz çevresel etkilere karşı duyarlı mıdır?	U	Cihaz oda koşullarında kullanım için tasarlanmıştır.	R17
C.2.16	Tıbbi cihaz çevreyi etkiliyor mu?	UD	HAYIR. Cihaz çevreyi etkilemez.	UD
C.2.17	Tıbbi cihaz ile birlikte temel sarf malzemesi veya aksesuarlar var mı?	UD	HAYIR. Cihazın tüketilebilir bileşenleri yoktur.	UD
C.2.18	Bakım veya kalibrasyon gerekli mi?	U	Düzenli periyotlarla TV200 titreşim ölçer cihazla kontrol yapılacaktır.	R15, R11
C.2.19	Tıbbi cihaz yazılım içeriyor	UD	HAYIR Bu cihaz bilgisayar yazılımı içermez.	UD

EK C #	Sorular	U/UD	Cevaplar/Açıklamalar	R#
	mu?			
C.2.20	Tıbbi cihaz sınırlı bir raf ömrüne sahip mi?	U	Li-Po pil şarj edilmediği takdirde uzun süreli beklemlerden sonra tekrar şarj edilmeden kullanılamaz.	R14, R16
C.2.21	Herhangi bir gecikmiş veya uzun süreli kullanım etkileri var mı?	U	Titreşimler ISO 2631-5:2018 standardı ile uyumlu olarak verilmektedir.	R5, R11
C.2.22	Tıbbi cihaz hangi mekanik kuvvetlere maruz bırakılacaktır?	U	Plastik kasanın titreşime ve bacağına bağlandığı zaman bağlantı noktalarında oluşan kuvvetler değerlendirilecektir.	R4
C.2.23	Tıbbi cihazın ömrünü ne tayin eder?	U	Cihazın ömrü batarya ömrüne bağlıdır.	R14
C.2.24	Tıbbi cihaz tek kullanımlık olarak mı tasarlanmıştır?	UD	HAYIR. Bir cihaz birkaç kez kullanılabilir. Çalışma sırasında her gönüllü için bir tane üretilmiştir.	UD
C.2.25	Tıbbi cihazın güvenli bir şekilde hizmet dışı bırakılması veya imhası gerekli mi?	U	Cihaz hastadan çıkarıldıktan sonra elektronik atık olarak bertaraf edilmeli ve içerdiği Li-Po kullanıldığı ülkenin mevzuatına uygun olarak atılmalıdır.	R8
C.2.26	Tıbbi cihazın kurulumu veya kullanımı özel eğitim veya özel beceri gerektiriyor mu?	U	Evet. Cihazın uygulaması hastaya veya hasta yakınına öğretilmelidir.	R9, R12
C.2.27	Güvenli kullanım bilgisi nasıl sağlanacaktır?	U	Her alet içinde alet uygulama teknikleri için kullanım kılavuzu eklenecektir.	R5, R6, R7
C.2.28	Yeni imalat süreçlerinin oluşturulmasına veya sunulmasına ihtiyaç duyulacak mı?	UD	HAYIR. Yeni üretim prosesi kurulma ihtiyacı yoktur. Seri üretim planlanmamıştır. Planlanan bu klinik araştırmanın sonuçlarına göre ürün gerçekleştirme süreçleri ele alınacaktır.	UD
C.2.29	Tıbbi cihazın başarılı uygulaması, kritik olarak kullanıcı arayüzü gibi insan faktörlerine bağlı mıdır?	U	Kullanıcının eğitim almış, kullanım kılavuzunu okumuş ve doktor tarafından belirlenen noktaya cihazı bağlaması önemlidir	R9, R10
C.2.29.1	Kullanıcı arayüzü tasarım özelliklerinin kullanım hatasına katkısı olabilir mi?	U	Şarjı biten cihazın uyarı ışığı hasta tarafından algılanamaz ise tedavi süresince yeterli titreşim uygulamaz.	R6, R15
C.2.29.2	Tıbbi cihaz, tahribatların kullanım hatasına neden olabileceği bir çevrede kullanılıyor mu?	U	Bacanın yanlış bölgesinde kullanımı tedavinin sağlanamamasına sebebiyet verebilir.	R10
C.2.29.3	Tıbbi cihaz bağlantı bölümlerine veya aksesuarlara	U	Tıbbi cihaz cırt bant bağlantı parçaları ile	R4,

EK C #	Sorular	U/UD	Cevaplar/Açıklamalar	R#
	sahip mi?		kullanılır.	
C.2.29.4	Tıbbi cihaz bir kontrol arayüzüne sahip mi?	UD	HAYIR. Tıbbi cihaz kontrol ara birimine sahip değildir.	UD
C.2.29.5	Tıbbi cihaz, bilgileri gösteriyor mu?	U	Tıbbi cihazın şarjı bittiğinde iç taraftan kırmızı bir led ışık yanar, şarj sorunu olmadığı ve titreşim sorunsuz bir şekilde verildiğinde mavi ışık yanar.	R18
C.2.29.6	Tıbbi cihaz bir menü yardımıyla mı kontrol ediliyor.	UD	HAYIR. Tıbbi cihaz basit bir aç/kapa anahtarı ile kontrol edilir.	UD
C.2.29.7	Tıbbi cihaz özel ihtiyaçları olan kişiler tarafından kullanılacak mı?	U	Bu cihaz sadece kırık kaynama problemi olan hastalar tarafından kullanılacaktır.	R1
C.2.29.8	Kullanıcı hareketlerini başlatmak için kullanıcı arayüzü kullanılabilir mi?	UD	HAYIR. Tıbbi cihaz basit bir aç/kapa anahtarı ile kontrol edilir.	UD
C.2.30	Tıbbi cihaz bir uyarı sistemi içeriyor mu?	U	Tıbbi cihaz şarj durumunu led ışıklarla gösterir.	R18
C.2.31	Tıbbi cihaz hangi yolla/yollarla kasıtlı olarak yanlış kullanılabilir?	U	Bu cihaz eğitilmiş gönüllüler tarafından doktorun belirlediği bölgede ve sürede kullanılmalıdır.	
C.2.32	Tıbbi cihaz hasta bakımına bağlı kritik verileri tutuyor mu?	UD	HAYIR Bu cihaz hasta bakımı için kritik verileri kapsamaz.	UD
C.2.33	Tıbbi cihazın hareketli veya taşınabilir olması tasarlanmış mı?	U	Evet. Bu cihaz mobil veya portatif olarak tasarlanmıştır.	R18
C.2.34	Tıbbi cihazın kullanımı temel performansla mı bağlıdır?	U	Bu cihaz belli doz ve sıklıkta kullanılır Titreşimin doğruluğu motorun temel performansı ve elektronik devre ile uyumlu çalışmasına bağlıdır.	R1, R5, R6

EN ISO 14971:2012 EK E - Tehlikelere, olayların öngörülebilir sonuçlarına ve tehlikeli durumlara örnekler

Muhtemel Tehlikeler	Açıklama	Tehlikenin Değerlendirilmesi Evet / Hayır	(R#)
Enerji tehlikelerine örnekler			
Elektromanyetik enerji			

Şebeke gerilimi - Şase kaçak akımı - Toprak kaçak akımı - Hasta kaçak akımı	Cihaz insan sağlığına etki etmeyecek bir gerilim ile çalışmaktadır.	Evet	R8
Elektrik alanlar	Cihaz insan sağlığına etki etmeyecek bir gerilim ile çalışmaktadır	Evet	R6
Manyetik alanlar	Cihaz insan sağlığına etki etmeyecek bir gerilim ile çalışmaktadır	Evet	R8
Işıma enerjisi			
İyonlaştırıcı ısıma	Bu cihaz ısıma enerjisi içermez.	Hayır	UD
İyonlaştırıcı olmayan ısıma	Bu cihaz ısıma enerjisi içermez.	Hayır	UD
Isıl enerji			
Yüksek sıcaklık	Bu cihaz ısııl enerji içermez	Hayır	UD
Düşük sıcaklık	Bu cihaz ısııl enerji içermez	Hayır	UD
Mekanik enerji			
Yerçekimi - Düşme - Asılı kütleler	Bu tür bir enerji ile çalışmaz	Hayır	UD
Titreşim	Bu cihaz Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim içerir.	Evet	R1
Depolanmış enerji	Li-Po Pil ile çalışır	Evet	R8
Hareketli parçalar	Hareketli parçalar yoktur.	Hayır	UD
Bükülme, yırtılma ve germe kuvveti	Cırt bant ile bağlanma esnasında basit bir germe uygulanır.	Evet	
Hastanın hareket ettirilmesi ve konumlanması	Hastanın hareketi gerekli değildir.	Hayır	UD
Akustik enerji - Ultrasonik enerji - İnfrasonik enerji - Ses	Bu tür bir enerji ile çalışmaz	Hayır	UD
Yüksek basınç sıvı enjeksiyonu	Bu tür bir enerji ile çalışmaz	Hayır	UD
Biyolojik ve kimyasal tehlikelere örnekler			
Biyolojik			

Bakteriler	Günlük basit bir temizlik ile tekrar tekrar kullanılabilir.	Evet.	R3
Viruslar	Günlük basit bir temizlik ile tekrar tekrar kullanılabilir.	Evet	R3
Diğer etkenler (örneğin priyonlar)	Diğer etkenler uygulanabilir değildir.	Hayır	UD
Tekrar veya çapraz enfeksiyon	Tek gönüllü üzerinde kullanılacaktır, çapraz enfeksiyon olamaz.	Hayır	UD
Kimyasal			
Havayolunun, dokuların, çevrenin veya eşyanın maruz kalması örneğin, yabancı maddelere:	Herhangi bir yabancı malzeme ya da kimyasal maddeye maruz kalmak üzere tasarlanmış bir cihaz değildir. Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Evet	R17
- Asitler veya bazlar	Bunlara maruz kalmaz	Hayır	UD
- Kalıntılar	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
- Kirleticiler	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
- Katkı maddeleri veya işlem yardımcıları	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
- Temizleme, dezenfekte etme veya deney maddeleri	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Evet	R3
- Bozunma ürünleri	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
- Tıbbi camlar	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
- Anestezik ürünler	Ev ortamında kullanılmak üzere tasarlanmıştır.	Hayır	UD
Biyoyumluluk			
Kimyasal içeriklerin toksisitesi, örneğin: - Alerjenlik/tahriş edicilik	Çıplak ve sağlıklı deriye teması öngörülmektedir.	Evet	R2
- Pirojenisite	Çıplak ve sağlıklı deriye teması öngörülmektedir	Hayır	UD
Çalıştırmaya bağlı tehlikelere örnekler			
İşlev			

Yanlış veya yetersiz sonuç veya işlevsellik	Yanlış ve yetersiz frekans uygulaması tedavi etme özelliğini etkiler	Evet	R6, R11, R12
Yanlış ölçüm	Yanlış ve yetersiz frekans uygulaması tedavi etme özelliğini etkiler	Evet.	R6, R11, R12
Hatalı veri taşınması	Veri taşıma özelliği yoktur	Hayır	UD
İşlev kaybı veya bozulması	Yanlış ve yetersiz frekans uygulaması tedavi etme özelliğini etkiler	Evet	R6, R11, R12
Kullanım hatası			
Dikkat hatası	Tıbbi Cihaz kaval kemiğin kaidesi boyunca dikey bir şekilde uygulanmalıdır. Yanlış uygulama yeri tedavi etme özelliğini etkiler.	Evet	R10
Bellek hatası	Cihazın belleği yoktur.	Hayır	UD
Kurala bağlı hata	Uygulama yeri ve uygulama süresi uzman hekim tarafından belirlenmelidir.	Evet	R10
Bilgiye bağlı hata	Uygulama yeri ve uygulama süresi uzman hekim tarafından belirlenmelidir.	Evet	R10
Rutin ihlal	Uygulama yeri ve uygulama süresi uzman hekim tarafından belirlenmelidir.	Evet	R10
Bilgi tehlikelerine örnekler			
Etiketleme			
Eksik kullanma talimatı	Kullanım kılavuzu verilecektir	Evet	R15
Performans özelliklerinin yetersiz tanımlanması	Led ışıkları ile cihaz durumu belirlenecektir.	Evet	R18
Tasarlanan kullanımın yetersiz tanımlanması	Açma kapama düğmesi ve led ışıkları kullanım kılavuzunda belirtilecektir.	Evet	R18
Sınırlamaların yetersiz açıklaması	Uygulama yeri ve uygulama süresi uzman hekim tarafından belirlenmelidir	Evet	R10
Çalıştırma talimatı			
Tıbbi cihazla kullanılacak aksesuarların yetersiz tanımlanması	Cihazın aksesuarı yoktur.	Hayır	UD
Kullanım öncesi kontrollerin yetersiz tanımlanması	Kullanım kılavuzu verilecektir	Evet	R6, R11, R12
Aşırı karmaşık çalıştırma talimatı	Basit bir aç kapa düğmesi ile çalışacaktır.	Hayır	UD

Uyarılar			
Yan etkiler için	Kullanım kılavuzu verilecektir	Evet	R6, R11, R12
Tek kullanımlık tıbbi cihazların tekrar kullanımı ile olan muhtemel tehlikeler için	Tek kullanımlık değildir.	Hayır	UD
Hizmet ve bakımın şartnamesi	Kullanım kılavuzu verilecektir	Evet	R17

Değerlendirme Tarihi/ Değerlendirme Rev:	27.02.2019 / REV.00
Değerlendirmeyi Yapan:	Öğr. Gör. Fzt. Ferhat ÇELİK
Değerlendirmeyi Onaylayan:	Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

9.3.Risk Analizi ve Değerlendirme Tablosu

No	Gerekli k / Proses / Fonksiyon	Tehlikeli Durum (Halkın, mal mülkün veya çevrenin bir veya daha fazla tehlikeye/tehlikelere maruz kaldığı hâl.)	Tehlike (Potansiyel zarar kaynağı.)	Zarar (Halkın sağlığının olumsuz etkilenmesi veya fiziksel yaralanma, veya mülkiyetin veya çevrenin hasar görmesi.)	Etkilenen Kişiler	Mevcut Kontrol Yöntemleri	O	S	RP N	Kontrol Önemi (Alınacak aksiyonlar.)	O	S	RP N	Risk/Fayda Analizi
R1	Tedavi sırasında Gönüllüye Titreşim verilir.	Titreşimin eklem kırıkdağına ulaşması	Ekleme yakın kullanılması	Kıkırdak Dejenerasyonu	Gönüllü	ISO titreşim değerlerinin tehlike sınırlarının altında kullanılması	1	5	5	Eğitim ile bağlanılacak yerin uzağında olması sağlanacaktır.	1	4	4	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihaz güvenli bir değer aralığında kullanılmaktadır.
R2	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihaz dış yüzeyinin gönüllüye temas etmesi	Deride allerjik reaksiyon meydana getirmesi	Deride kızamıklık ve kabarcıklar oluşması ile kaşıntı.	Gönüllü	Günlük kullanımda insan derisi ile temas eden sert plastik ve cırt bantlar dan imal edilmiş kısımların deri ile teması sağlanacaktır.	1	3	3	Plastik malzemeler ISO 14855-2 ve ISO/DIS 10210 e uygun olarak seçilmiştir.	1	3	3	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R3	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihaz Cihaz Bütünlüğü bozulmamış deriye temas etmesi	Gönüllünün kullanımında n önce temizlenmemesi ile deri kontaminasyonu	Deri Enfeksiyonu	Gönüllü	Cihazın yeni gönüllüye verilmeden önce uzman tarafından temizlik açısından kontrol edilmesi	1	2	2	Kullanım kılavuzunda temizlik şartlarının belirtilmesi	1	2	2	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R4	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cırt Cırtın baldıra bağlanması	Uygulama yerinin altında geçici dolaşım problemi	İskemi	Gönüllü	Bağlanma aparatlarının cihaz kısmında elastik bağlantının konulması	1	3	3	Eğitim ile gönüllünün deride değişikliklere göre bağlantı aparatını gevşetmesi	1	3	3	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R5	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	aşırı doz ve ölçülerde kullanımı	Kemikte kızarma, ağrı meydana gelmesi	Malunion	Gönüllü	Kullanılma sürelerinin yazılı olarak gönüllüye verilmesi	2	5	10	Gönüllü ile telefon veya görüşme yoluyla uzman doktro tarafından kullanım bilgilerinin teyit edilmesi	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R6	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	yetersiz doz ve ölçülerde kullanımı	Herhangi bir etkinin oluşmaması	Gönüllünün Diğer Tedavilerden zamansal olarak geri bırakılması	Gönüllü	Kullanılma sürelerinin yazılı olarak gönüllüye verilmesi	2	5	10	Gönüllü ile telefon veya görüşme yoluyla kullanım bilgilerinin teyit edilmesi	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R7	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın dış yüzeyinin sert bir metaryalden oluşması	deride çizik ve küçük yaraların oluşması	Yara sebebiyle tedaviye ara verilmesi	Gönüllü	3D Yazıcı ve özel çizim teknikleri sayesinde cihazın sivri uçlarının yuvarlatılması ve temas yüzeylerinin pürüzsüz olarak üretilmesi	2	3	6	Uygulama ile ilgili gönüllüye bilgi verilmesi	1	5	3	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R8	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	3.4 V elektrik üretici Li-Po ile çalışması	Elektrik Çarpması	Tedavi Reddine sebebiyet verecek psikolojik çekingenlik	Gönüllü	Cihaz insanın ancak çok zor hissedebileceği bir elektriksel dozda kullanılır.	2	4	8	Cihaz yalıtkan bir madde ile örtülmüştür	1	4	4	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.

R9	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın uygun gönüllü üzerinde kullanılmaması	Kemiğe titreşim uygulanması	Kemik iyileşmesini n sağlanamaması/ tedavi gecikmesi	Gönüllü	Cihazın kullanım yeri amacı ve süresi ve dahil edilecek vebahar tutulacak gönüllü popülasyonu tanımlanmıştır. Bu gönüllülerin seçimi ilgili doktorlar tarafından yapılacaktır.	1	5	5	Gönüllü ile telefon veya görüşme yoluyla kullanım bilgilerinin teyit edilmesi	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R10	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Kırık bölgesinin düzgün tespit edilememesi ve/veya cihazın kırık bölgesine göre uygun konumlandırılması	Kemiğe yanlış/yetersiz titreşim uygulanması	Kemik iyileşmesini n sağlanamaması	Gönüllü	Kırık bölgesi doktor tarafından tespit edilecek olup, cihazın kırık bölgesine göre konumlandırılması yine doktor gözetiminde gerçekleştirilecektir.	1	5	5	Cihaz kırık bölgesinin yukarı ve aşağı yönünde 3-5 cm arasında bir mesafeye yerleştirilecektir	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R11	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın belirlenen frekansa çalışması	Gönüllünün bacağının Yüksek Titreşime maruz kalması	Allodini	Gönüllü	Gönüllüye çok düşük parametrelere sahip titreşim verilmektedir. Bu titreşimler ISO 2631-5:2018 standardı ile uyumlu olarak verilmektedir. Düzenli periyotlarla TV200 titreşim ölçer cihazla kontrol yapılacaktır.	1	4	4	Gönüllüye Allodini veya hiperestezi gibi sinirsel reaksiyonlar hakkında bilgi vermek.	1	4	4	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R12	Tedavi dışında gönüllünün cihazı kullanması	Cihazın yanlış/yetersiz kullanımı	Gönüllünün bacağının normalden fazla titreşime maruz kalması	Dolaşım problemleri	Gönüllü	Kullanıcının eğitim alması, kullanım kılavuzunu okumuş ve doktor tarafından belirlenen noktaya cihazı bağlaması ve belirli dozda uygulaması önemlidir. Kullanıcılar cihazın kullanımına dair gerekli eğitimleri alan kişiler olacaktır.	3	2	6	Gönüllüye cihazın doz ve sıklığı hakkında bilgi verilmesi.	1	2	2	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R13	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın cırt bant ile bacağına bağlanması	Cihazın ve bantın gönüllü derisi ile teması	Gönüllü derisinin alerjik tepkime göstermesi	Gönüllü	Bu cihazın dış kaplaması biyodegradable (ISO 14855-2 ve ISO/DIS 10210) olan PLA (Polylactic Acid) flamentlerden yapılmıştır. Diğer malzeme insan derisine zarar vermeyecek bir cırt banttır.	4	3	20	Gönüllüye alerjik reaksiyonlar hakkında bilgi vermek.	2	3	6	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R14	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın elektrik enerjisi ile çalışması	Kaçak Akımı	Elektrik Çarpması	Hasta	Cihaz 3,4 Volt Li-Po pil ile çalışacak ve bu cihaz 0,4V seviyesine indirilecektir.	2	1	2	Cihaz pil ve tüm elektronik aksamı plastik yalıtıktan içine yerleştirilmiştir.	1	2	2	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R15	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Titreşim cihazının yuvadan çıkması	Yetersiz titreşim uygulaması	Tedavinin gecikmesi	Hasta	Titreşim cihazının ölçüsünde bir yuva hazırlanmış ve titreşim cihazı bu yuvanın içine oturtulacak şekilde tasarımı yapılmıştır.	1	5	5	Yuvadan çıkma gibi durumlarda cihazın nasıl çalışacağı konusunda eğitim vermek.	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.

R1 6	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Şarj modunda cihazın kullanımı	Kaçak Akımı	Elektrik Çarpması	Gönüllü	Her alet içinde alet uygulama teknikleri için kullanım kılavuzu eklenecektir. Kullanıcının eğitim almış, kullanım kılavuzunu okumuş ve doktor tarafından belirlenen noktaya cihazı bağlaması önemlidir. Açma kapama düğmesi ve led ışıkları kullanım kılavuzunda belirtilecektir.	2	1	2	Kullanım kılavuzuna cihazın şarj edilirken kullanılmaması yazılacaktır.	2	1	2	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R1 7	Cihazın oda koşullarında kullanımı	Cihazın ilaç gibi buzdolabında muhafaza edilmesi	Hipotermi	Üşüme	Gönüllü	Soğuk uygulama vazokonstriksiyon gibi bir takım geçici etkilerde bulunabilir. Cihazın deri ile teması sonrası ısı transferiyle uygun sıcaklık sağlanacaktır.	5	1	5	Cihazın saklama koşulları hakkında bilgi verme.	5	1	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.
R1 8	Tedavi esnasında cihazın kullanımı	Cihazın şarjı bitmesine karşın kullanılmaya devam edilmesi	Kemige yanlış/yetersiz titreşim uygulanması	Kemik iyileşmesini n sağlanamaması	Gönüllü	Tıbbi cihazın şarjı bittiğinde iç taraftan kırmızı bir led ışık yanar, şarj sorunu olmadığı ve titreşim sorunsuz bir şekilde verildiğinde mavi ışık yanar.	1	5	5	Şarj ile ilgili uyarılar konusunda gönüllü bilgilendirilecektir.	1	5	5	Risk direkt olarak cihazın kullanımını etkilememektedir. Cihazın klinik faydaları nedeniyle artık risk kabul edilebilir.

106

70

9.4.Risk Yönetim Raporu

1. Amaç ve Kapsam

Bu Risk Yönetimi Raporu, Titreşim Cihazı için yürütülen risk yönetimi sürecinin sonuçlarını özetler. Bu rapor, **P / 1.7** nolu Risk yönetim planının uygun şekilde uygulandığını, risk kontrol önlemlerinin doğrulanmasının yapıldığını, her bir riskin ve toplam riskin gözden geçirilmiş ve kabul edilebilir bulunduğunu doğrulamaktadır.

2. Tanımlar ve Kısaltmalar

Bkz. ISO 14971 2. Bölüm Tanımlar

3. Risk Yönetim Raporu

3.1. Yönetim Aktivitelerinin özeti

3.1.1.P / 1.7 nolu Risk planına göre SF-1 Titreşim Cihazı için gerçekleştirilmesi planlanan risk yönetimi faaliyetlerine dair detaylar bu raporda mevcuttur.

3.1.2.Cihazın amaçlanan kullanım ve güvenlik ile ilgili karakteristiklerinin tanımlanması, bilinen ve öngörülen tehlikelerin tanımlanması, tehlikelerle ilgili risklerin değerlendirilmesi ve ürünün yanlış ya da uygunsuz kullanımının belirlenmesi amacı ile EN ISO 14971:2012 Ek C'deki sorular ve EK E Muhtemel tehlikeler tablosu göz önünde bulundurularak değerlendirilmiş ve bulgular **P / 1.8** Tehlike Tanımları dosyasında kayıt altına alınmıştır.

3.1.3.Her tehlikenin risk değeri, **P / 1.7** Risk planına göre hesaplanmış ve **P / 1.9** Risk Değerlendirme ve Kontrol formunda kayıt altına alınmıştır. Bu prosedüre göre her bir tehlike için risk değeri o tehlike için belirlenen şiddet ve olasılık puanlarının çarpımı olarak belirlenmiştir. Şiddet ve olasılık puanlarının belirlenme kriterleri, risk yönetim planında tanımlanmıştır.

3.1.4.Tüm risklerin gerekli kontrol ölçümleri ve aksiyonlar ile mümkün olan en düşük seviyeye düşürülmesi için gerekli çalışmalar yapılmış ve sonuç olarak tüm tehlikeler ekonomik kaygılar olmaksızın mümkün olan en düşük seviyeye indirgenerek değerlendirilmiştir. Artık riskler ile ilgili risk fayda analizleri yapılmış ve her bir artık riskin ürünün beyan edilen kullanım amacı göz önüne alındığında faydalarının mevcut tehlikelerin tespit edilen değerlerinden fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle **P / 1.9** Risk Değerlendirme ve Kontrol formunda verilen tüm riskler mümkün olan en düşük seviyeye indirgendiğine ve risk fayda analizi yönünden kabul edilebilir olduğuna karar verilmiştir.

3.2. Risk Kontrol Yöntemleri

3.2.1.Tanımlanan Ürün Risklerin özet bilgisi aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tanımlanan Toplam Risk Sayısı	18
İndirgenen Toplam Risk Sayısı	4
Olasılığı Tahmin edilemeyen risk sayısı	0
Kontrol Yöntemi öncesi Maksimum RPN No	106

Kontrol Yöntemi Sonrası Maksimum RPN No	70
--	----

3.3. Kalan Risklerin Değerlendirilmesi

3.3.1.Değerlendirme sonrasında tanımlanan tehlike risk analizi tablosunda verilmiştir. Tanımlanan tehlikelerin risk seviyesi kontrol ölçümleri ile başarı ile indirgenebilecek en alt seviyeye indirilmiştir. Maksimum risk değeri 5 risk yönetim planına göre kabul edilebilir seviyedir.

Risk No	Kalan Risk Tanım	Kullanım Kitabı ve Etiketlerdeki Öneriler- Uyarılar- Notlar
R3	Gönüllünün kullanımından önce temizlenmemesi ile deri kontaminasyonu	Kullanım kılavuzunda temizlik şartlarının belirtilmesi
R16	Kaçak Akımı	Kullanım kılavuzuna cihazın şarj edilirken kullanılmaması yazılacaktır.

3.4. Risk Fayda Analizleri

Tanımlanan her bir risk için ve genel olarak risk fayda analizleri yapılmış ve bu raporun sonuç kısmında verilmiştir.

3.5. Üretim ve Üretim sonrası Bilginin edinme yöntemleri

Üretim ve üretim sonrası ile ilgili bilgiler klinik araştırma tamamlandıktan sonra SF-1 Titreşim cihazının bir ürün haline getirilmesi durumunda uygulanabilir olacaktır.

3.6. Risk Yönetim Raporu Sonuç

Risk yönetim süreci **P / 1.7** Risk Yönetim Planında dokümanite edilmiş, **P/1.9** Risk Değerlendirme ve Kontrol Formlarında ürün ve proses risk analizleri gerçekleştirilmiş ve kayıt altına alınmıştır. ISO 14971 Annex C ve E ‘deki tehlike tanımları ile ilgili gereklilikler göz önünde bulundurularak dokümanite edilmiş ve sürece dair tüm bulgular bu raporda kayıt altına alınmıştır.

Risk analizi, bilinen ve makul olarak öngörülebilir tüm tehlikeleri ve riskleri mümkün olduğunca azaltmak tanımlamakta ve analiz etmektedir. Ürün gerçekleştirme süreci dahil tüm ürün ömrü boyunca ilgili riskler ele almaktadır. Risk Yönetim dokümantasyonu, benimsenen çözümleri ve risk yönetiminin sonuçlarını içermektedir. Bilinen ve öngörülebilir tüm riskler ve istenmeyen yan etkiler bu çalışma kapsamında minimize edilmiştir ve normal kullanım koşulları sırasında cihazın elde edilen performansından doğan hastaya olan etkileri değerlendirilerek cihazın risk fayda analizleri yapılmıştır.

Risk fayda analizlerine göre, ürünün kullanım amacı doğrultusunda genel kullanımına ilişkin herhangi bir endişe bulunmamaktadır. İlgili tüm riskler, kendi alanları hakkında geniş deneyime ve bilgi birikimine sahip Risk Yönetimi Ekibi tarafından analiz edilmiş ve değerlendirilmiştir. Üründeki riskler, cihaz tasarımındaki değişiklikler veya ana hatlarıyla belirtildiği gibi daha etkili önlemler ve kontrol yöntemleri daha fazla iyileştirme yapılarak

mümkün olduğunca azaltılmıştır. Her bir tehlike ve ürünlerin genel güvenliği için, bu raporda ve risk değerlendirme ve kontrol formunda detaylandırılmış ve pozitif bir risk fayda analizi sonucuna ulaşılmıştır. Etiketler ve kullanım kılavuzlarında gerekli uyarılar ve önlemler kalan riskler olarak kullanıcıya bildirilmiştir.

4. Referanslar

Risk Yönetim Planında

Tehlike Tanımları

Risk Değerlendirme ve Kontrol Formlarında

5. Risk Yönetimi Raporu Onayı

Rapor Tarihi ve Rev No:	27.02.2019 / REV.00	
Raporu Hazırlayan	Öğr. Gör. Fzt. Ferhat ÇELİK	
Raporu Onaylayan:	Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN	

9.5.Tıbbi Etik Kurul

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYF) Titreşim Uygulamasının Kemik İyileşmesine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2018/182

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	20.06.2019	2
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	20.06.2019	2	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	17.12.2018	1.0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Açıklama
		SİGORTA	☒
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	26.178.00 TL
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/182	Tarih: 03.07.2019
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN ÜNVANI/ ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU (Başkan)	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÜL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	KATILMADI
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

9.6.Sağlık Bakanlığı Tıbbi Cihaz Kurumu Onayı



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 68869993-511.06-E.53238
Konu : 2018-139

29.03.2019

Sayın Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
DİYARBAKIR

İlgi : 27.03.2019 tarihli ve E.113617 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgi klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda belirtilen merkezde gönüllülerin sigortalandığına dair sigorta poliçesinin kurumumuza iletilmesini müteakip araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Adı	Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu İle Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYHF) Titreşim Uygulamasının İyileşmeye Etkisinin Araştırılması
Koordinatör Merkez	Dicle Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN
Protokol tarihi / versiyon no	17.12.2018 V:1
BGOF tarihi / versiyon no	19.12.2017 V:01
ORF tarihi / versiyon no	17.12.2018 V:1
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-
Proje Yürütücüsü	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,

Şişli Etfal Mahallesi, 2176 Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 www.ticak.gov.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ehi.ticak.gov.tr/Basvuru/Elaiza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza adı ile ayntdır. Dokümanın doğrulama kodu : SHY3ak1Uak1UYnlJyRG83RG83ZW56

9.7. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sizi Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN tarafından yürütülen ‘‘ **Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYF) Titreşim Uygulamasının İyileşmeye Etkisinin Araştırılması.**’’ başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Çalışmadan ayrılmanız durumunda herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmayacak olup, hiçbir hak kaybına uğramadan araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllünün veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen **Araştırma amacı** ile kullanılacaktır. **Araştırma yayınlansa bile isminiz ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli kalacak ve 3. bir şahısa verilmeyecektir.** Sizlerden biyolojik materyaller (kan, idrar, doku vs.) alındığı taktirde materyallerin neler olduğunu, hangi amaçla alındığı ve analizlerinin nerede yapılacağına dair bilgiler (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması) verilecektir. Hazırlamış olduğumuz Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu, gönüllü veya kanuni temsilcisinin yasal haklarını ortadan kaldıracak bir hüküm veya ifade içermez ayrıca araştırmacıyı, kurumu, destekleyici veya bunların temsilcilerini kendi ihmallerinden kaynaklanan herhangi bir yükümlülüğün kurtaracak hüküm veya ifade taşıyamaz.

18 yaşının altındaki katılımcı/gönüllüler çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için gerekli İzin/Onam alındı. **Çalışmaya katılmanız, soruları yanıtlamanız, araştırmaya katılım için onam/onay verdiğiniz anlamına gelmektedir.** Size verilen formlardaki soruları yanıtlarken kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

1. Araştırmanın açık adı: Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı (DYF) Titreşim Uygulamasının İyileşmeye Etkisinin Araştırılması
2. Gönüllüye çalışmanın bir araştırma olduğunu açıkladınız mı? Evet
3. Araştırmanın amacı nedir?

İyileşmeyen kaval kemiği kırıkları için cerrahi tedavi dışında hastalara ucuz, kolay ulaşılabilir ve risk faktörleri az olan alternatif bir tedavi seçeneği geliştirmek.

4. Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre nedir? 3 ay
5. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı nedir?

- Çalışmaya sizin gibi 40 gönüllü katılacaktır.
- Bu gönüllüler: Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Hastaneleri,
- T.C Sağlık Bakanlığı Batman Bölge Devlet Hastanesi/ Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- Sağlık Bakanlığı Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- SBÜ VAN Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- T.C Sağlık Bakanlığı Mardin Devlet Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- SBÜ Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi Kliniği
- Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi Kliniği
- Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ortopedi ve Travmatoloji AD
- SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Ve Araştırma Hastanesi/ Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği
- SBÜ DİYARBAKIR Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne başvuran gönüllülerden seçilecektir.
- Bu gönüllüler iki farklı gruba ayrılacak. Bunlardan bir tanesi cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ve bir süre daha beklemek isteyen hastalardan oluşacak. Diğer grup kendilerine sunduğumuz tedavi edici cihazları aşağıda belirtildiği gibi kullanacak ve sonuçlar değerlendirilecek.

6. Varsa araştırmada uygulanacak tedaviler nelerdir?

Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim tedavisi uygulanacak.

7. Varsa farklı tedaviler için gönüllülerin araştırma gruplarına rastgele atanma ihtimali var mı?

8. Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dâhil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümünü anlayabileceği ifadelerle açıklayınız:

- Kırığınızı iyileştirmek üzere size bir cihaz vereceğiz ve bunu günde 4 defa 20 dk uygulamanızı isteyeceğiz.
- Bu tedavi kürünü **3 ay** boyunca yapmanız beklenmektedir.
- Bu sürenin sonunda bilgisayarlı tomografi ve röntgen çekilerek iyileşmenizin olup olmadığını kontrol edeceğiz.

9. Araştırmanın deneysel kısımlarını açıklayınız:

Araştırmamızda sizin gibi aynı sorunu çeken ve cerrahi seçeneği öteleyen ve bir süre daha beklemek isteyen hasta grubuyla size yaptığımız tedaviyi karşılaştıracak ve iyileşmede görülebilecek olası sonuçları değerlendireceğiz.

10. Gönüllünün maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar (araştırma hamilelerde veya lohusalarda yapılacak ise embriyo, fetüs veya süt çocuklarının da maruz kalacağı öngörülen riskler veya rahatsızlıklar dahil olmak üzere) açıklayınız:

Bu çalışmada;

- Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği insan sağlığı için uygun ve insan sağlığına risk ve rahatsızlık oluşturmeyen titreşim değerleri kullanılmaktadır.
- Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da Genel

Sağlık Sigortasının kişiye özel sağlık sigorta poliçesi yaptırılmak suretiyle tarafımızdan karşılanacaktır

- Uygulamamızın gebe hastalara karşı bilinen herhangi bir zararı bulunmamaktadır. Ancak bu konuda yeterli çalışma olmadığından gebelik ile ilgili oluşabilecek herhangi bir yeni durumda bizi bilgilendirmeniz önem arz etmektedir.

Araştırmadan makul ölçüde beklenen yararlarla ilgili olarak gönüllü açısından hedeflenen herhangi bir klinik yarar olmadığında gönüllünün bu durum hakkında bilgilendirilecek mi?

Bu çalışmada;

Öngördüğümüz şekilde bir iyileşme, sizin gibi iyileşmemiş kırığı olan ve tedavimizi almamış kişilerle kıyaslandığında herhangi olumlu durum gözlenmediğinde bu konuda bilgilendirileceksiniz.

Gönüllüye uygulanabilecek olan alternatif yöntemler veya tedavi şeması ve bunların olası yarar ve risklerini açıklayınız:

Ortopedistler tarafından size kaval kemiğinizin kaynamadığı (tıpta nonunion olarak isimlendirilir) teşhisi konulduğunda cerrahi seçenek veya cerrahi için bir süre daha beklemek dışında kanıta dayalı herhangi bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Cerrahi tedavi birden fazla metotla kemiğinizin iyileşmesi için birtakım işlemleri gerektirir. Cerrahi tedavilerin barındırdığı tüm riskleri barındırır. Ancak yine de kanıta dayalı birçok yöntem öncelikle cerrahi seçenek içine dahil edilmektedir.

İlgili mevzuat gereğince gerekiyorsa gönüllüye verilecek tazminat (sigorta) ve / veya sağlanacak tedaviler, gereken masraflar size yapacağımız Özel Sağlık Sigortası tarafından karşılanacaktır.

Gönüllülerden aşağıda kendilerinden istenen sorumluluklara bağlı kalmaları ve bu belgeyi imzaladıklarında bunu kabul ettikleri varsayılır.

Gönüllülerin istenen vakitte Multi-Slice BT çekimine gelmeleri

Tıbbi cihazın kullanımını tam olarak öğrenmeleri, anlamadıkları noktaları telefonla ve bizzat gelerek sormaları

Tıbbi cihazı kullanımda kendilerine daha önce anlatılan istenmeyen durumları anında bildirmeleri

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma katıldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

İstediğinizde Günü 24 Saati Ulaşılabilecek Araştırmacılarımızın Adres ve Telefonları:

ADI : Dr. Mesut KARIKSIZ

GÖREVİ : Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

TELEFON : 0 506 291 80 49

ADI : Doç. Dr. Mehmet Gem

GÖREVİ : Ortopedi ve Travmatoloji ABD Öğretim Üyesi

TELEFON : 0 505 576 21 43

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum ve çocuğuma anlayacağı şekilde açıkladım. Çocuğumun araştırmadan istediği zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğini biliyorum. Çocuğumun Anne/ Baba veya yasal vasi (kanuni temsilci) olarak araştırmaya gönüllü olarak katılmasına hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VELİ/ VASI (Varsa)		İMZASI:
ADI-SOYADI		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI:
ADI-SOYADI ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

9.8.NUSS (Nonunion Skorlama Sistemi)

HASTANIN ADI, SOYADI			BERDRE
KEMİK	Skor	Max. Skor	
Kemik kalitesi			
İyi	0	8	
Orta (Dr. Hafif osteoporotik)	1		
Zayıf (Örneğin ciddi porotik veya kemik kaybı)	2		
Çok zayıf (Nekrotik, avasküler veya septik görünüm)	3		
Birinci yara kenarı açık veya kapalı sınıflı			
Kapalı	0	6	
Açık grade 1	1		
Açık grade 2-3A	3		
Açık grade 3 B-C	5		
İyileşme için önceki yapılan müdahalelerin sayısı*			
YOK	1	4	
≤2	2		
≤4	3		
>4	4		
Önceki müdahalelerin invazivliği			
Minimal invaziv: Kapalı cerrahi (vidalar, k-telleri,...)	0	8	
İnternal intramedullar girileme	1		
İnternal extra- medullar girileme	2		
Kemik greftleme içeren herhangi bir osteosentez	3		
Primer Cerrahi Yeterliliği			
Yetersiz Stabilite	0	1	
Yeterli Stabilite	1		
Weber & Cech group			
Hipertrofik	1	6	
Oligotrofik	3		
Atrofik	5		
Kemik Hizalanması			
Anatomik olmayan hiza 0	0	1	
Anatomik hiza 1-1	1		
Kemik Defekt - Boşluk			
0.5-1 cm	2	6	
1-3 cm	3		
>3 cm	5		
Yumuşak Dokular			
DURUM			
İntakt	0	8	
Önceki ameliyat sonrası, kapak skor 2-8	2		
Yumuşak doku defektinin önceki tedavisi (örneğin, altı kaybı, lokal flap kapak, çoklu insizyon, kompartman sendromu, eski sinüsler)	3		
Yumuşak doku defektinin önceki karmak tedavisi (örneğin serbest flap)	4		
Zayıf vaskülarite: Distal nabız yokluğu, zayıf kiloalı dolun, venöz yetmezlik	5		
Çift lezyonu / kusurunun varlığı (örneğin, ülser, sinüs, açık kemik veya plaka)	6		
Hasta			
ASA (American Society of Anesthesiologists) SINIFLANDIRMASI			
1 or 2	0	1	
3 or 4	1		
Diabet			
Yok	0	2	
Var — İyi kontrolü (HbA1c < 10)	1		
Var — Zayıf kontrolü (HbA1c > 10)	2		
Kan testleri: Tam kan sayımı, ESR, CRP*			
Tam kan : WCC > 12	1	8	
ESR > 20	1		
CRP > 20	1		
Klinik enfeksiyon durumu			
Temiz	0	4	
Örneğin enfekte veya enfeksiyon şüphesi	1		
Septik*	4		
İlaçlar*			
Steroidler	1	2	
NSAID'lar	1		
Sigara içme*			
Hayır	0	6	
Evet	5		

* İlk cerrahi müdahale dahil

* Endeks işleminden önceki 3 ay içerisinde yükseklikte pozitif puanlama

* Lökosit skoru: 12.000 / mm³ ve aktif bir enfeksiyon kaynağı

* Dozajdan bağımsız olarak, endeks işleminden önceki veya sonraki 3 ay içerisinde 5 günden uzun süre kullanıldığında pozitif skor

* Buraktan sonra 6 aya kadar pozitif skor

9.9. AOFAS

AOFAS Ayak bileği-arka ayak skalası

Hasta Adı: _____

HastaProtokol: _____

Tarih: _____

I. AĞRI (40 PUAN)

☐ YOK	+40
☐ Hafif, arasıra	+30
☐ Orta, günlük ağrılar	+20
☐ Çok neredeyse her gün	+0

II. FONKSİYON (50 puan)

Aktivite sınırlamaları, destek gereksinimleri

☐ Limitasyon ve destek ihtiyacı yok	+10
☐ Günlük aktivite sınırlaması ile, rekreasyonel aktivitelerinde limitasyonlar yok, desteğe ihtiyaç yok.	+7
☐ Günlük ve rekreasyonel aktiviteler sınırlı, değnek kullanımı var.	+4
☐ Günlük ve rekreasyonel aktivitelerde ciddi kısıtlanma var. Destek olarak yürüteç/ koltuk değneği/tekerlekli sandalye kullanımı var	+0

Maksimum yürüme mesafesi, (100 m)

☐ 600 metreden fazla	+5
☐ 400- 500 metre	+4
☐ 100- 300 metre	+2
☐ 100 metreden az	+0

Yürüme yüzeyi

Sagittal hareket (fleksiyon artı ekstansiyon)

☐ Her yüzeyde yürüme yapılabiliyor	+5
☐ Engebeli arazilerde, merdivenlerde, eğimlerde, merdivenlerde biraz zorluk var.	+3
☐ Engebeli arazilerde, merdivenlerde, eğimlerde, merdivenlerde bayağı bir zorluk var.	+0

Yürüme anormallliği

☐ Yok, hafif	+8
☐ Açık	+4
☐ Belirgin	+0

ÖNCE/SONRA

☐ Normal veya hafif kısıtlama (30° veya daha fazla)	+8
☐ Orta düzeyde kısıtlama (15° - 29°)	+4
☐ Şiddetli kısıtlama (15°'ten az)	+0

Arka Ayak hareketi (inversiyon + eversiyon)

☐ Normal veya hafif kısıtlama (% 75 -% 100 normal)	+6
☐ Orta düzeyde kısıtlama (% 25 -% 74 normal)	+3
☐ İşaretli kısıtlama (normalin% 25'inden az)	+0

Ayak bileği-arka ayak stabilitesi (anteroposterior, varus-valgus)

☐ Stabil	+8
☐ Tam bir unstabil hali mevcut	+0

III. DİZİLİM (10 puan)

☐ İyi, ayak tabanı ve arka ayak eklem iyi hizalanmış ve olağan konumda	+10
☐ Orta, ayak tabanı, arka ayak konumlanması bir miktar bozulmuş görünüyor ancak semptom yok.	+5
☐ Kötü, ayak tabanı düzlüğü kaybolmuş, arka ayak konumlanması bozuk, semptom var	+0

IV. Total Score (100 points):

_____ Ağrı puanları +

_____ Fonksiyon puanları +

_____ Dizilim puanları =

_____ Toplam puan / 100 puan

10. ÖZGEÇMİŞ



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ferhat	Soyadı	Çelik
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	20.02.1979
Uyruğu	TC	Tel	0 505 339 49 38
E-posta	ferhat.celik@dicle.edu.tr		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi/Fizyoloji ABD	2015
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi FTR YO	2002
Lise	Ziya Gökalp Lisesi	1995

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Fizyoterapist	Florance Nightingale Hastanesi	2005-2006
Fizyoterapist	Diyarbakır Özel Sultan Hastanesi	2008-2013
Öğretim Görevlisi	Dicle Üniversitesi ASHMYO	2013-...

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	81,25							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	74		
(Diğer) Puanı			

11. İNTİHAL RAPORU

Nonunion Tibia Kırıklarında Kelepçe Metodu ile Düşük Yoğunluklu Yüksek Frekanslı Titreşim (DYYFT) Uygulamasının Kemik İyileşmesine Etkisinin Araştırılması

ORJİNALLİK RAPORU

% 6	% 4	% 3	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	% 1
2	eurolab.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
3	kemikeklemcerrahisi.org İnternet Kaynağı	<% 1

