



Ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin sıçanlarda kırık iyileşmesi üzerine etkileri

The effect of extracorporeal shockwave treatment on the healing of experimental rat tibial fractures

Zafer ORHAN,¹ Murat ALPER,² Ferda ŞENEL,³ Necati YILMAZ,⁴ Ümit SAYAR¹

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, ¹Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, ³Üroloji Anabilim Dalı; ⁴Taksim Hastanesi Nükleer Tıp Kliniği

Amaç: Tibia diafizlerinde kırık oluşturulduktan sonra Kirschner teliyle intramedüller tespit yapılan sıçanlarda, düşük enerjili şok dalgasının kırık iyileşmesi üzerine etkileri radyolojik, histolojik ve sintigrafik olarak incelendi.

Çalışma planı: Ortalama ağırlıkları 200 gr (180-220 gr) olan üç aylık (2.5-4 ay) Wistar-albino tipi sıçanlardan dört ve altı haftalık gruplar oluşturuldu. Tüm sıçanlarda parmakla bastırarak skopi kontrolünde sağ tibia diafizlerinde transvers kırık oluşturuldu ve kırıklar intramedüller olarak K-teliyle tespit edildi. Birinci (çalışma) ve ikinci (kontrol) gruplarda 14'er adet, üçüncü (çalışma) ve dördüncü (kontrol) gruplarda beşer sıçan yer aldı. Kırık sonrası deney gruplarındaki sıçanlara 0, 5, 9, 14 ve 19. günlerde 14 kV gücünde 200'er şok dalgası uygulandı. Sıçanlarda dördüncü ve altıncı haftalarda radyolojik inceleme yapıldı. Birinci ve ikinci grup dördüncü haftada öldürülerek histolojik olarak incelendi. Üçüncü ve dördüncü gruplar altıncı haftada osteoblastik aktivite açısından sintigrafik olarak incelendi ve sonrasında histolojik tetkik için anesteziyle öldürüldü.

Sonuçlar: Radyolojik skorlar dört ve altıncı haftalarda deney grubunda anlamlı derecede daha yüksekti (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.011$); histolojik olarak ESWT grubunda daha yüksek oranda kemiksel kaynama saptandı (sırasıyla $p=0.027$ ve $p=0.001$). Sintigrafi çalışmasında statik çalışmada 10 dakikalık sayımda kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde edildi ($p=0.039$).

Çıkarımlar: Çalışmamızda elde edilen radyolojik, histolojik ve sintigrafik veriler ESWT uygulamasının kırık iyileşmesini hızlandırdığını gösterdi.

Anahtar sözcükler: Kemik rejenerasyonu, hayvan; hastalık modelleri, hayvan; lithotripsi; sıçan; tibial kırıklar/televi.

Objectives: We performed radiologic, histologic, and scintigraphic studies to evaluate the effect of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) on the healing of experimental rat tibial fractures.

Methods: Wistar albino rats aged 2.5 to 4 months (mean age 3 months) and with a mean weight of 200 g (range 180 to 220 g) were assigned to four- and six-week groups. A transverse fracture in the right tibial diaphyses was induced manually followed by intramedullary fixation with the use of a Kirschner wire. Each of the two (study and control) four-week and six-week groups consisted of 14 rats and five rats, respectively. Following fracture induction and fixation, four- and six-week study groups were administered ESWL at 200 shock waves (14 kV) to the fracture line on day 0, 5, 9, 14, and 19. The rats were radiologically examined in the fourth and sixth weeks. The first two groups of rats were sacrificed at the end of four weeks for histologic examination. The remaining two groups underwent scintigraphic examination for osteoblastic activity at the end of six weeks and were then sacrificed for histologic examination.

Results: Radiological scores were significantly higher in the study rats in the fourth and sixth weeks ($p=0.002$ and $p=0.011$, respectively); similarly, significantly higher extent of bone healing was observed in the ESWT groups ($p=0.027$ and $p=0.001$, respectively). The 10-minute static scintigraphic counting resulted in higher values in the shock wave administered rats ($p=0.039$).

Conclusion: Radiologic, histologic, and scintigraphic results of our study showed that ESWT treatment increased the rate of clinical bone healing.

Key words: Bone regeneration/physiology; disease models, animal; lithotripsy/methods; rats; tibial fractures/therapy.

Ekstrakorporeal şok dalgası lithotripsy'nin (ESWL) klinikte kullanımını 1976'da Chaussy tarafından başlatıldı. Bu göz kamaştırıcı teknoloji, üriner sistem taşlarının ağrısız, noninvaziv tedavisine olanak sağlamıştır.^[1]

Son yirmi beş yılda, kırık iyileşmesinin fiziksel faktörlerle sadece geciktirilmeyeceği, aynı zamanda hızlandırılabilmesi de gösterilmiştir. Elektrik stimülasyon,^[2] elektromanyetik alanlar,^[3] ultrason,^[4,5] gibi fiziki faktörler, ya da intermittent tension^[6] gibi mekanik etkilerin, immobilizasyon ve sürekli pasif hareketin^[7] ve mikrohareketin^[8] kemik büyümesi ve kırık iyileşmesindeki etkileri çeşitli biyolojik sistemlerde incelenmiştir.

Böbrek taşları ve kortikal kemiğin akustik impedanslarının benzerliği nedeniyle, kortikal kemik üzerine uygulanan şok dalgalarının yumuşak doku ile kemik arasında enerji geçişini sağlayacağı ve kortikal değişikliklerin oluşacağı kabul edilebilir. Klinik uygulamada, uygulanan şok dalgalarının enerji seviyesi ile kortikal kemiğe etkisi arasındaki ilişkinin büyük önemi vardır. Eğer kortikal kemikteki değişiklikler önceden saptanabilirse şok dalgası uygulaması, mikro kırıklar yaratarak yeni kırık hematomu oluşturmak ve böylece kırık iyileşmesini arttırmakta kullanılabilir; böylece, kaynama gecikmesi ve psödoartroz gibi kemik iyileşme bozukluklarının tedavisine yardımcı olacağı düşünülebilir.^[9-12]

Şok dalgası tedavisi mekanik enerjinin iletilebilen ve odaklanabilen bir formunu oluşturur. Kemik oluşumu mekanik uyarıyla indüklenebilir.^[8,13] Noninvaziv şok dalgalarını kullanarak yeni kemik oluşumunu indüklemek olanağı doğar. Bu hipotezi doğrulamak ve şok dalga tedavisinin tavşanlarda^[9] ve sıçanlarda^[14] oluşturulan modellerde kırık iyileşme karakteristiğini ortaya koymak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmada sıçan tibia diafizlerinde kırık oluşturup Kirschner (K) teliyle intramedüller tespit yaparak, düşük enerjili şok dalgasının kırık iyileşmesi üzerindeki etkilerini radyolojik, histolojik ve sintigrafik olarak inceledik.

Gereç ve yöntem

Çalışma düzeni: Düzce Tıp Fakültesi Hayvan Araştırma Laboratuvarı'nda üretilen ve ortalama ağırlıkları 200 gr (180-220 gr) olan üç aylık (2.5-4 ay) Wistar-albino tipi sıçanlar denek olarak kullanıldı.

Kırık adet sıçan kullanıldı. Sıçanlar dört gruba ayrıldı: Birinci ve ikinci gruplar 15'er, üçüncü ve dördüncü gruplar beşer sıçandan oluştu. Birinci ve üçüncü gruplar deney, ikinci ve dördüncü gruplar kontrol grubunu oluşturdu. Parmakla bastırarak, skopi kontrolünde sıçanların sağ tibia diafizlerinde transvers kırık oluşturuldu.

Ameliyat tekniği: Ameliyattan bir gün önce sıçanların sağ arka bacaklarına lapiden jenerik isimli tüy dökücü krem sürüldü. Ameliyat günü 25 mg/kg dozunda ketamin HCl enjeksiyonu yapılarak anestezi sağlandıktan sonra kıllar temizlendi; bacağına povidon iyodür sürüldü ve steril delikli kompresle örtüldü. Steril sahadaki bacak tekrar povidon iyodürle temizlendi. Sağ bacak dizinde anteriordan 1.5 cm'lik kesi yapılarak, parmakla bastırarak oluşturulan diafiz kırığı skopi kontrolünde tibia proksimalinden intramedüller olarak gönderilen 0.5 mm'lik K teliyle tespit edildi. Cilt 4/0 prolene sütür materyali kullanılarak kapatıldı.

ESWT uygulama yöntemi: Kırık sonrası 0, 5, 9, 14 ve 19. günlerde Mobil-2000 ESWL cihazında (Multimed-Türkiye) skopi kontrolünde tibia kırık hattına 14 kV gücünde 200'er şok dalgası (80 şok dalgası/dakika) uygulandı.^[14] Sıçanların alt ekstremitelerini kendi yaptığımız cihaza tespit ederek, ESWT şok dalgası tüpünün sıçan bacağına temasını, tüple bacak arasına jel sürerek iletme ve skopi yardımıyla şok dalgasının kırık hattına odaklanmasını sağladık. Kontrol gruplarına kırık sonrası herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Birinci ve ikinci gruplardan birer sıçan bilinmeyen sebeplerle öldüler. Böylece bu gruplarda 14 sıçan kaldı. Birinci ve ikinci grup sıçanlar kırık sonrası dördüncü haftada öldürülerek histolojik tetkik yapıldı.

Histopatolojik inceleme: Dördüncü ve altıncı haftalarda öldürülen sıçanların kırık bölgesinden doku örnekleri alındı. Kemik örnekleri bir hafta süreyle nötral tamponlu formalin ile tespit edildikten sonra %10'luk nitrik asit solüsyonunda bir gün süreyle bekletilerek dekalsifiye edildi. İki saat akar suda yıkandı; rutin doku takip işlemleri sonrasında parafin bloklama işlemi yapıldı. Tüm gereçten 5µ kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eosin ile boyandı. Bütün histolojik kesitler, kesitlerin hangi gruba ait olduğunu bilmeyen bir patolog tarafından ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Kırık iyileşme derecesi

Allen ve ark.^[15] tarafından tanımlanan histolojik derecelendirme sistemine göre belirlendi (Tablo 1).

Radyolojik değerlendirme: Sıçanların dört ve altıncı haftalarda radyografileri alındı. Röntgenler grupları bilmeyen bir radyolog tarafından Lane ve Sandhu'nun radyolojik skorlamasına^[16] göre değerlendirildi.

Sintigrafik değerlendirme: Altı haftalık takibi olan üçüncü ve dördüncü gruptaki beşer sıçan sintigrafik olarak osteoblastik aktivite yönünden karşılaştırıldı. İntravenöz enjekte edilen Tc-99m MDP (0.5 mCi/kg) ile sıçanlarda karşılaştırmalı dinamik, kan akımı ve kan havuzu çalışmaları yapıldı ve iki saat sonra statik kemik sintigrafileri Siemens Basicam gamma kamera ile çekildi. Kemik iyileşmeleri hem sağlam tarafla hem de kırıkların birbirleri ile karşılaştırmalı olarak görsel olarak değerlendirildi. Kırık alanlarında açılan eşit büyüklükteki pencerelerdeki sayımlar karşı tarafla karşılaştırıldı. Çalışma sırasında pinhole kolimatör kullanıldı. Bütün çalışmalarda kolimatör ile sıçan arasında 2 cm sabit mesafe bırakıldı. Statik çalışmalarda 10 dakika sayılmışlardır. Sintigrafi çalışmasını takiben sıçanlar histolojik tetkik için öldürüldü.

İstatistiksel değerlendirme: Gruplar arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında "Mann-Whitney U-testi" kullanıldı. Radyolojik ve histopatolojik skorların karşılaştırılması non-parametrik test olan Fisher kesin testi ile yapıldı. Alfa anlamlılık değeri 0.05 olarak kabul edildi. Veri değerlendirmesi "Microsoft Excel" ve "SPSS" istatistik programları kullanılarak yapıldı.

Sonuçlar

Allen histopatolojik sınıflamasına göre dördüncü haftada deney grubunda 11 sıçan 3-4, üç sıçan 1-2, kontrol grubunda sekiz sıçan 3-4, beş sıçan 1-2; altıncı haftada deney grubunda beş sıçan 3-4, kontrol

Tablo 1. Kırık iyileşmesinde histolojik derecelendirme sistemi^[17]

Histolojik değerlendirme	Derece
Psödoartroz oluşumu	0
İnkomplet kırık kaynak	1
Komplet kırık kaynak	2
İnkomplet kemiksel kaynak	3
Komplet kemiksel kaynak	4

grubunda dört sıçan 3-4 olarak derecelendirildi (Tablo 2). Her iki grupta, histopatolojik skorlama kemiksel kaynamanın varlığına göre 0-1-2 ve 3-4 olarak ikiye ayrıldı. Dördüncü hafta sonunda, sınıflaması 3-4 olan sıçanların sayısı ESWT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.027$). Altıncı hafta sonunda da ESWT grubunda 3-4 olan sıçanların sayısı kontrol grubuna göre yine istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p=0.001$). Ayrıca, dördüncü haftada ESWT uygulanan sıçanların Allen skorları ortalaması da kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.0034$). Hiçbir örnekte hemoraji ve nekroz görülmedi. ESWT uygulanan gruptaki doku örnekleri belirgin olarak daha selüerdi; woven bone (keçemsi kemik) oranı fazla, lameller kemik daha az ve vasküler mesafeler daha geniş idi (Şekil 1a, b).

Röntgenler, grupları bilmeyen bir radyolog tarafından değerlendirildi (Şekil 2). Dördüncü haftada ESWT grubunda radyolojik skorlamaya göre (Tablo 3), 14 sıçanın 12'si 3-4 bulunurken; kontrol grubunda 14 sıçanın 10'u 3-4, diğerleri 1-2 bulundu. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.002$). Altıncı haftada ESWT grubunda skor beş sıçanın hepsinde 3-4 iken, kontrol grubunda dördünde 3-4, birinde 1-2 idi ($p=0.011$). Tedavi grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha hızlı bir kırık iyileşmesi gözlemlendi. ESWT uygulanan tarafta kontrol grubuna kıyasla

Tablo 2. Histolojik değerlendirme sonuçları

	Grup 1 (deney) (n=14)	Grup 2 (kontrol) (n=14)	Grup 3 (deney) (n=5)	Grup 4 (kontrol) (n=5)
Psödoartroz	0	1	–	–
İnkomplet kırık kaynak	1	2	–	–
Komplet kırık kaynak	2	3	–	1
İnkomplet kemiksel kaynak	2	2	1	1
Komplet kemiksel kaynak	9	6	4	3

Tablo 3. Radyolojik kaynama skorları^[18]

Kemikleşme (bölgede % kaynama)	Puan
Kaynama yok	0
%25 kaynama	1
%50 kaynama	2
%75 kaynama	3
%100 kaynama	4

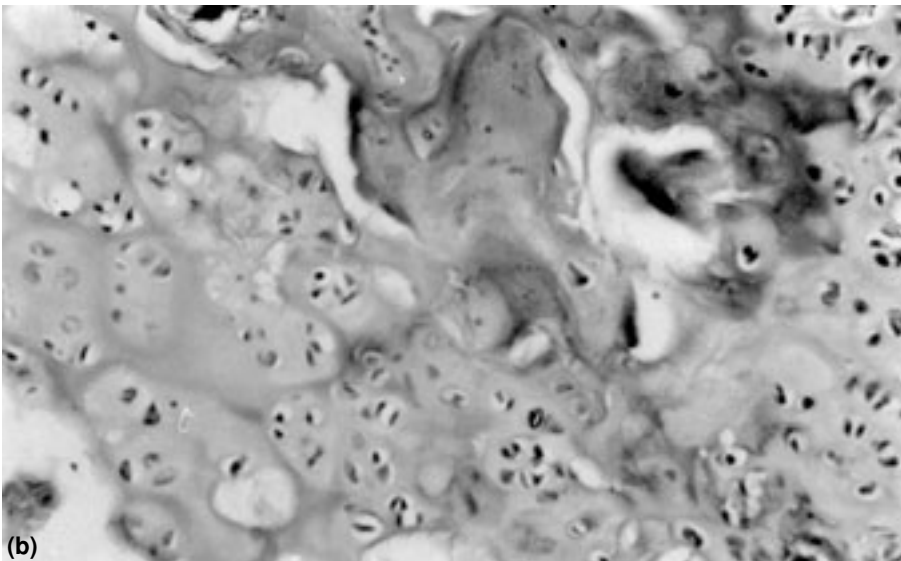
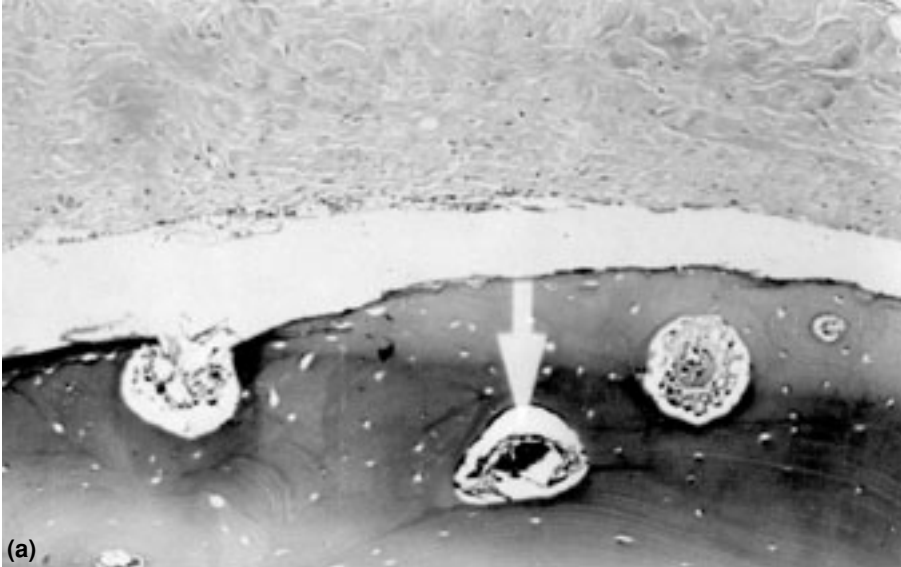
yaşla kırık bölgesinde kallusun daha hipertrofik olduğu gözlemlendi.

Sintigrafik çalışmada büyüme eksenlerinde aktivite artışları ile kırık uçları kıyaslandığında eşdeğer bir artış olduğu izlendi (Şekil 3). Bunu rakamsal

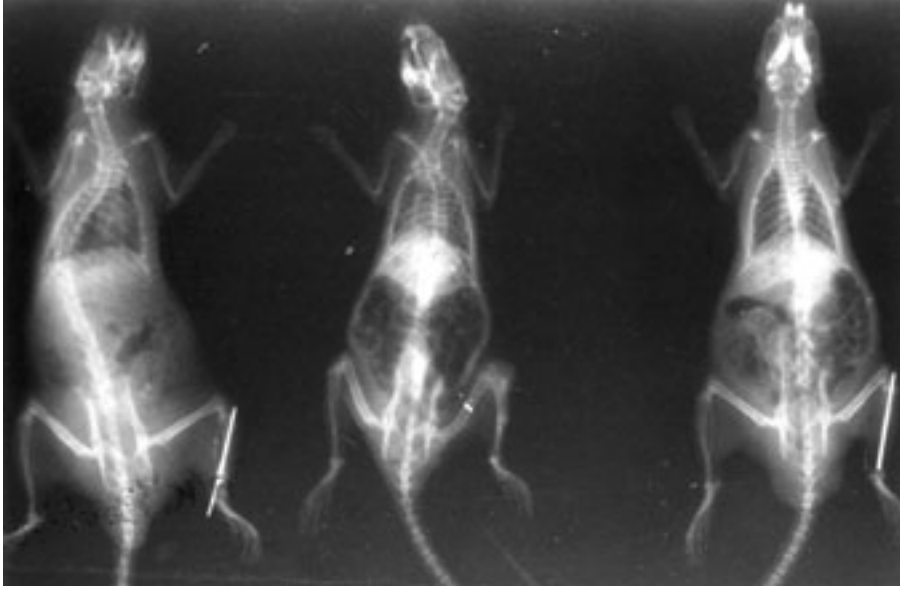
olarak ayrı ayrı değerlendirmek güç olduğu için toplam sayımlardan hareket edildi. Kontrol ve deney gruplarında osteoblastik aktiviteyi gösteren sayımlar arasında anlamlı farklılık saptandı. Sintigrafide kırık bölgelerinde 10 dakikalık sayım sonuçları kontrol grubunda 95000, 96000, 97000, 98000, 103000; deney grubunda 109000, 116000, 117000, 118000, 118000 bulundu ($p=0.039$). Şok uygulanan grubun sayısal olarak artmış olması kemik iyileşme artışı olarak yorumlandı.

Tartışma

Kırık iyileşmesinin esas patolojisi ve iyileşme aşamalarının sırası şimdiye kadar iyi tanımlanmıştır. Başlangıçtaki enflamatuvar safhada, bir granülasyon



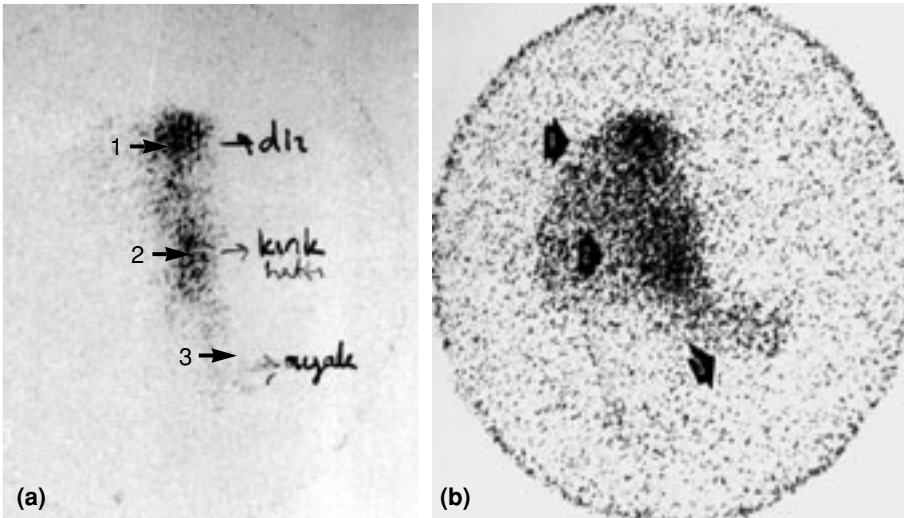
Şekil 1. (a) Grup 1'de (şok dalgası tedavi grubu) matür kemik lamelleri görülmekte (H-E x 200). (b) Grup 2'de (kontrol) düzensiz kemik lamelleri dikkati çekmektedir (H-E x 200).



Şekil 2. Şok dalgası tedavisi uygulanan bir grup sıçan tibiasının dördüncü hafta radyolojik görünümü.

dokusu oluşur ve bu doku, iyileşme işlemleri ve ortama gelen kapillerler için gerekli olan hücrelerin modülasyonunu ve indüksiyonunu sağlar. Prekürsör hücrelerin aktivasyonu yeni hücre popülasyonları oluşturmaya başlar. Bu yeni hücrelerin bazıları diferansiye olarak damarlara, destek hücrelerine, fibroblastlara, kondroblastlara, osteoklastlara ve osteoblastlara organize olurlar. Osteoblastlar en sonunda yeni kemik ve kırık dokusunun organik matrislerinin minerilizasyonunu başlatırlar.^[17,18]

Üriner sistem taşlarının tedavisinde şok dalgalarının kullanımıyla yeni bir mekanik yöntem tedavi alanına girmiştir.^[1,19] Şok dalgası, tek-basınç impulsu olup, yüksek voltajlı kıvılcımın su altında yaratılması ile oluşturulabilir. Bu da suda patlayıcı tarzda bir buharlaşmaya yol açacaktır. Şok dalgaları semi-elipsoid kullanılarak oldukça küçük bir bölgeye fokus edilebilir. Aynı akustik karakterlere sahip olması nedeniyle şok dalgaları insan vücuduna da yönlendirilebilir.^[14]



Şekil 3. Şok dalgası tedavisi uygulanan bir sıçanın tibia kırığının, (a) Tc99m MDP ile alınan sintigrafik görüntüsü; (b) büyütülmüş sintigrafik görüntü (1. diz bölgesi, 2. kırık hattı, 3. ayak bölgesi).

Şok dalgalarının sayı ve yoğunluğunun kontrol edilebilmesi ve doku yapılarına etkilerinin ayarlanabilmesi, düşük enerji düzeylerinde, şok dalgalarının (diğer fiziki faktörlere benzer şekilde) yara iyileşmesi ile ilgili hücreleri stimüle edebileceği, dolayısıyla da yara iyileşmesini hızlandırabileceği hipotezini test etmemize olanak tanıyabilir. Ancak yüksek enerjili şok dalgalarında, hasar, nekroz ve skar oluşabilir.^[14]

Bu çalışmada, sıçan tibia diafizlerinde kırık oluşturup K teliyle intramedüller tespit yaparak kırık iyileşmesine düşük enerjili şok dalgasının etkilerini radyolojik, histolojik ve sintigrafik olarak inceledik. Daha önceki çalışmalarda da ESWT'nin kırık iyileşmesine etkileri çeşitli modellerde çalışılmıştır. Bilindiği gibi, kırık iyileşmesi stabiliteyle yakından ilişkilidir. Çalışmamızda, daha önceki çalışmalarda uygulanmayan bir yöntemle kırığı intramedüller olarak tesbit ederek stabil bir osteosentez sağladık ve iyileşmeyi sintigrafik olarak da inceledik.

Histolojik olarak, ESWT grubunda daha yüksek oranda kemiksel kaynama saptadık. Radyolojik bulgular da deney grubunda daha yüksekti. Şok tedavisi uygulanan grupta, kırık bölgesinde kallus'un daha hipertrofik olduğu gözlemlendi. Sintigrafi çalışmasında, statik çalışmada 10 dakikalık sayımda elde edilen sonuç, ESWT grubunda daha yüksekti ve bu kırık iyileşme artışı olarak yorumlandı.

McCormack ve ark.,^[9] ekstrakorporeal şok dalgası tedavisinin osteojenik bir potansiyeli olduğunu belirtmişler; tedavi gören grupta daha fazla miktarda kallus oluşumunun ardışık şok dalgası bombardımanı sonucu olduğunu ve lokal mikrotravma, kaviteasyon ve çatlakların bu kallus oluşumunu indüklediğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu yazarlara göre, bu aşırı kallus oluşumu kırık iyileşmesinin hızlandığının bir göstergesi olmayıp, artmış remodeling yüklenmesini ve uzamış remodeling fazını göstermektedir.

Haupt ve ark.^[14] şok dalgalarının kırık iyileşmesine olumlu etkisi olduğunu; özellikle daha iyi radyolojik iyileşme, daha kuvvetli mekanik stabilite ve bazı histolojik bulguların ESWT'nin kırık iyileşmesini artırdığını gösterdiğini belirtmişlerdir. Kalsiyum-45 uptake ile ilgili çalışmada, daha düşük kalsiyum-45 uptake'inin tedavi edilmiş kemiklerde remineralizasyonun normale döndüğünü gösterdiğini, fakat kontrol grubunda kalsiyum-45 upta-

ke'inin yüksek olmasının daha yüksek bir mineralizasyon aktivitesinin göstergesi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Psödoartrozların tedavisinde ESWT ile %80 iyileşme, %50 tam kaynama sağlandığı belirtilmiştir.^[13] Valchanou ve Michailov^[20] kaynama gecikmesi ya da psödoartroz olan 79 hastanın 82 kemiğine ESWT uygulamışlar ve 70 kırıkta (%85.4) radyolojik olarak kaynama gözlemişlerdir..

Bu çalışmaların bulguları ve elde ettiğimiz sonuçlar göz önüne alındığında, ESWT tedavisinin kırık iyileşmesini hızlandırdığını ve kaynama gecikmeleri ile psödoartrozlarda uygulanabileceğini düşünürüz.

Kaynaklar

1. Chaussey C, Eisenberg F, Wanner K, Forssman F, Hepp W, Schmiedt E, et al. The use of shock waves for the destruction of renal calculi without direct contact. *Urol Res* 1976; 4:175.
2. Paterson DC, Carter RF, Maxwell GM, Hillier TM, Ludbrook J, Savage JP. Electrical bone-growth stimulation in an experimental model of delayed union. *Lancet* 1977;1: 1278-81.
3. Bassett CA. The development and application of pulsed electromagnetic fields (PEMFs) for ununited fractures and arthroses. *Orthop Clin North Am* 1984;15:61-87.
4. Duarte LR. The stimulation of bone growth by ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 1983;101:153-9.
5. Dyson M, Brookes M. Stimulation of bone repair by ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1983;Suppl 2:61-6.
6. Arem AJ, Madden JW. Effects of stress on healing wounds: I. Intermittent noncyclical tension. *J Surg Res* 1976;20:93-102.
7. van Royen BJ, O'Driscoll SW, Dhert WJ, Salter RB. A comparison of the effects of immobilization and continuous passive motion on surgical wound healing in mature rabbits. *Plast Reconstr Surg* 1986;78:360-8.
8. Goodship AE, Kenwright J. The influence of induced micromovement upon the healing of experimental tibial fractures. *J Bone Joint Surg [Br]* 1985;67:650-5.
9. McCormack D, Lane H, McElwain J. The osteogenic potential of extracorporeal shock wave therapy. An in-vivo study. *Ir J Med Sci* 1996;165:20-2.
10. Kaulesar Sukul DM, Johannes EJ, Pierik EG, van Eijck GJ, Kristelijin MJ. The effect of high energy shock waves focused on cortical bone: an in vitro study. *J Surg Res* 1993; 54:46-51.
11. Rompe JD, Eysel P, Hopf C, Vogel J, Kullmer K. Extracorporeal shockwave treatment of delayed bone healing. A critical assessment. *Unfallchirurg* 1997;100:845-9. [Abstract]
12. Vogel J, Hopf C, Eysel P, Rompe JD. Application of extracorporeal shock-waves in the treatment of pseudarthrosis of the lower extremity. Preliminary results. *Arch Orthop Trauma Surg* 1997;116:480-3.
13. White AA 3rd, Panjabi MM, Southwick WO. Effects of compression and cyclical loading on fracture healing—a quantitative biomechanical study. *J Biomech* 1977;10:233-9.
14. Haupt G, Haupt A, Ekkernkamp A, Gerety B, Chvapil M. Influence of shock waves on fracture healing. *Urology* 1992; 39:529-32.
15. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin:

- effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980;51: 595-600.
16. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18:213-25.
17. Cornell CN, Lane JM. Newest factors in fracture healing. *Clin Orthop* 1992;(277):297-311.
18. Frost HM. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part II. *Clin Orthop* 1989;(248):294-309.
19. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol* 1982;127:417-20.
20. Valchanou VD, Michailov P. High energy shock waves in the treatment of delayed and nonunion of fractures. *Int Orthop* 1991;15:181-4.