

**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ELEKTROMANYETİK ALANIN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİ:
RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA**

DR. AHMET ASLAN

**ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. TOLGA ATAY**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 1141-TU-05 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No:

2008 ISPARTA

ÖNSÖZ

Cep telefonlarından yayılan Elektromanyetik Alanlar'ın biyolojik dokulara etkileriyle ilgili çalışmalar giderek önem kazanmakta ve insan sağlığına olumsuz etkileri bildirilmektedir. Diğer yandan, hem ülkemizde cep telefonu kullanımının giderek artması hem de kazalar nedeniyle kemik kırıklarının ülkemizdeki sıklığının yüksek olması ve bütün tedavi olanaklarına rağmen kırık iyileşmesinin halen sorunlar içerdiği göz önüne alındığında; uzun bir çalışma süreci alan Uzmanlık Tezimin sonuçlarının önemli olduğunu ve Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1141-TU-05 no'lu proje numarası ile desteklenen bu projenin kaynaklarının verimli kullanıldığını düşünüyorum.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini, tecrübe ve öngörülerini, anlayış ve sabır içinde benden esirgemeyen, uzman olarak yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarım; başta sayın rektörümüz Prof. Dr. Metin Lütfi BAYDAR'a, Prof. Dr. Vecihi KIRDEMİR'e, Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN'a, Prof. Dr. Hüseyin YORGANCIGİL'e, Doç. Dr. Barbaros BAYKAL'a, Yrd. Doç. Dr. Osman Gazi AKSOY'a, uzmanlık tezimin danışmanı Yrd. Doç. Dr. Tolga ATAY'a, başta Fazıl Cüneyt Aydoğan olmak üzere birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, servisimizde görev yapan personel ve hemşirelere ayrıca tezimin hazırlık aşamasında; Biyoelektromanyetik laboratuvarındaki katkıları nedeniyle Fizyoloji AD'na ve Yrd.Doç.Dr.Selçuk Çömlekçi'ye, histopatolojik çalışmada yardımcı olan Histoloji AD'na ve Patoloji AD'na, radyolojik çalışmadaki katkıları için Radyoloji AD'na ayrıca bir çok aşamada desteğini esirgemeyen Dr.Ahmet Koçak'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme, uzmanlık eğitimim boyunca ve hayatımın her anında desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen eşime ve kızıma ayrıca teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Ahmet ASLAN

ISPARTA –2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
SİMGE VE KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
RESİMLER DİZİNİ	V
TABLolar DİZİNİ	VI
GRAFİKLER DİZİNİ	VII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.ELEKTROMANYETİK ALAN KAVRAMI	3
2.1.1.Elektromanyetik alan.....	3
2.1.2.Elektromanyetik kirlilik.....	3
2.2.ELEKTROMANYETİK DALGA SPEKTRUMU.....	3
2.2.1.Elektromanyetik dalga.....	3
2.2.2.Elektromanyetik Spektrum.....	3
2.3.ELEKTROMANYETİK RADYASYON	5
2.3.1.İyonlaştırıcı Radyasyon	5
2.3.2.İyonlaştırmayan Radyasyon.....	5
2.4.ÖZGÜN SOĞURMA HIZI, (SAR).....	6
2.4.1.Elektromanyetik etkileşim.....	6
2.4.2.Non-iyonize EMR’da Sınır değerler.....	7
2.5.ELEKTROMANYETİK ALANLARIN BİYOLOJİK DOKULARA ETKİLERİ.....	8
2.5.1.Termal etki.....	8
2.5.2.Nontermal etki.....	9
2.5.3.Gelişmiş biyolojik doku sistemlerine etkiler.....	9
2.6.KEMİK DOKUNUN ÖZELLİKLERİ ve KEMİK OLUŞUMU.....	11
2.6.1.Kemik dokunun özellikleri.....	11
2.6.2.Kemik oluşumu.....	11
2.6.3.Kemik tipleri.....	11
2.7.KIRIK İYİLEŞMESİ VE TİPLERİ.....	12
2.7.1.Kırık iyileşmesi.....	12
2.7.2.Primer kırık iyileşmesi.....	12

2.7.3.Sekonder kırık iyileşmesi.....	12
2.8.KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ.....	12
2.8.1.İnflamatuar Dönem.....	12
2.8.2.Onarım Dönemi.....	13
2.8.3.Yeniden Şekillenme Dönemi.....	14
2.9.KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	15
2.9.1.Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler.....	16
2.9.2.Kırık iyileşmesinin uyarılması.....	17
2.9.3.Kemiğin Biyoelekrik Özelliği.....	17
2.10.ELEKTROMANYETİK ALANLARIN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİ.....	18
2.10.1.Olumlu/dönemsel olumlu etki bildirenler.....	18
2.10.2.Olumsuz/etkisiz sonuç bildirenler.....	19
2.10.3.Etki Mekanizması.....	20
3.ÖN ÇALIŞMA.....	21
4.MATERYAL-METOD.....	22
4.1.Hayvan modeli.....	22
4.2.EMA Düzenegi.....	22
4.3.EMA maruziyeti.....	23
4.4.Cerrahi metod.....	24
4.5.Radyolojik değerlendirme.....	25
4.6.Histolojik değerlendirme.....	26
4.7.Elle mekanik değerlendirme.....	27
4.8.İstatistiksel değerlendirmeler.....	28
5. BULGULAR.....	29
5.1.Radyolojik değerlendirme sonuçları.....	29
5.2.Histolojik değerlendirme sonuçları.....	30
5.3.Elle mekanik değerlendirme sonuçları.....	33
6.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	35
7.ÖZET.....	45
8.ABSTRACT.....	46
9.KAYNAKLAR.....	47

SİMGE VE KISALTMALAR

ALP	Alkalen Fosfataz
AM	Amplitude Modified
BDGF	Kemikten türetilmiş büyüme faktörü
Bİ	Baz istasyonu
BMP 2,4	Bone morfogenic protein 2,4
CAT	Katalaz
CT	Cep telefonu
DEMA	Darbeli elektromanyetik alan
DFDEMA	Düşük şiddette ve düşük frekans darbeli elektromanyetik alan
DNA	Deoksiribonükleik asit
EA	Elektirik Alan
EM	Elektromanyetik
EMA	Elektromanyetik Alan
EMD	Elektromantetik Dalga
EME	Elektromanyetik enerji
EMK	Elektromanyetik kirlilik
EMR	Elektromanyetik Radyasyon
EMS	Elektromanyetik spektrumun
EEG	Electroenselegram
ET_1	Endotelin_1
F	Frekans
FDTD	Zamanda sonlu farklar metodu
FM	Frekans modülasyonu
GHz	Gigahertz
GSM	Global System for Mobile Communications
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
HE	Hematoksilen eosin
Hz	Hertz
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection

INIRC	International Non-Ionising Radiation Committee
IRPA	International Radiation Protection Association
IGF-1,2	Insülin-like growth factor-1,2
IL-1,2	Interleukins 1-2
İM	İntramedüller
Kİ	Kırık iyileşmesi
KH	Kırık hematomu
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
MA	Manyetik Alan
MD	Mikrodalga
MDA	Malondialdehit
MHz	Megahertz
MT	Mobil Telefon
NO	Nitrik oksit
NSAİ	Nonsteroid antiinflamatuvar
PTH	Paratroid Hormon
RF	Radyofrekans
RFD	Radyofrekans dalga
RFR	Radyofrekans radyasyon
SAR	Specific Absorption Rate (Özgün Soğurma Hızı)
SOD	Süperoksit dismutaz
TNF- α	Tümör nekroz faktör alfa
TSH	Troid sitümulan Hormon
VDU	Videodisplay Unit
W/kg	SAR Birimi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Elektromanyetik Spektrum	4
Şekil 2: Kırık iyileşmesinin dönemleri	15
Şekil 3: EMA uygulamasının şematik görünüm	24

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Plastik kafesler içinde sıçanlar	22
Resim 2: Sıçanların numaralandırılıp gruplandırılması	22
Resim 3: EMA düzeneğinin kontrolü	23
Resim 4: EME kaynağı RF jeneratör.	23
Resim 5: PVC tüpte sıçan ve dipol anten	24
Resim 6: EMA uygulaması	24
Resim 7: Anestezi uygulaması	25
Resim 8: Cerrahi insizyon	25
Resim 9: Kırık oluşturulması	25
Resim 10: Kırığın kontrolü	25
Resim 11: İM tespit	25
Resim 12: Tespitin kontrolü	25
Resim 13: Sevoran koklatılması	26
Resim 14: Radyografi çekimi	26
Resim 15: Tibianın blok çıkarılması	27
Resim 15a: Parafine gömülen bloklar	27
Resim 16: Postop 1.gün	29
Resim 17: Postop 1.hafta	29
Resim 18: Postop 2.hafta	29
Resim 19: Postop 4.hafta	30
Resim 20: Postop 6.hafta.	30
Resim 21: Postop 8.hafta	30
Resim 21a. Canlı kemik dokusu. Lakünalarda osteosit varlığı(kontrol grubu)	31
Resim 21b. Kontrol grubuna ait proliferasyon kırıkdağı izlenmekte	31
Resim 22. EMA-1800 kırık bölgesine ait kesitte proliferasyon bölgesi	32
Resim 23. EMA-900 kırık bölgesine ait kesitte kemik iliği hücreleri	32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Elektromanyetik Spektrum (EM Frekans Aralıkları)	4
Tablo 2. GSM900 -DCS1800 için Türkiye’de kontrolsüz etkilenme sınır değerleri	7
Tablo 3. Kontrolsüz ve kontrollü maruz kalma için SAR limitleri	7
Tablo 4. Kontrolsüz ve kontrollü etkilenme için sınır değerler	7
Tablo 5. Kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyen lokal-sistemik faktörler	16
Tablo 6. Radyolojik değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi	26
Tablo 7. Histolojik değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi	27
Tablo 8. Klinik olarak kallusun değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi	28
Tablo 9. Histolojik, radyolojik ve mekanik skorların bütün gruplarda dağılımı	33
Tablo 10. Histolojik ve radyolojik skorların bütün gruplarda karşılaştırılması	33
Tablo 11. histolojik ve radyolojik skorların gruplar arasında karşılaştırılması.	33

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Radyolojik değerlendirme sonuçları	34
Grafik 2. Histolojik değerlendirme sonuçları	34
Grafik 3. Manuel mekanik değerlendirme sonuçları	34

ELEKTROMANYETİK ALANIN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİ: SİÇANLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA

1.GİRİŞ: Elektromanyetik alanlar (EMA), birçok doğal ve insan yapımı kaynaklar tarafından yayılmakta, hayatımızda önemli bir rol oynamaktadır. Teknolojik gelişmeye paralel olarak, elektromanyetik spektrumun (EMS) radyofrekans (RF) bölgesinde elektromanyetik enerji (EME) kullanan kişisel iletişim araçları ve her geçen gün uygulamaya sokulan yeni kaynaklar nedeniyle bu frekans bölgesindeki elektromanyetik dalgalar (EMD)'ın ürettiği EMA'nın etkisi altında kalmaktayız. Böylece mesleki veya kontrolsüz durumlarda istenmeyen radyofrekans radyasyona (RFR) maruz kalma riskleri de artmaktadır. Biyolojik sistemlerin EMA ile etkileşmesi sonucu bazı zararlı değişikliklerin oluştuğu bildirilmektedir (1,2). Cep telefonları ve baz istasyonlarından yayılan RF dalgalarının ürettiği EMA giderek artan ölçüde geniş kitleleri ilgilendirmektedir. Çoğu cep telefonu; 900 veya 1800 MHz yüksek frekansta ya da bunların her ikisinde birden çalışır ve etrafa elektromanyetik radyasyon(EMR) yayar. Cep telefonlarının insan sağlığına etkilerine ilişkin çalışmalarda, biyolojik sistemlerin EMA ile etkileşmesi sonucu fiziksel ve nöral asteni, uyku bozuklukları, baş ağrısı, miyalji, ekstremitelerin disestezi gibi bazı olumsuz etkilerin oluştuğu, ayrıca deneysel çalışmalarda yüksek frekanslı EMA'nın daha çok endokrin ve sinir sisteminde bazı zararlı değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (1-4).

Kırık iyileşmesi, bireysel olduğu kadar sosyoekonomik sonuçları bakımından da önemli bir süreçtir. Kırık iyileşmesi, vücuttaki onarım olayları içinde, skar dokusu ile sonlanmadan, gerçeğe en yakın biçimde yeniden yapılanma ile karakterize yara iyileşmesidir Kırık iyileşmesi ve kemik oluşumu; dayanıklılığı ve rejenerasyonu çok sayıda sistemik ve lokal düzenleyicilere bağlı olan ve hücrel yapıların karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin esas patofizyolojisi ve iyileşme evreleri şimdiye kadar iyi tanımlanmıştır ancak hala aydınlatılmayı bekleyen birçok nokta vardır. Kırık iyileşmesi; kırık bölgesinde hematoma ve granülasyon dokusu oluşumuyla başlayıp, daha sonra bunların yerini iyileşme dokusunun (kallus) aldığı ve kemiğin yeniden şekillenmesiyle sona eren olaylar zincirini içermektedir. Kırık iyileşmesini etkilediği bildirilen bir çok olumlu veya olumsuz, lokal ve sistemik faktör vardır (5-11).

Literatürde hem bu faktörlerle ilgili hem de farklı enerji türleri ve EMA uygulamaları gibi fiziksel faktörlerin kırık iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili çeşitli biyolojik sistemlerde yapılmış çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. Farklı enerji türleriyle ilgili olarak;

low-intensity pulsed ultrasound (12) extracorporeal shock-wave lithotripsy (7) , low power laser irradiation (13), nöromuskuler elektrik stimülasyon (14) direk akım uygulamasının(15), elektrik, manyetik ve elektromanyetik alan uyarılarının (15–19) kırık iyileşmesine olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir. Diğer yandan; radyasyonun (900 rad) kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (20,21). Farklı EMA uygulamalarıyla ilgili en çok çalışma darbeli elektromanyetik alan (DEMA) ile yapılmıştır. Dışarıdan uygulanan düşük şiddette ve düşük frekans darbeli elektromanyetik alan (DFDEMA) ın kemik tamirine katkıda bulunduğu ilk olarak 1974’de Bassett ve ark. (22) tarafından tanımlanmıştır ve yine aynı araştırmacılar tarafından kaynamamış kırıkların tedavisinde kullanılmıştır. O günden beri EMA uygulamalarının kırık iyileşmesine etkileri üzerine pek çok çalışma yapıldığı bildirilmektedir (23). Değişik frekanslarda ve farklı yöntemlerle yapılan bu çalışmaların sonuçları da çeşitlidir. Her metodun değişik riskleri vardır, bazıları kemikte antagonistik değişikliklere yol açabilir ayrıca kemik iyileşmesinin terapötik değerlendirmesinde lokal ve sistemik etkiler ve sistemik etkilerin lokal yansımaları da dikkate alınmalıdır (24)

Ancak bu çalışmalar genelde düşük frekans DEMA’larla yapılmıştır. Yüksek frekans alanında yer alan cep telefonlarından yayılan EMA’ların insan sağlığına zararları olduğunu bildiren yayınlar ışığında kemik doku üzerine bir takım etkilerinin olabileceği düşünülebilir. Çünkü kemik çevresel zararlı materyallerin absorpsiyonu açısından potansiyel bir dokudur ve cep telefonlarının yaydığı RF EMD’lar, kemik dokusu üzerinde bazı muhtemel etkileri olan EMA’a kaynaklık edebilir. Cep Telefonundan yayılan 900 ve 1800 MHz. EMA’nın kemik mineral dansitesine (KMD) etkisiyle ilgili deneysel çalışmalarda; minimal değişikliklere neden olduğu(25,26), gönüllülerde yapılan çalışmalarda ise KMD’sini azalttığı bildirilmiştir (27,28). Ancak yüksek frekans EMA’nın kırık iyileşmesi üzerine etkisi bilinmemektedir.

Literatürde 900 ve 1800 MHz RF da EMA’nın, diğer biyolojik dokulara etkileriyle ilgili birçok çalışma olmasına rağmen kırık iyileşmesine etkisi konusunda bir çalışmaya rastlamadık. Bu bilgilerin ışığında çalışmamızda, 900 ve 1800 MHz dalga frekanslı cep telefonlarından yayılan EMD’ların, kırık iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.ELEKTROMANYETİK ALAN KAVRAMI

2.1.1.Elektromanyetik alan(EMA): Elektrik akımı kullanan objelerden yayılan, gözle görülmeyen elektriksel ve manyetik kuvvetlerdir. Yani, elektrik alan ile manyetik alanın birleştirilmiş halidir ve vektör fonksiyonlarını yer ve zaman olarak tarif eden elektromanyetik (EM) fenomendir. EMA; belirli bir frekansta ve belirli mesafede salınan bir dizi dalgadır. Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü taneciklerin güç etkisinde kaldığı boşluk olup; atomların içindeki elektronların kendi çevreleri ve çekirdek çevresinde dönmesi ile oluşur. EMA alan gözle görülmez, hissedilmez ancak hassas cihazlarla ölçülebilir ve sonuçları saptanabilir. Tüm varlıkların bir EMA'nı vardır. İnsan; kızılötesi EMA yayar (29–31).

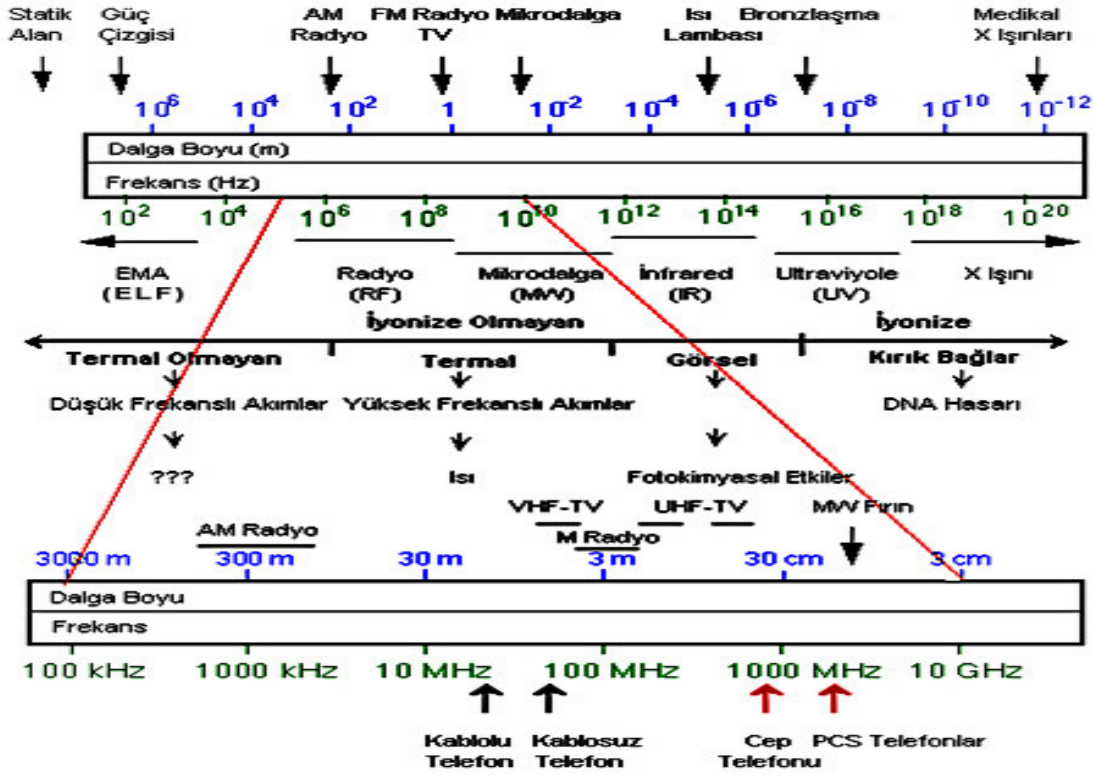
2.1.2.Elektromanyetik kirlilik(EMK): Elektrik akımı kullanan objelerden yayılan, EMR'u, tarif etmek için kullanılan terimdir. EMK elektrik, elektronik, elektro-mekanik, kimya, tıp ve biyoloji benzeri konuları içeren çok disiplinli bir konudur. Ekonomik, teknolojik, toplum sağlığı ve psikolojisi gibi çok yönü olan EM kirlilik, cep telefonları ve baz istasyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır (29,32).

2.2.ELEKTROMANYETİK DALGA SPEKTRUMU

2.2.1.Elektromanyetik dalga(EMD): Uzayda ya da maddesel bir ortamda yayılan EA ve MA dalgalarının ortak adıdır. Kozmik, gama, x, morötesi, görünür bölge, kızılötesi, mikrodalga, radyo dalgaları EMD'dır. Günlük hayatta sıkça kullandığımız; kablosuz iletişim araçlarının çalışma prensibidir. EME taşıyan bir dalga hareketidir. EMD'lar uzay boşluğunda ışık hızı ile yayılırlar ve boşlukta hareket etme yetenekleri, bunları su ve ses dalgalarından ayıran bir özelliktir. En yüksek frekanslı dalgalar, en büyük enerjiye sahiptirler. EMD dalga biçimi, EMA'nın özelliklerini etkiler. EMD şekli farklı dalga formlarında olabilir (31,33,34).

2.2.2.Elektromanyetik Spektrum(EMS): EMD'lar frekanslarına göre özel adlarla anılan gruplara ayrılırlar. Her tipteki EMD'nın farklı bir dalga boyu ve frekansı vardır. Eğer dalgalar, dalga boyu ve frekanslarına göre düzenlenirse, buna EMS denir. Bu gruplar içinde frekans sınırları kesin belirlenmiş değildir (şekil 1).

Şekil 1: Elektromanyetik Spektrum



Bu grupların dalga boyları da farklılık gösterir (tablo 1). Cep telefonlarının biyolojik dokulara etkileriyle ilgili araştırmalar genellikle; 0.45 GHz–1, 9 GHz frekans spektrumunda yapılmıştır (30,35). *Frekans modülasyonu(FM)*: Taşıyıcı dalga frekansındaki değişimlerle ilgili bilgi sunan modülasyon tipidir. FM, sıklıkla radyo yayınları için VHF (30–300 Hz.arası) frekanslarda kullanılır. *Mikrodalgalar(MD)*: Dalga boyu 30 cm (1 GHz) ile 1 mm (300 GHz) arasındaki EMD olarak tanımlanır. *Radyofrekans(RF)*: EMS'un 100 KHz ile 300 GHz arasındaki frekanslarıdır (30,31, 34). Türkiye'de kullanılan cep telefonlarından; GSM900'un frekans bandı 880–960 MHz, DCS1800'un frekans bandı ise 1710-1880 MHz'dir (34,36).

Tablo 1. Elektromanyetik Spektrum (EM Frekans Aralıkları) (30,34,35)

Frekans Aralığı	Dalga Boyu	Kısaltma	Açıklama
1 – 30 kHz	100 – 10 km	VLF	Çok Düşük Frekans (Very Low Frequency)
30 – 300 kHz	10 – 1 km	LF	Düşük Frekans (Low Frequency)
300 – 3000 kHz	1 km – 100 m	MF	Orta Frekans (Medium Frequency)
3 – 30 MHz	100 – 10 m	HF	Yüksek Frekans (High Frequency)
30 – 300 MHz	10 – 1 m	VHF	Çok Yüksek Frekans (Very High Frequency)
300 – 3000 MHz	1 m – 10 cm	UHF	Ultra Yüksek Frekans (Ultra High Frequency)
3 – 30 GHz	10 – 1 cm	SHF	Süper Yüksek Frekans (Super High Frequency)
30 – 300 GHz	1 cm – 1 mm	EHF	Ekstra Yüksek Frekans (Ultra High Frequency)

2.3.ELEKTROMANYETİK RADYASYON

2.3.1.İyonlaştırıcı Radyasyon: Dalga boyu son derece küçüldüğünde EMR madde ile karşılaştığında dalga olmaktan çok bir enerji kümesi gibi davranır. Bu enerji kümelerine “kuantum” ya da “foton” denir. Enerji yüklü fotonlardan oluşan EMD’lar, çarptıkları cisimlerden elektron kopararak iyonlaşmalarına yol açabilirler. Bu nedenle “İyonlaştırıcı Elektromanyetik Radyasyon“ olarak adlandırılır. Yüksek enerjili nötron, proton, alfa, beta, x ve gamma ışınları iyonlaştırıcı ışımalardır (34,37)

2.3.2.İyonlaştırmayan Radyasyon (Elektromanyetik Radyasyon): Düşük enerjili RF gibi EMD’ın foton enerjileri, atomları ve molekülleri iyonlaştıracak düzeyde değildir ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olarak adlandırılırlar. Mobil iletişim sistemleri, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgesinde yer almaktadır. İletişimde kullanılan dalgalar genelde enine dalgalar şeklindedir (34–37). EMR’lar dalga özellikli radyasyondur. Bunlar az enerjiliden, yüksek enerjiliye doğru (uzun dalga boyludan kısa dalga boyluya doğru) radyo dalgaları, mikro dalgalar, infrared ışınlar, görünür ışınlar, lazer ışınları ve ultraviyole ışınları olarak sıralanır (33–39). Yüksek frekans EMA tüm vücut veya belli bir bölgede frekansa bağlı ısı oluşturur. Bu zararlı etkileri azaltmak için EMR’nun belirli bir değerde olması için standartlar getirilmiştir (1,38,39). *EMR kaynakları:* Burada araştırmamızın da konusu olan, haberleşme amaçlı kullanılan, elde taşınabilen ve vücuda yakın işletilen RF kaynaklarının tipik örneklerden biri olan cep telefonuna ve onların uzantısı olan baz istasyonuna kısaca değineceğiz. *Cep Telefonu:* RF bölgesinde, EMD’lar ile çalışan kablosuz iletişim araçlarıdır. Bir çeşit taşınabilir “radyo verici ve alıcısı” gözüyle bakılabilir. Digital cep telefonuna; GSM, analog cep telefonuna ise AMPS (advanced mobile phone system) deniyor. Digital cep telefonları darbeli AM (amplitude modified) dalga kullanırken analog cep telefonları FM tipi dalga kullanmaktadır (30-36,40). Cep telefonu kullanımında, insan başı için SAR 2 W/kg dır. Cep telefonları en kötü şartlarda, örneğin en yüksek güç seviyesi olan 2 W da test edilmiştir. Maximum lokal SAR değerleri telefonun tipine bağlı olarak 0.2-1.5 W/kg arasında olmak üzere 10 gram doku alanı üzerinden değerlendirilmiştir. Kapalı tep telefonu EMR’a neden olmazken beklemedeyken çok az EMR’a neden olur (40) *Baz İstasyonu:* Radyo frekans radyasyon (RFR) yayan bir tür mikro dalgadır. Cep telefonları arasındaki iletişim genellikle yüksek yerlere yerleştirilmiş ve adına baz istasyonu denen sistemler aracılığıyla yapılmaktadır. Baz istasyonu, hücreli haberleşme sistemlerinde merkezi istasyon olarak görev yapan alıcı ve verici antenli sistemlerden oluşmaktadır (1,33–41). Anten UHF(ultra-high frequency) üzerinden yayın yapar. Cep telefonu ile baz istasyonu arasındaki iletişim, EMD’lar yoluyla gerçekleştirilir. Baz istasyonlarının sebep olduğu toplam EME sabit bir

değerde değildir; kullanıcı yoğunluğuna göre değişir (34,36). Baz istasyonlarında antenden uzaklaştıkça güç yoğunluğu da mesafeye bağlı olarak azalmaktadır. EMA antenden 30–250 m uzaklıkta maksimumdur. Mesafeyle EMA şiddeti azalır ancak karsinojenik etki azalmaz; buna örnek Güneş'in ultraviyole ışınlarıdır; bu ışınlar milyonlarca km öteden geldikleri halde deri kanseri yapabilmektedir (1,40). Martinez ve ark. baz istasyonuna olan mesafenin azalması ile insan vücudundaki SAR değerlerinin arttığını göstermişlerdir (42).

2.4.ÖZGÜN SOĞURMA HIZI, (SPERCIFIC ABSORPTION RATE: SAR):

EMR'un vücut dokuları tarafından soğurulma hızıdır ve birimi W/kg'dır. RFR'un dokuda oluşturabileceği zarar, onun enerjisine, doku ile yaptığı etkileşmenin türüne, dokuda soğurulan enerji miktarına ve maruz kalma süresine bağlıdır. Canlı dokularda soğurulan enerji miktarından çok, SAR değeri önemlidir (30,33). Yapılan araştırmalarda insan vücudunun 1 °C'lik sıcaklık artışını düzenlemekte sorunlar yaşadığını göstermektedir. 1 °C'lik sıcaklık artışı için 1 kg doku başına 4W'lık bir güç soğurulması gerekmektedir. Genel yaşam alanlarında bu değerın 50'de biri olan 0,08 W/kg SAR sınır değeri olarak kabul edilmiştir. Bir noktadaki EME miktarı, kaynağından olan uzaklığa, kaynağın çıkış gücüne ve yayılım ortamına bağlıdır. Cep telefonu ve baz istasyonu yapımı ve kullanımında; yayılan EMD'ların 30 dakika süresince vücut sıcaklığını 1 °C'nin üstüne çıkarmaması önerilmektedir (36,40). EMA ile uyarılan bir cisim tarafından soğurulan enerji, frekansın önemli bir fonksiyonudur. Yüksek frekans EMA'lerden kaynaklanan enerjinin çoğunluğu yüzeye yakın soğurulur ve deri yüzeyine yakın yoğunlaşan bu enerji daha çok kendini ısı etkisi şeklinde gösterir. Alçak frekanslar yüksek frekanslara göre çok daha derinliklere ulaşabilmektedir (40).

2.4.1.Elektromanyetik etkileşim: EM enerji ile canlı dokular arasındaki etkileşimdir. İnsan sağlığı ile ilgili EM etkilere ait limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan önemli ikisi International Non-Ionizing Radiation Committee (INIRC) ve International Radiation Protection Agency (IRPA)'dır (32,34). Türkiye'de ise: Telekomünikasyon Kurumu tarafından 12.7.2001 tarihli resmi gazetedede yayınlanan "70 KHz–60 GHz Frekans Bandında Çalışan Sabit Telekomünikasyon Cihazlarından Kaynaklanan EMA Şiddeti Limit Değerlerinin Belirlenmesi, Ölçüm yöntemleri ve Denetlenmesi Hakkında Yönetmelik" ile Türkiye'de geçerli olan sınır değerleri belirlenmiştir. Bu yönetmelikte yer alan sınır değerlerin belirlenmesinde ICNIRP Kılavuzu'ndaki sınır değerler esas alınmıştır (34) (tablo 3).

Tablo 2. GSM900 -DCS1800 sistemleri için Türkiye’de kontrolsüz etkilenme sınır değerleri (34)

Frekans	900 MHz		1800 MHz	
	Tek bir cihaz	Ortamın toplam sınır	Tek bir cihaz	Ortamın toplam sınır
EA Şiddeti	10,23 V/m	41,25 V/m	14,47 V/m	58,34 V/m
MA Şiddeti	0,027 A/m	0,111 A/m	0,038 A/m	0,157 A/m
Güç yoğunluğu	0.28 W/m ²	4,5 W/m ²	0.56 W/m ²	9,0 W/m ²

2.4.2.Non-iyonize EMR’da sınır değerler: Bu kuruluşların belirlediği; temel limit olarak “ortalama insanda vücut sıcaklığını 1 °C arttıracak EM enerji yutulmasının zararlı olduğu” düşüncesinden yola çıkmıştır. Bunun sonucu ortalama kan dolaşımında 4W/kg değeri bulunmuştur. Yani, kilogram başına dokuların yutabileceği en yüksek güç 4W’ tır (21–22). İş yerleri için 10 kat, genel ve meskun yerler için ise 50 kat güvenlik payları alınarak temel limitler; fabrika, atölye gibi iş yerleri için=0.4 W/kg SAR, genel yerler için =0.08 W/kg SAR olarak belirlenmiştir(tablo 4 ve 5) Bu limitler sadece dokularda emilen ve ısıya dönüşen güçle ilgilidir. Fizyolojik, kimyasal, biyolojik hatta psikolojik etkileri dikkate almamaktadır.

Tablo 3. Kontrolsüz ve kontrollü maruz kalma için SAR limitleri (W/kg) (40)

	Türn vücut	Vücudun bir kısmı; kafa, boyun, kafatası gibi, herhangi bir dokunun 1 g' ına uygulanan SAR	El-elbilekleri,ayak-ayak bilekleri
kontrolsüz	0.08	1.6	4
kontrollü	0.4	8	20

Temel limitlerden yola çıkarak türetilen limitler ise frekansa göre ortamdaki en yüksek alan şiddetini belirlemektedir (1,32,34,40). Ortalama maruz kalma süresi de önemli bir ölçüttür ve uluslararası standartlarda 6 dakika olarak belirlenmiştir (40). RFR’na maruz kalma limitleri, çalışanlar için mesleki (kontrollü), genel halk (kontrolsüz) maruz kalma olarak iki bölümde incelenir (tablo 6) RF enerji kullanan cihaz operatörleri mesleki maruz kalmaya örnek olarak verilebilir. Cep telefonu ve baz istasyonlarının yaydığı RFR genel halk maruziyetine örnektir ve bunlar riskli kaynaklar olarak değerlendirilmelidir (32-34,40).

Tablo 4. Kontrolsüz ve kontrollü etkilenme için sınır değerler(ICNIRP) (34)

	kontrolsüz		kontrollü	
	900 MHz	1800 MHz	900 MHz	1800 MHz
EA Şiddeti	41,25 V/m	58,33 V/m	90,0 V/m	127,28 V/m
MA Şiddeti	0,111 A/m	0,157 A/m	0,24 A/m	0,34 A/m
Güç Yoğunluğu	4,5 W/m ²	9,0 W/m ²	22,5 W/m ²	45,0 W/m ²

2.5.ELEKTROMANYETİK ALANLARIN BİYOLOJİK DOKULARA ETKİLERİ:

EMA kavramı çok geniş ve çeşitlidir. Burada araştırmamızın konusu olan cep telefonlarından yayılan RF bölgesindeki EMD'ın bulunduğu yüksek frekans EMA'lar ile yapılmış deneysel ve klinik çalışmaların biyolojik etkilerinden bahsedeceğiz. Bu tip yani RF EMD vücudumuzdaki dokulara çarptığında, oluşturduğu EMA'ın şiddetine ve dokunun özelliklerine göre, hücrelerdeki bazı moleküllere enerjilerini aktararak az ya da çok etkilerler. Ortamdaki iyonlaştırıcı olmayan EMD'ın etkisinde kalma sonucunda canlılarda iki tür etki oluşabilir. Bunlardan ilki termal(ısı) etkisi, ikincisi ise termal olmayan(kimyasal) etkilerdir (1,33,36,58–63). Isı etkisi resmen kabul edilen dozlarda veya daha yüksek değerlerde meydana gelirken, kimyasal etki tehlike sınırlarının altındaki düşük dozlarda meydana gelmektedir. Uzun süreli düşük dozdan etkilenme kısa süreli yüksek dozdan daha riskli kabul edilmektedir (1,40).

2.5.1.Termal etki: Isıl etkiler, vücut tarafından yutulan EME'nin ısıya dönüşmesi ve vücut sıcaklığını artırması olarak tanımlanır. Bu sıcaklık artışı, ısının kan dolaşımı ile atılarak dengelenmesine kadar sürer (36). Termal etkiler, cismin EMD ile etkileşmesinde, artan moleküler hareket ve sürtünmeden dolayı sistemde ısı artışından ortaya çıkar (33). İndüklenen alanlardan dolayı ısı artışı kriteri $1C^{\circ}$ olarak belirlenmiştir. Genelde bulguların çoğunluğu, 1–2 W/kg'ın üstündeki SAR değerlerinde gözlemlenmiştir. Gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; 4 W/kg'lık SAR değeri 15–20 dakikada insan vücudu ortalama sıcaklığını $0.2-0.5C^{\circ}$ artırmıştır (40). İnsan vücudu soğurulma karakteristiği dikkate alındığında, RF frekans bandının; 400 MHz'den 3 GHz'e kadar olan aralığında ısı etkisi mevcuttur. Bu bölgede özellikle 100 W/m²'lik güç yoğunluğunda lokal enerji soğurulması beklenebilir. Frekans arttıkça soğurulan enerji azalır ve ısıtma etkisi artar (1,40). Christ ve Ark. (43) EMA'a maruz bırakılan insan gövdesini incelemişler ve vücut yüzeyindeki doku ısısı artışının, idiopatik durumlarda anlamlı olabileceğini ancak iç organlardaki ısı artışının önemsiz olduğunu bildirmişlerdir. Mann ve ark. (44) EMA altında serum kortizol veya kortikosteron ile rektal ısı arasında açık bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Dasdag ve ark. (45) tarafından yapılan bir çalışmada, konuşmaya açık durumda olan cep telefonuna maruz bırakılan sıçanların testislerinde bazı histolojik değişiklikler gözlemlendiği ve rektal sıcaklıkların istatistiksel olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Paredi ve ark. (46) 900 MHz EMA'ın, burun ve oksipital alanda deri ısısını yükselttiğini ve bu ısı artışının lokal vazodilatasyona bağlı olarak ortaya çıktığını bununla birlikte lokal vazodilatasyonda nazal bölgede artan nitrik oksit (NO) düzeylerinin etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Göz üzerinde FDTD yöntemiyle yapılan hesaplamada, 10 W/kg için maksimum ısı artışının $1C^{\circ}$ olduğu bulunmuştur (33).

2.5.2.Nontermal etki: Isıl olmayan etkilere bağı olarak RF dalgalarının neden olduğu iddia edilen bozukluklar ve hastalıklar arasında, beyin aktivitelerinde değişiklikler, uyku bozuklukları, dikkat bozuklukları, baş ağrıları bulunmaktadır. Ancak bu etkiler çok yüksek deneysel dozlar ve sürelerde geçerli olabilir (36). Uygun şartlarda (iletkenlik, dielektrik sabiti, frekans, alan şiddeti) ve organizmanın özgül yapısında; termal olmayan etkiler, termal etkilerden daha üstün bir şekilde olabilir (33). Günümüzde RFR'unun nontermal etkileri ile ilgili in vivo deliller başlıca hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Cep telefonundan kaynaklanan EMA'nın; nöronların elektrik aktivitesini, enerji metabolizmasını, genomik yanıtlarını, nörotransmitter dengelerini, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkilediği bulunmuştur (47). Hücrelerde büyük moleküllerin deforme oluşu, hücre zarının birbirine yapışması, hücre zarlarında elektro-porasyon oluşumu, Ca-ATPaz ve Na-K-ATPaz enzimlerinin bozulması sonucu hücre dışına Ca⁺⁺, Na⁺ ve K⁺ kaçıışı, sinir zarlarının bozulması ve buna bağı olarak rüya görmenin azalışı, beyin sinyallerindeki değişim, uykusuzluk, sinirlilik, Alzheimer ve Parkinson hastalığı, kimyasal etkilere örnek olarak verilebilir (40). Ferreira ve Ark. (48) cep telefonlarının ultra yüksek frekanslı (UHF) EMA olduğunu belirterek; DNA hasarları ve oksidatif metabolizmada değişikliklere neden olduğunu söyleyip bunu incelemek için sıçan yavrularındaki eritrositlerde kromozomal hasarları araştırmışlar, çalışmanın sonucunda; yavruların kan ve karaciğerindeki oxidative parametrelerde anlamlı bir fark bulamamışlar ancak bilinmeyen bir mekanizma içinde, embriyogenesis sırasında, hematopoitik dokuda, UHF-EMA'nin genotoksik etki yapabileceğini bildirmişlerdir. Morimoto ve Ark. (49) çalışmalarında EMR'un etkili bir vazokonstriktör olan endotelin-1(ET-1) üretimine etkilerini kültürü yapılmış endotel hücrelerinde incelemişler ve EMR'un ET-1 üretimini modüle ettiğini ve EMR'un inhibisyon etkilerinin, bir nitrik oksit yolunda aracı olduğunu tespit ettiler. Grigor'ev (50) ise cep telefonlarından yayılan EMD'ların çocuklarda uyku bozuklukları, hafızada azalma, yorgunluk, kan-beyin bariyer geçirgenliğinde bozulma, beyin sinir hücreleri değişikliklerine yol açtığına dikkat çekerek cep telefonlarının 16 yaş altında kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir. Maes ve ark. (51) insan periferik kan lenfositleri ile yaptıkları bir çalışmada 2450 MHz RFD'nin mikronükleusların oluşumunda ve kromozom hatalarının sıklığında belirgin bir artışın olduğunu belirtmişlerdir.

2.5.3.Gelişmiş doku sistemlerine etkiler: 900 MHz, 1800 MHz ya da her ikisinde yapılmış epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda çeşitli zararlar bildirilmektedir.

900 MHz EMA ile yapılmış çalışmalar: Braune ve ark. (52) cep telefonlarının yaydığı 2 Watt şiddetindeki GSM 900 MHz frekanslı EMA'nı yaşları 26 ile 36 arasında değişen 10

gönüllü insanın baş kısmına uyguladıklarında, dinlenme halindeki insanların kan basıncında artışlar kaydetmişlerdir. Meral ve Ark.(53) cep telefonundan yayılan 900 MHz EMA'nın kobay domuzlarının beyin dokularında oksidatif stres üretebileceğini, ayrıca domuzların vitamin seviyelerinde de değişiklikler tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Eliyahu ve ark.(54) yaptıkları çalışmada standart GSM telefonların yaydığı EMR'un insan bilişsel fonksiyonlarını bozduğunu göstermişlerdir. İlhan ve ark.(55) 7 gün süreyle günde bir saat 900MHz'deki EMR maruziyetinin sıçanlarda; SOD ve GSH-Px aktivitelerini azaltarak oksidatif strese sebep olduğunu ve ağızdan verilen, güçlü bir radikal temizleyicisi olan antioksidant Ginkgo biloba özütünün beyin dokusundaki oksidan hasarı anlamlı şekilde önlediğini bildirmişlerdir. Yasser ve ark (56) 900 MHz dozundaki RFR'un insan kanında lipid peroksidasyonunu yükselterek ve SOD, GSH-Px aktivitelerinde de azalmalara yol açarak oksidatif hasara sebep olduğunu rapor etmişlerdir. De Seze ve ark. (57) bir ay boyunca 900 MHz dalga frekansındaki cep telefonlarının yaydığı EMA'a maruz kalan insanların TSH yoğunluğunda %21 oranında bir düşme saptamışlardır. Koyu ve ark. 900 MHz EMA'nın, serum TSH,T3,T4 seviyelerinde azalmaya neden olduğunu (58), kortizolü yükselttiğini, testosteronu düşürdüğünü, sonuç olarak nöroendokrin sisteme etkilerin termal ve stres kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir (59). Öktem ve ark. (60) cep telefonundan yayılan 900 MHz'lik EMR'un sıçanların böbrek dokusundaki MDA ile idrardaki NAG seviyelerini arttırarak ve dokudaki SOD, CAT, GSH-Px aktivitelerini azaltarak oksidatif strese sebep olduğunu, Melatoninin, antioksidant özelliği ile böbrek dokusundaki hasarı onarıcı etki yaptığını bildirmişlerdir. Özgüner ve ark. (61) uzun süreli 900 MHz'lik cep telefonu kaynaklı EMR'na haftada 5 gün ve günde 30 dak. maruz kalan sıçanların böbrek dokusundaki MDA, NO seviyeleri ve idrardaki NAG seviyelerinin anlamlı olarak arttığını, SOD, CAT, GSH-Px aktivitelerinin anlamlı olarak azaldığını, antioksidant özellikli CAPE'nin böbrekte EMR kaynaklı oksidatif hasarı onardığını belirtmişlerdir.

1800 MHz ya da 900-1800 MHz de yapılmış çalışmalar: Franke ve ark. (62) rat astrositleri hücre kültüründe sucros modelini kullanarak GSM 1800 Mhz RF dalgalarının kan-beyin bariyer geçirgenliğini arttırdığını göstermişlerdir. Koyu ve ark. (63) yüksek frekans 1800 MHz cep telefonlarının yaydığı EMA'nın sıçanlarda serum T3, T4 ve kortizol hormonlarını artırdığını, ancak TSH ve testosteron hormon düzeylerini değiştirmedeğini bildirmişlerdir. Santini ve ark. (64) cep telefonu kullanan öğrencilerle yaptıkları bir anket çalışmasında; 900 MHz (GSM)'e nazaran 1800 MHz (DCS) cep telefonu kullananlarda konsantrasyon gücünün daha fazla olduğunu saptamışlar ve tüm cep telefonu kullanıcılarında görüşme sırasında gün içerisindeki görüşme sayısı ve süresiyle bağlantılı olarak kulak

üzerindeki rahatsızlık ve ısı artışının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Loughran ve ark.(65) cep telefonlarının yaydıkları EMD'ın insan uykusundaki hızlı göz hareketleri fazını azalttığını ve uyku EEG spectral gücünü arttırdığını ispatlayarak cep telefonu EMD'larının uyku bozukluğuna yol açtığını göstermişlerdir. Zamorano ve ark. (66) 900 ve 1800 MHz cep telefonundan yayılan EMR'un FDTD chiral beyin dokusu modelinde SAR hızının saptanması amacıyla yaptıkları çalışmalarında; SAR oranı bakımından 900 MHz grubuna oranla 1800 MHz'de ters deri etkisinin daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.

2.6.KEMİK DOKUNUN ÖZELLİKLERİ ve KEMİK OLUŞUMU:

2.6.1.Kemik dokunun özellikleri: Kemik insan vücudunun en sert dokularından biridir. En önemli iki özelliği dengeyi sağlayan destek dokusu olması ve metabolik olarak vücuttaki kalsiyum (Ca^{+2}) dengesi için bir banka görevi görmesidir. Kıkırdak dokudan sonra darbelere en çok dayanıklı olan dokudur. Hayati organların barındığı boşlukları kuşatarak korur. Kan hücrelerinin sentezi, kalsiyum, fosfat (PO_4) gibi minerallerin depolanması ve salınması kemik doku sayesinde olur. Kas kasılması ile oluşan kuvvetler kemiklerin oluşturduğu kaldıraç sistemleri sayesinde artarak vücutsal harekete dönüşür. Bir organ olarak kemikler kardiyak çıkışın %5-10'unu alırlar. Uzun kemikler, 1-Besleyici arter sistemi, 2-Metafiz-epifiz sistemi, 3-Periost sistemi olmak üzere 3 kaynaktan beslenirler. Kemiğin sıvı bileşenlerinin %65'i ekstrasvasküler alanda, %12'si Haversiyen ve laküner alanda, %3'u kırmızı kan hücrelerinde ve %20'si diğer alanlardadır. Kemik matriksi adı verilen hücreler arası madde kalsifiye olmuştur. Matriks; kuru ağırlığının kabaca %40'ı organik, %60 ise inorganik bileşenlerden oluşur. Osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlar olmak üzere üç ayrı kemik hücresi izlenir (67).

2.6.2.Kemik oluşumu: Kemik iki yolla oluşur ve şekillenir; 1-Osteoblastların salgıladıkları matriksin doğrudan doğruya mineralizasyonu ile olan *intramembranöz kemikleşme*; mezankimal doku yoğunlaşmaları içinde oluşmaktadır. Kısa(yassı) kemiklerin büyümesinde ve uzun kemiklerin kalınlaşmasında rol oynar. 2- Daha önce var olan kıkırdak matriks üzerine kemik matriksinin çöküşüyle olan *enkondral kemikleşme*; meydana getirilecek kemiğin hiyalin kıkırdaktan oluşmuş küçük bir modeli ile oluşması olarak da tarif edilebilir. Kısa ve uzun kemiklerin şekillenmesinden sorumludur (67).

2.6.3.Kemik tipleri:Kemiğin mikroskopik olarak araştırılması, iki farklı kemik tipi olduğunu göstermiştir. 1-Primer, *olgunlaşmamış* veya kaba lifli (woven bone) kemik. 2-*Sekonder, olgun* veya lameller kemik. Her iki çeşit kemikleşme şeklinde de, ilk olarak ortaya çıkan kemik dokusu, primer veya olgunlaşmamış kemik dokusudur. Primer kemik embriyolojik gelişim sürecinde, kırık ve diğer onarım olaylarında ilk ortaya çıkan kemik

türüdür. Sekonder kemiğin lameller halinde organize olmuş kollajen lif dağılımının aksine, primer kemik, rasgele ve değişik yönlere dağılmış ince kollajen lifleri olması ile tanınır. Primer kemik dokusu geçicidir ve kısa bir süre sonra sekonder kemik dokusu ile yer değiştirir. Büyüme sürecinde, rezorbe alanlar, primer ve sekonder kemik alanları yan yana bulunur (67).

2.7.KIRIK İYİLEŞMESİ VE TİPLERİ:

2.7.1.Kırık iyileşmesi: Kırık iyileşmesi ve kemik oluşumu; dayanıklılığı ve rejenerasyonu çok sayıda sistemik ve lokal düzenleyicilere bağlı olan ve hücrel yapıların karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Bu süreç; kırık bölgesinde hematoma ve granülasyon dokusu oluşumuyla başlayıp, daha sonra bunların yerini iyileşme dokusunun (kallus) aldığı ve kemiğin yeniden şekillenmesiyle sona eren bir dizi olaylar zincirini içerir ve bir çok olumlu veya olumsuz, lokal ve sistemik faktör tarafından etkilenir. Kırık iyileşmesi, kırık olduğu anda başlar ve kırık uçlarının düzenli kemik dokusu ile birleşmesine kadar devam eder. Primer ve sekonder olarak incelenir (5–11,67,68).

2.7.2.Primer kırık iyileşmesi: Anatomik redüksiyon ve sağlam tespitle oluşur. Primer kemik iyileşmesi doğrudan kemik iyileşmesi şeklinde de tanımlanabilir. Genellikle ayrılmamış ve rijit osteosentez uygulanan kırıklarda görülür. Belirli bir dış kallus oluşmadan, sadece iç kallusla devam eden temas iyileşmesi şeklinde tarif edilebilir. Radyolojik olarak kallus görülmez. Kırık uçlarında bulunan nekrozu, osteoklastlar rezorbe eder. Peşinden osteoblastlar yeni kemik yapısını oluşturur. Kırıkta süreç yoktur. Bu nedenle intramembranöz kemikleşmeye benzetilir (67,68).

2.7.3.Sekonder kırık iyileşmesi: Kırıkların çoğu ikincil iyileşme ile kaynar, intramembranöz ve endokondral iyileşmeyi içerir. Radyolojik olarak kallus görülür. Sekonder kırık iyileşmesi, daha sık rastlanan, kırığın rijit internal fiksasyonu olmaksızın tedavi edilmesiyle meydana gelir. Radyolojik ve histolojik olarak üç dönemde incelenir. Bu dönemler inflamatuvar dönem, tamir dönemi ve remodelizasyon dönemidir. Histolojik olarak iyileşme süresindeki evreler birbirinden zaman olarak kesin sınırlarla ayrılamaz. Her evre daima kendinden önceki veya sonraki evre içinde bulunur. En uzun süren dönem, remodelizasyon dönemidir (67,68).

2.8.KIRIK İYİLEŞMESİNİN EVRELERİ

2.8.1.İnflamatuvar Dönem (1-4 gün):Tüm doku travmalarında, dolayısıyla kırıklarda, ilk verilen yanıt inflamasyondur. Klinik olarak ağrı, şişlik, ısı artışı olur. Kemik kırıldığında, endosteum, periost ve çevre yumuşak dokular parçalanır. Bu arada, kan ve lenf damarları da parçalanarak dokular arasına kan ve lenf sıvısı ile eksuda birikir, buna kırık hematoma denir. Kırık hematoma; kırık uçları arasında meduller kanal içinde ve kalkmış periostun altında

birikir. Kırık hematomu, kemik büyüme faktörleri salma niteliği olan hematopoetik hücreler ve farklılaşarak kırık iyileşmesini sağlayan mezenşimal hücrelerin kaynağını oluşturur (67,68). Grundnes ve Reikeras (69) sıçanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmanın sonucunda kırık hematomunun iki ve dördüncü günlerde boşaltılmasının kallus oluşumunu olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Deneysel olarak hematom organize olduktan sonra çıkarıldığında osteojenik uyarının büyük bir kısmının yok olduğu bildirilmiştir (11). Muhtemelen, kırık hematomu onarım hücrelerinin aktivitelerini kolaylaştıracak fibrinden yapılmış bir iskelet rolü oynamaktadır. Ayrıca kırık hematomunda bulunan trombositler ve ortamdaki diğer hücreler; büyüme faktörleri (BDGF) vd..) ile birlikte diğer proteinleri (BMP vd..) salarlar . Bu faktör ve proteinler, kırık iyileşmesinde önemli olan hücre göçü, periosteal hücre çoğalması ve onarım dokusu matriksinin sentezi için gereklidirler (10,67). Kırık sonrası vazodilatasyon ve beraberinde plazma eksudasyonu nedeniyle, kırık bölgesinde ilk 24 saat içinde ödem oluşur. Bölgeye lökositler başta olmak üzere akut yangı hücreleri göç ederler. Komşu haversiyen sistemler arasında fazla anastomoz bulunmadığı için, kırık uçları arasında belirli bir mesafede dolaşım durur. Buradaki osteositler lizise uğrayarak yerlerini boş lakunalar alır. Sonuçta; 48 saat içinde nekrotik kemik hücrelerinin absorpsiyonu sonucu kırık uçları arasında 1-5 mm genişliğinde açılma oluşur. Buna Böhler'in kaçınılmaz kısalığı denir. Kırık bölgesindeki hematom 48 saat içinde organize olup fibrinden bir yapı oluşturur. Polimorf nüveli lökositler ve makrofajların damar dışına göçüyle fibrin matriks oluşur ve kemik yapımında gerekli olan hücre çoğalması başlar. Büyük kırıklarda makrofaj monositler, bütün vücudu etkileyen bir sitokin olan IL-1 salgılar. IL-1 yaralanma bölgesinde lenfositlerin göçü ile kemik geri emilimini sağlar ve ateşe neden olur (11,67). Kırık hematomu oluşan bölgede hücresel yanıtlar oluşurken pH 7,4'ten 5,2'ye düşer. Bu osteogenesisi uyarır. Onarım ilerledikçe ortam alkalileşir, pH yükselir, ALP düzeyi optimal düzeydedir (67,68).

2.8.2.Onarım Dönemi (2- 40 gün): Onarım evresi en önemli kısımdır. Kırık onarımını başlatan uyarılar; olasılıkla, enflamasyon sırasında kırık sahasında salınan kemotaktik faktörler ve kemik doku parçalanmasıyla açığa çıkan matriks proteinleridir. Elektriksel uyarının da bir rolü olabilir. Kırık bölgesinde tamamen iyileşinceye kadar süren bir elektronegatiflik tesbit edilmiştir (11,67,68). Onarım evresi, kırık oluşumundan sonraki saatlerde başlasa da yapısal olarak tipik hale gelmesi 7–12 gün sürer. Onarım olayında rol oynayan hücreler mezanşimal kökenli, pluripotent hücrelerdir. Kırık sahasındaki mezenşimal hücreler, proliferere ve diferansiye olarak fibröz doku, kırıkta ve örgü kemiği içeren, 'kırık kallusu' olarak bilinen dokuyu oluştururlar. Periosteal ve endosteal osteojenik hücrelerle, fibrin matriksteki fibroblastların çoğalıp farklılaşmasıyla, bir granülasyon dokusu gelişir.

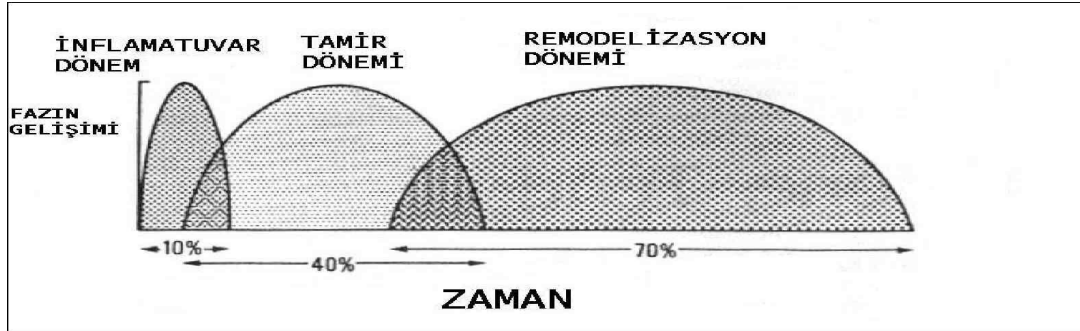
Birinci haftanın sonuna doğru hematoma yerini alan granülasyon dokusunda, kırık adaları görünür. İyileşen kemiğin gerilmeye karşı dayanıklılığı, içerdiği kollajen miktarıyla ilişkilidir. Oluşan kallusun boyutu kırığın hareket derecesiyle doğru orantılıdır. Periosteumun hasar görmesi ya da ortamdan uzaklaştırılması kırık iyileşmesini yavaşlatmaktadır (11,67,70,71). Yumusak kallus, fibroz ya da kırık dokusuyla klinik kaynama oluşan evredir. Histolojik olarak kallus içine damarsal büyüme ve kondroblastlar görülür. İlk 7-10 gün boyunca periostta intramembranoz kemik şekillenmesi oluşur. Daha sonra kırık kenarının birkaç milimetre karşısında kemik örgüsü oluşur. Aynı anda kallus kırık kenarının üzerini kaplar. Buna komşu periost, yumusak doku, yardımcı olur ve kırık görülmeye başlar (11,68,70). Kırık matrisi ile çevrili hipertrofik kondrositler baskın hale geçmiştir. Bu hücrelerdeki mitokondrilerin kalsiyum depolama ve salınması yaptığı görülür. Bu dönemde tüm nötral proteazlar 14. günde, ALP ise 3. günde zirveye ulaşır (68,72). Fibroz kırık mineralizasyona uğrar ve mineral kümeleri kondrosit grupları çevresinde yerleşir. Olasılıkla fibröz kırık mineralizasyonunun başlangıç ve kontrolünü kondrositler yapar. Bu durum taze apatit kristalleri bulunan matris vezikülleri varlığıyla desteklenmiştir. Mineralizasyon tam olarak büyüme plağındaki gibi değildir ancak fibroz kırık matris bölümü onun gibi tanımlanabilir (72). Yeterli mineralizasyon için gerekli şartlar; 1-Kalsiyum ve fosfat iyonlarının yeterli yoğunlukta olması, 2-Kalsifiye olabilecek matris olması, 3-Matris vezikülleri ve kollajen olması, 4-Düzenleyici etkenlerin kontrolü. Bu devrede kemikleşmede duraklama, kaynama yokluğu ya da yalancı ekleme yol açar (68). Fibroz kırık kaynama yerini fibrösöz kaynamaya bırakarak sert kallus oluşur. Yaralanmadan sonra kallus oluşması ve mineralizasyon süresi 4–16 hafta kadardır. Bu dönemde kırık uçları arasında sert kallus oluşur ve mekanik zorlamalara oldukça dayanıklıdır. Kemikleşmenin bundan sonraki basamağı endokondral kemikleşmeyi andırır. Kalsifiye olan fibroz kırık kısmen rezorbe olur. Bu aşamadaki duraklama, mineralizasyon ve damarlanmadaki aksaklık, kaynama yokluğu ve kaynama gecikmesinde genel bulgulardır. Osteoidin mineralizasyonu, sert kallusun oluşumu ve yapısal stabilite için gereklidir. Kallus; yetişkinlerde çocuklardan, kompakt kemikte ise trabeküler kemikten daha yavaş meydana gelir. Onarım evresinin ortasında, kallusun gereksiz kısımlarının geri emilimi ve trabeküler kemiğin stres çizgileri boyunca uzanması ile yeniden şekillenme evresi başlar (11,68–72).

2.8.3.Yeniden Şekillenme Dönemi: Kemiğin yeniden şekillenmesi en uzun evre olup, aylar yıllar sürebilir. Bu evre güçlü ama düzensiz sert kallusun, normal veya normale yakın güçteki daha düzenli lameller kemiğe dönüşümüdür. Bir taraftan osteoklastik faaliyetle rezorbsiyon, diğer taraftan osteoblastik faaliyetle yeni kemikleşme olur. Bu evrede;

1-Kalsifiye kırıkta, osteoid dokuyla değişerek birincil trabeküler doku oluşur. 2-Lameller kemik bu dokunun yerini alır. 3-Kompakt kemik uçlarındaki kallus, lameller kemikten yapılmış ikincil osteonlara değişir. 4-İlik kanalı dereceli olarak yeniden şekillenir. Kanaldaki kallus, osteoklastlar tarafından geri emilir, boşluklar yeniden düzenlenir (11,67,72).

Kemiğin yeniden şekillenme döneminde normal şeklini sağlaması Wolf kanunu ile açıklanır. Wolff'a göre kemiğin işlevsel durumundaki değişiklik, dokuda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Yani binen yüklerin etkisiyle kemiğin şeklinin değiştii gözlenir. Mekanik strese maruz kalan kemiğin konveks yüzü pozitif, konkav yüzü ise negatif elektrikle yüklendiğinden, osteoklastik aktivitenin hâkim olduğu konveks yüzde geri emilim ve osteoblastik aktivitenin hâkim olduğu konkav yüzde ise yeni kemik yapımı olmaktadır (11). Yeniden şekillenme kapasitesi, yaş ile ters orantılıdır. Ekleme yakın kırıklarda, eklem yaptığı majör hareketlerin istikametine aykırı kırıklarda düzelme daha zordur. Yeniden şekillenme evresi 1-2 yıl sürer. Fakat bu süre 6-9 yıla kadar uzayabilir. Kemiğin yeniden şekillenmesi sonucunda orijinal forma geri dönüş her zaman olmasa da beklenen fonksiyonu gerçekleştirecek değişiklikler olur (11,67,68,72).

Şekil 2: Kırık iyileşmesinin dönemleri (67).



2.9.KIRIK İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Kırık oluştuğu anda ortamdaki osteoblast ve osteoklast yoğunluğu iyileşme için yeterli miktarlarda değildir. İyileşmenin olması için gerekli öncü ve destek hücreleri, kılcal damar, lenf ve sinir sistemi ve yerel aracılı mekanizmalarla sağlanır. Kırık sahasında yerel olarak üretilen ya da kan dolaşımıyla gelen, bölgesel seviyelerde kemik dengesini koruyabilen kenetleyici faktörlere ihtiyaç vardır. Bu faktörler arasında prostoglandinler ve kemik uyancı faktörler sayılabilir (11).

2.9.1.Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler: Kırık iyileşmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etki ettiği bilinen pek çok lokal ve sistemik faktörler tablo-5 de gösterilmiştir.

(5-11,67-72). Literatürde hem bu faktörlerle ilgili hem de farklı enerji türleri ve EMA uygulamaları gibi fiziksel faktörlerin kırık iyileşmesi üzerine etkileriyle ilgili çeşitli biyolojik sistemlerde yapılmış çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. Kırık iyileşmesine etki eden en önemli lokal faktörlerle ilgili olarak; Kabak ve ark.(5) kırık hematomunun, Sürel ve ark.(73) periostun korunmasının iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini belirtmişlerdir. Diğer yandan sık kullanılan iki sistemik faktörle ilgili olarak: Yorgancıgil ve ark.(74) nikotinin, Akman ve ark. (75) NSAİ (diklofenak-Na) kırık iyileşmesini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Farklı enerji türleriyle ilgili olarak; low-intensity pulsed ultrasound (12) extracorporeal shock-wave lithotripsy (7) , low power laser irradiation (13), nöromuskuler elektrik stimülasyon (14) direk akım uygulamasının (15), elektrik, manyetik ve EM alan uyarımlarının (15-19) kırık iyileşmesine olumlu etkileri olduğu rapor edilmiştir. Diğer yandan; radyasyonun (900 rad) kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu bildirilmiştir (20,21). Bassett ve ark.(22) ise dışarıdan uygulanan düşük şiddette ve düşük frekans darbeleri elektromanyetik alan (DFDEMA) ın kemik yapımını artırdığını gösterdiler. Farklı EMA uygulamalarıyla ilgili en çok çalışma darbeleri elektromanyetik alan (DEMA) ile yapılmıştır.

Tablo 5: Kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyen lokal ya da sistemik faktörler

OLUMLU ETKİLEYEN FAKTÖRLER		OLUMSUZ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	
LOKAL	SİSTEMİK	LOKAL	SİSTEMİK
Elektrik uyarımı	Normal doz A, C, D vit.	Yüksek enerjili travma	A ve B6 Vit. Eksikliği
Elektromanyetik alan	Büyüme hormonu	Geniş yumuşak doku hasarı	Yüksek dozda D vit
Ultrason	İnsülin	Yumşak doku interpozisyonu	Ricets
Düşük kuvvet lazer	Anabolik steroidler	Dolaşımının hasar görmesi	Kastrasyon
ESWL	tiroid hormonu,	Başarısız redüksiyon-tespit	NSAİ. kortizon
Periostun korunması	kalsitonin	Kırık uçlarının ayrık olması	PTH
Otolog kemik grefti	kemik büyüme faktörleri	Denervasyon	Nikotin
Demineralize kemik matriks	prostaglandinler ve IL-1	Bone wax	Röntgen ışını
İyi redüksiyon-tespit	kondroidin sülfat, hyalüronidaz	Metal allerjisi	Antikoagülanlar
Yeterli süre tespit	Hiperbarik oksijen	Yetersiz süre tespit	Diyabet,
Erken hareket-kontrollü yük	gen tedavisi	Lokal patoloji, enfeksiyon	Kanser,
Kemik iliği uygulaması	L-Dopa, Klonidinin	Venöz staz	Sistemik enfeksiyon
Spöngiöz kemik	kafa travması	Eklem içi kırık	Kemo- radyoterapi
Spiral veya oblik kırık	Dikumarol	Transvers, parçalı, segmenter kırıklar	Anemi, nöropati
Kapalı kırık	Genç yaş	Açık kırık	İleri yaş

2.9.2.Kırık iyileşmesinin uyarılması: Kırık iyileşmesi'nin hızlandırılması araştırmacıların üzerinde çalıştığı önemli konularından biridir. Kırık iyileşmesini uyarma çalışmaları; 1914 ve 1919'da otogenik kemik greftlerinin kullanımıyla başladı (76,77). Urist 1965 ve 1971 de osteoindüksiyonu tanımlayarak kemik morfojenik proteinin etkisini bildirdi (78,79). Daha sonra; Friedenber ve Brighton (80), kemik büyümesi ve iyileşmesinin elektriksel bir aktiviteye sahip olduğu iddia ettiler, 1974'de Bassett ve ark. (22) tarafından DFDEMA'ın kemik tamirine katkıda bulunduğu tanımlanmıştır ve yine aynı araştırmacılar tarafından kaynamamış kırıkların tedavisinde kullanılmıştır. O günden beri EMA uygulamalarının kırık iyileşmesine etkileri üzerine pek çok çalışma yapıldığı bildirilmektedir (23,24).

2.9.3.Kemiğin Biyoelektrik Özelliği: Kırık olmadan kallus oluşturma fikrinden yola çıkarak sağlam kemiğe kompresyon uygulayıp kallus oluşturulabilmiştir. Subperiosteal kemik büyümesi fosfor-32 radyoizotop yöntemle gösterilmiş ve bu bilgiler doğrultusunda basınç uygulanan alanın elektronegatif, gerilme uygulanan tarafın ise elektropozitif olduğu düşünülmüştür, bu yapı piezoelektrik olay olarak bilinir. Piezoelektrik güç kemiğe stres uygulayarak üretilir (68). Kemiğin biyoelektrik özellikleri 1957'de Fukada ve Yasuda (81) tarafından kemiğin piezoelektrik özellikleri araştırılarak ortaya konmuştur. Ayrıca Brighton ve Friedenber (80) biyoelektrik potansiyeli bildirmişlerdir. Bu potansiyel kemik hücrelerinin canlılığı ile ilgilidir. Bu potansiyel kırık çevresinde artar ve iyileşme süreci sonunda normale döner. Kuru kemik dokunun piezoelektrik özelliği uzun zincirli fibröz moleküllere dağıtılan stresten oluşmaktadır. Daha sonra zayıf elektrik akımının negatif elektrot (katot) bölgesinde kemik şekillenmesi sağladığı gösterilmiştir. Bu gözlemler sonunda EMA uygulamalarıyla ilgili 119 farklı sağaltım sistemi ortaya konmuştur ancak genel olarak üç farklı uygulama şekli vardır (68).1- İlk olarak Brighton (83) tarafından uygulanan, direkt akımla kırık bölgesine doğrudan elektrot yerleştirilerek yapılan elektrik uyarımı. 2-Kırık bölgesine elektrik ünitesinin yerleştirilmesi. 3- Bassett (84) tarafından geliştirilen dışarıdan tel sarmallar ile darbeli elektromanyetik alan (DEMA) oluşturarak sağaltım yöntemi. DEMA uygulandığında invitro olarak osteogenezisi artırır, invivo olarak kallus olgunlaşmasını sağlar, revaskularizasyonu düzenler. DEMA uygulamasında önceki cerrahi girişim, greftleme, kemiğin şekil bozukluğu, iyileşme durumu, olgu uyumu, ağırlık verilmesi başarıyı ve iyileşmeyi etkiler (68).

2.10.ELEKTROMANYETİK ALANLARIN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİ:

Osteogenesisi artırıcı potansiyeli olan farklı bir elektrik enerji formu olarak keşfedilen ve non-invaziv bir yöntem olan DEMA dokularda zaman değişkenli akım oluşumuna neden olur (85). Önceleri, atermal enerjinin bu formu temel olarak uzun süreli juvenil ve yetişkinlerde kaynamayan kırıklarda kullanıldı. Bu klinik gözlemlerin ve “elektromanyetik kirlilik” hakkındaki tartışmaların sonucu olarak, biyolojik dokuların, noniyonize EMA’larla etkileşimi, artan araştırmacı etkinliğinin konusu olmuştur. Bu asimetrik geniş bantlı vurular atermal olarak bazı biyolojik süreci etkililer. Bu süreçlerin çoğu lokomotor ve diğer sistemlerdeki patolojik evreleri onarma yeteneğine sahip görünmektedir (86). EMA ların olası tehlikeleri ile ilgili sorular varken, kırık iyileşimini hızlandırmadaki rolü terapötik başvurunun seçkin bir örneğidir (87). Literatürde EMA’ların kemik doku ve kırık iyileşmesi üzerine olumlu-olumsuz etkisini bildiren çalışmaların yanında etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da vardır.

2.10.1.Olumlu/dönemsel olumlu etki bildirenler: *Olumlular;* Bassett ve ark. (22) DEMA’lerin kemik tedavisindeki etkisini ilk araştıranlar olarak bilinirler. 1974’te, 41 av köpeğinin fibula osteotomisi bölgesine uygulanan düşük frekanslı EMA (maksimum 20 mV/cm’lik bir doku voltajı indükleyerek 0.15 ms’lik süredeki akım darbeleri 65 Hz) nın histolojik ve radyolojik olarak iyileşmeyi artırdığı görüldü. Bassett ve ark.(88) diğer bir çalışmalarında; ratların radiusuna yapılan osteotominin mekanik ve histolojik iyileşmesine etkileri için postop 14 gün DEMA uygulamışlar, kırık iyileşmesinin erken evresinde; daha geniş kalsifikasyon ve fibrökartilajla karakterize fibröz kallusun oluştuğunu tespit etmişler ve sonuçta DEMA uygulamasında önemli olanın kırık iyileşmesinin evresi olduğunu belirtmişlerdir. Ottani ve ark. (89) tibial osteotomi uyguladıkları sıçanları DFDEMA (bir çift yarım dalga puls ve 50 Hz,70G) ‘na maruz bırakıp 2,3,5 ve 8. haftalarda kemiğin iyileşme oranını ışık ve elektron mikroskoplarıyla değerlendirmişler ve EMA uygulanan sıçanlarda kemik iyileşmesinde artış saptamışlardır. Ayrıca hızlandırılmış iyileşme sürecinin osteogenesisinde primer ossifikasyon aşamasındaki normal kırık kallusunun oluşumunda bazı morfolojik değişikliklere neden olduğunu vurgulamışlardır. Sarker ve ark. (90) taze kırıklarda DEMA’nın etkinliğini araştırmak için; ratların tibia-fibulalarına middiafizer osteotomi yaparak, intra medüller çiviyle tespit etmişler ve deney grubuna 3. günden itibaren, günde 9 saatlik peryotlarla osteotomi alanı etrafında DEMA uygulamışlar. 1 hafta ve 3 haftalık uygulamalar sonrası; radyolojik ve mikroskopik olarak kallus gelişimi incelemişler, sonuçta DEMA uygulamasının kırıkların iyileşmesini artırdığını özellikle 3. haftanın sonunda bu etkinin daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. *Döneme olumlular;* Grace ve ark. (91) ratlarda yaptıkları çalışmada deney grubunu 72 Hz DEMA na günde 2 saat ve haftada 7 gün maruz

bırakmışlar ve 1.2.4 ve 8. haftanın sonunda histolojik inceleme yapmışlar sonuç olarak DEMA'nın, erken proliferasyon fazında iyileşme sürecini hızlandırdığını, geç dönemde ise kondrogenesi hızlandırdığı halde; kemik trabekuler yüzeyini azalttığını gözlemlerler. Giannini; (92) EMA'nın kemik iyileşmesinin erken döneminde, kırıkdağın kemiğe dönüşüm aşamasında etkili olabileceğini ancak daha sonraki dönemde etkili olmadığını bildirmiştir. Diniz ve ark. (93) yaptıkları invitro çalışmada, DEMA (15 Hz pulse burst, 7 mT peak) ın hücre kültürünün erken dönemlerinde stimüle edici etkisiyle kemik benzeri doku oluşumunu arttığını ve bu etkiyi daha çok sellüler diferansiyasyonu artırarak oluşturduğunu neticede DEMA'nın gelişmekte olan kemiğe etkisinin osteoblastların maturasyon evresine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

2.10.2.Olumsuz/etkisiz sonuç bildirenler: *Olumsuzlar;* Marino ve ark. (94). fibular osteotomili deney grubu ratları 14 gün DFDEMA (1590 V ve 60 Hz de 5000 V/m) maruz bırakmışlar ve histolojik değerlendirmede, iyileşme oranının EMA grubunda geciktiğini bildirmişlerdir. Muhsin ve ark.(95) sıçan tibiasında oluşturdukları kırıklar üzerine DEMA uygulayarak 2,4,6, ve 8. haftalarda maruziyet ve kontrol gruplarını iyileşme kalitesi açısından karşılaştırmışlar, DEMA'nın kırık iyileşmesinde yararlı etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Hannay ve Ark.(96) dört farklı zaman protokolü kullanarak DEMA stimülasyonuna osteoblast benzeri hücrelerin tepkilerini incelemişler ve aralarında net bir fark görememişler ayrıca EMA uyarımı zamanlamasının kemik gelişimini desteklemediğini bildirmişlerdir. Leisner ve ark. ise (23). Ratlarda ulnar osteotomi modeliyle yaptıkları çalışmalarında; (DEMA kaynağı olarak 20 cm çaplı bir bobinle elektromanyetik alan oluşturabilen; 5 Hz. Frekansta, her puls 20 mikrosaniye süren ve 35 joul enerji açığa çıkaran PAMP-IMI jeneratörü kullanmışlar) Osteotomiden 3 gün sonra başlanarak haftada 2 kez, 7 hafta boyunca (toplam 13 kez) ve her kürün 5 dakika sürdüğü DEMA uygulamışlar, çalışma sonunda yapılan histolojik ve radyolojik değerlendirmelerde; DEMA'nın yeni oluşmuş ulnar kırıkların iyileşmesini artırmadığını ve hızlandırmadığını aksine kallus dokusunun oluşumunun başlamasının gecikmekteğini ve oluşmaya başladıktan sonra ise daha küçük olma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir. *Etkisizler;* De Haas ve ark. (97) tavşanların ön bacaklarında yapılan radial osteotomi bölgesini, 4 hafta boyunca haftada 5 gün günde 5 saat DEMA'na (1500 devir bobinden oluşan EM mıknatısı 0.1 Hz, 1 Hz ve 4 Hz'lik akım darbeleriyle) maruz bırakmışlar ve DEMA grubunda radyolojik sonuçların daha iyi olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli olmadığını belirtmişlerdir. Roermund (98) EMA'nın kemik oluşumu ve remodeling üzerine etkisini araştırmış ve kontrol grubu ile deney grubu arasında bir fark olmadığını bildirmiştir. De Barros F. TE ve ark. (99) ise EMA uygulanan ratlarla kontrol grubu arasında

radYOlojik, klinik veya histolojik fark bulamadılar. Diğer yandan, taze kırıkların iyileşmesinde etkisi hala net değildir (23).

2.10.3.Etki Mekanizması: EMA kırık iyileşmesine etkileri pek çok çalışınca rapor edilmesine rağmen fiziksel ve fizyolojik rolü, hücresele süreçlere ve kemik metabolizmasına etkileri ve osteogenesisin mekanizması hala net değildir. EMA'ın kemik ve diğer dokular üzerine etkisinin mekanizmaları yeni yeni ortaya konulmaktadır. Yapılan çalışmalarda farklı mekanizmalar aracılığıyla etkisinin olduğu gösterilmiş ve bir çok mekanizma bildirilmiştir (15-18,23,68,100-107). PEMF'in PTH'ya refrakter osteoklast cevabını ortadan kaldırdığını ve Ca uptakeinde nispeten hızlı bir artışa neden olduğunu bundan dolayı PTH aracılı kemik reserbsiyonunu azalttığını belirtilmiştir (103). Moleküler düzeydeki etkiler üzerine yapılan in vitro çalışmalarda; DEMA'ın kalsiyum kanalları, hücre içi iyonize-Ca değişikleri, reseptör davranışları ve genler üzerine etkisi olduğunu, DNA sentezini, transkripsiyonu ve intersellüler kalsiyumu ve Tip-I kollejenin mRNA'sını artırarak extraselüler matriks (ECM) yapımını uyardığı rapor edilmiştir (23,101,104). EMA'ın rapor edilen diğer etki mekanizmaları: Konnektif dokuda ECM proteinleri için gen ekspresyonunu düzenleyerek, kırıkta ve kemik oluşumunu artırır ve kırık onarımını uyarır (18). Osteoblastları stimüle eder (104), Osteoblastlar üzerinden kemik oluşumunu artırır (101). Osteoblastlarda TGF-β ve IGF-2 gibi çok sayıda büyüme faktörlerinin salınımını uyarır (16). BMP-2 ve BMP-4 ün mRNA larının transkripsiyonunda artışa yol açar (105). Osteoblast hücrelerinde ALP aktivitesini artırır ve kırıkta hücre diferansiasyonu stimüle eder (106). Proteoglikan ve kollojen sentezini düzenleyerek endokondral kemikleşmeyi ve fibrokartilaj kalsifikasyonunu artırır (18,101,107). Yukarıda belirtilen bütün bu çalışmalar genellikle düşük frekanslı DEMA ile yapılmıştır.

3.ÖN ÇALIŞMA:

Ön hazırlık ve etik kurul izninden sonra; SDÜ proje araştırma birimine sunulan 1141-TU-05 nolu ‘**Kırık iyileşmesinde elektromanyetik ve elektrik alanın etkileri: sıçanlarda deneysel çalışma**’ konulu projemize; malzemelerin alınmasını takiben başlandı. SDÜ hayvan laboratuvarından temin edilen; 65 adet sağlıklı 250–300 gr, 4-6 aylık yetişkin erkek Winstar Albino sıçan; metotta belirtilen şekilde gruplara ayrılarak her grup için iki sıçanla ön çalışma yapıldı. 1. Grup(EA-M): 50 Hz frekanslı 6-10 kv/m ELF bandı cihaz düzeneğinde; her gün ve toplam 2ay süreyle EA’na maruz bırakıldı. 2. Grup(EA-K): Aynı ortamda fakat EA’na maruz kalmadı. 3. Grup((EMA-900 Mhz M) ve 4. Grup:(EMA-1800 Mhz M), ise; GSM sinyal ile 1W/kg-4W/kg ayarlı RF cihaz düzeneğinde, 30 dak/gün, 5 gün/hafta ve 2 ay süreyle EMA’na maruz bırakıldı. 5. Grup(EMA-K): Aynı ortamda fakat EMA’na maruz kalmadı.

Çalışma boyunca, sıçanlar eter/sevofloran ile uyutularak periyodik grafileri çekilip bir ortopedist tarafından değerlendirildi. Ön çalışma sonunda; sıçanlar öldürülerek kırık hattı çıkarıldı ve uygun şekilde tespit ve dekalsifikasyonun ardından kesitler alınarak hematoxilen-eosin ile boyanıp ışık mikroskopunda bir histolog tarafından değerlendirildi. Ön çalışma sırasında karşılaşılan aksaklık ve eksiklikler not edildi. Daha verimli bir çalışma olması için bazı hususlara dikkat etmemiz gerektiği tespit edildi ve bunlar asıl çalışmada uygulandı:

1-Sıçanlar çalışma öncesi bir süre kalacakları ortama konarak alışmaları sağlandı, radyografiler, karşılaşılan zorluklar dikkate alınarak, belirli haftalarda yapıldı.

2-Sıçanların radyografi çekimi sırasında eter yerine sevofloranla uyutuldu, radyografiler; sıçanların gereksiz anestezi almamaları için, akşamları çekildi.

3-Histolojik kesitlerin alınırken; sıçanların tibialarının diz-ayak bileğinden blok olarak çıkarıldı. Dekalsifikasyon ve boyama solüsyonlarında bekleme süreleri tam olarak not edildi.

4-Histolojik preparatların mikroskopi altında değerlendirirken artefaktları önemli sorun olduğu görüldü ve esas çalışmada en az olması için gerekli önlemler alındı.

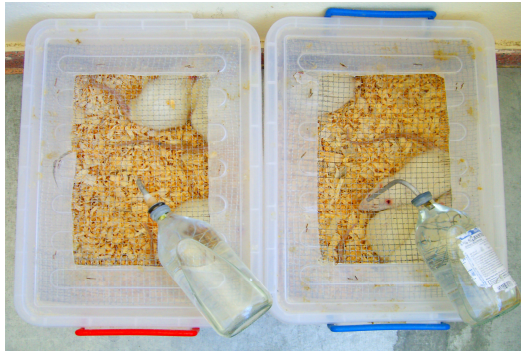
5-Hem radyolojik hem de histolojik skorların değerlendirilmesinde subjektif yanılgıları azaltmak için, skorlar, radyologlar ve patologlar tarafından da değerlendirildi.

6- 50 Hz EA ile 900-1800 Mhz EMA’ın benzer EMS’da olmaması ve oluşacak biyolojik etkilerin mekanizmalarında farklılıklar nedeniyle EA ve EMA’ın aynı anda kullanılmasının; sonuçların rapor edilmesinde zorluklar oluşturacağı gözönünde bulundurularak, sadece 900-1800 MHz EMA ile çalışma yapılmasına, 50 Hz EA ise ayrı bir çalışma olmasına karar verildi.

7-Sunulan projede belirtilen konu başlığının; “*Elektromanyetik Alanın Kırık iyileşmesine Etkisi: Ratlarda deneysel çalışma*” olmasının daha uygun olduğu düşünüldü.

4.MATERYAL-METOD:

4.1.Hayvan modeli: Bu deneysel çalışma için; Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi (SDÜTF) Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındıktan sonra SDÜTF Hayvan Araştırma Laboratuvarında yetiştirilen, 45 adet erişkin ortalama ağırlıkları 256 ± 20 gr ve ortalama 5 aylık (4–6 ay) erkek Winstar Albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar rasgele 3 gruba ayrılarak her gruptaki sıçanlar numaralandırıldı. Grup 1: 900 Mhz EMA maruziyet ($n=15$ ort. $Kg=255\pm 21$), Grup 2:Kontrol ($n=15$ ort. $Kg=259\pm 19$), Grup 3: 1800 MHz EMA maruziyet ($n=15$ ort. $Kg=255\pm 21$) olarak sınıflandırıldı. Sıçanlar deney öncesi çalışmanın yapılacağı ortamda tutularak alışmaları sağlandı. 3 gün boyunca her gün sürekli hastalık belirtisi gösterip göstermedikleri gözlemlendi. Sıçanlar çalışma boyunca $50 \times 50 \times 15$ cm boyutlarında, havalandırma delikleri bulunan, yem ve su gereksinimlerini rahatça giderebilecekleri propilen plastik kafeslerde beşerli gruplar halinde tutuldu. Standart kemirgen yemi (Hasyem Ltd.,Isparta, Turkey-Rat diet) ve musluk suyu ad libitum ile beslendiler. Hayvanlar, ısı ve ışığı kontrol edilen ortamda (Oda ısı: 22 ± 2 °C, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, %30–70 nem oranında) tutuldular. Deney süresince sıçanlara herhangi bir aktivite veya yük verme kısıtlaması yapılmadı. Çevresel EMA etkilerini en aza indirebilmek için bütün kafesler, laboratuvarın manyetik alan şiddetinin en düşük olduğu bölümüne yerleştirildi. 2.ve 3.grup sıçanlar yalnız deney sırasında EMA maruz kaldı, 1. grup sıçanlar aynı laboratuvar ortamında tutuldu ancak EMA maruz bırakılmadı. Sıçanların izleminde herhangi bir komplikasyon görülmedi. Sıçanların çalışma sonundaki ağırlıkları arasında farklılık saptanmadı.



Resim 1:Plastik kafesler içinde sıçanlar



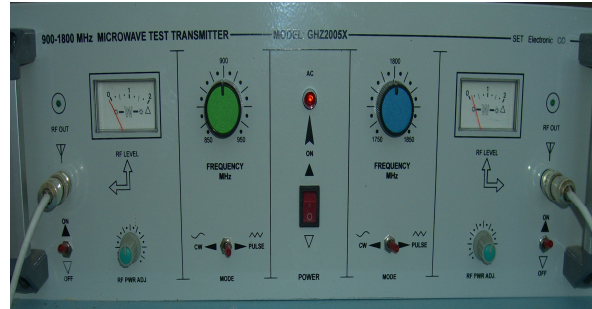
Resim 2:Sıçanların numara ve gruplandırılması.

4.2.EMA Düzenegi: Bu çalışmada cep telefonu frekansında işaretler üretmek için (900 MHz and 1800 MHz pulsed wave signal) bu sinyallerin aynısını üretebilen RF enerji kaynağı olarak 900/1800 MHz frekansta ayrı ayrı 0-4 Watt çıkış verebilen RF jeneratörü kullanıldı. (SET ELEC.CO. 900/1800 Lab Test Transmitter, Model 8050 GX,

Istanbul/Turkey). 900/1800 MHz yarım dalga dipol antenler ile sıçanlara RF EMR uygulandı. RF jeneratör 2 Watt güçte çalıştırılarak dipol anten yakın alanındaki güç yoğunluğu ve EMA ölçüldü. SDÜ Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Araştırma laboratuvarında yapılan ölçümlerle ortalama anatomik sıçan modelleri üzerinde yapılan teorik hesaplamalarda cihaz 2 Watt güçte çalışırken dipol antene çok yakın tüm vücut ortalama SAR 0.008 W/kg. olarak hesaplandı. Dipol anten yakın alanına maruz kalan sıçanlar ortalama 1.04 mW/cm^2 güç yoğunluklu EMR maruz bırakıldı. Teorik analizler ve SAR değerleri hesaplamalarında Gajsek ve ark.(108,109) çalışmasından yararlanıldı.



Resin 3: EMA düzeneğinin kontrolü



Resim 4:EME kaynağı RF jeneratör.

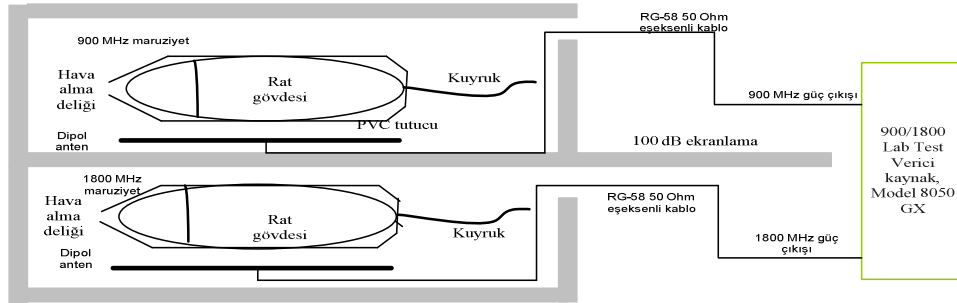
4.3.EMA maruziyeti: Bu çalışmada, 900 ve 1800 MHz frekanslı EMA kaynağı (ayarlandığı çıkış gücü: 2 W, ortalama güç yoğunluğu: 1.04 mW/cm^2 , tüm vücut ortalama SAR değeri:0.008 W/kg) kullanıldı. Bu cihazın aynı anda 900 ve 1800 MHz sinyali verebilmesinden ötürü iki grubun üyelerine aynı anda maruziyet yapılmıştır. Ratlar içinde dönmesini engelleyecek genişlikte (5.5 cm çapında) ve uzunluğu ortalama rat boyu ile orantılı (yaklaşık 12 cm boyunda) PVC tüplere konularak 900 MHz ve 1800 MHz yarım dalga dipol antenler ile ratlara RF elektromanyetik radyasyon uygulandı ve günde 30 dakika, haftada 5 gün olmak üzere, 8 hafta boyunca maruz bırakıldılar. Kontrol grubuna ait hayvanlar ise aynı gün ve sürede maruziyet grubu gibi tüplere (PVC restrainer) ayrı ayrı konulmuş, aynı stres faktörü yaratılmıştır fakat EMA cihazı kapalı olarak EMA'na maruz kalmaksızın tutuldular. Maruziyet deney düzeneği ve metodun uygulamasında Chou ve ark.(110) nın metodundan yararlanıldı. Tüp içerisine konan sıçanlar dipol antene yaklaşık 5 mm mesafede tutuldu. 900 ve 1800 MHz sinyalin birbirini etkilememesi için aralarına 100 dB yalıtımlı bir ekranlama konulmuştur. Radyasyon koşulları aşağıdaki cihazlar tarafında deney süresince kontrol edilmiş ve ölçümler alınmıştır. Spektrum analizör, PROMAX, AE-566 (Barcelona/Spain) ve probları, Satellite receiver meter, PROMAX, MC-877C (Barcelona/Spain), Portable RF Survey System, HOLADAY, HI-4417 (MN/USA) ve probları.



Resim 5: PVC tüpte sıçan ve dipol anten



Resim 6: EMA uygulaması



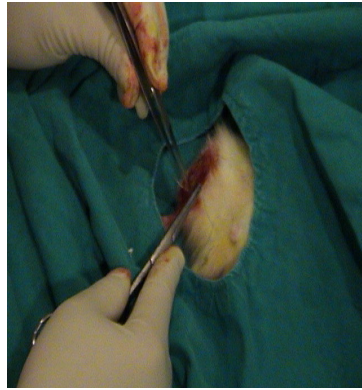
Şekil 3: EMA uygulamasının şematik görünümü

4.4.Cerrahi metod: Her üç gruptaki sıçanlar ameliyattan 12 saat önce aç bırakıldı. Tüm sıçanlara profilaktik amaçla ameliyattan iki saat önce intramusküler 15 mg/kg dozunda tek doz sefazolin sodyum (Sefazol®) uygulandı. Genel anestezi tüm sıçanlara intraperitoneal (10 mgr/100 mgr vücut ağırlığına) ketamin HCL (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve (0.25 mg/100 mg vücut ağırlığına) xylazine HCL (Alfazyne®,Ege Vet.Hayvan.Tic.Lit.Şti,İzmir) uygulandı. Manuel kırık oluşturma ve intramedüller fiksasyon Orhan ve ark.(7) kullandığı yöntemden yararlanılarak yapıldı. Bütün sıçanların sağ tibia diyafizlerinde üç nokta prensibine göre parmakla bastırarak manuel transvers kırık oluşturuldu ve skopiyle kontrol edildi. Daha sonra, ratların sağ arka bacaklarındaki kıllar temizlendi; bacağına povidon iyodür (Betadine®) sürüldü ve steril delikli kompresle örtüldü. Sağ bacak dizinde anteriordan 1.5

cm'lik kesi yapılarak, skopi kontrolünde tibia proksimalinden intramedüller olarak gönderilen 0.5 mm'lik K teliyle kırık hattı intramedüller fiksasyonla tespit edildi. Cilt 4/0 prolén sütün materyali kullanılarak kapatıldı. Kırıklar görünüşüne göre Leisner ve ark.(23) kullandığı yöntem modifiye edilerek değerlendirildi. İyi olarak: Tek bir kırık hattı, proximal 1/3-distal 2/3 ün birleştiği yerde olması. Kötü olarak: Tam olmayan bir kırık, parçalı kırık olması ve ekleme uzanan kırık olması. Çok parçalı, segmenter kırıklar; çalışma dışı bırakıldı.



Resim 7: Anestezi uygulama



Resim 8: Cerrahi insizyon



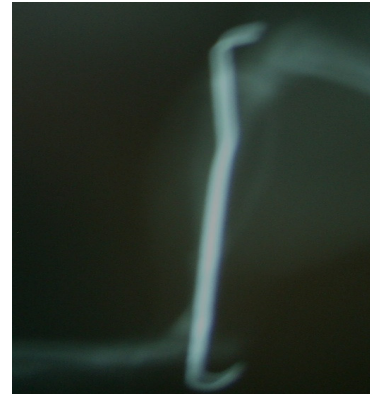
Resim 9: Kırık oluşturulması



Resim 10: Kırığın kontrolü



Resim 11: İM tespit



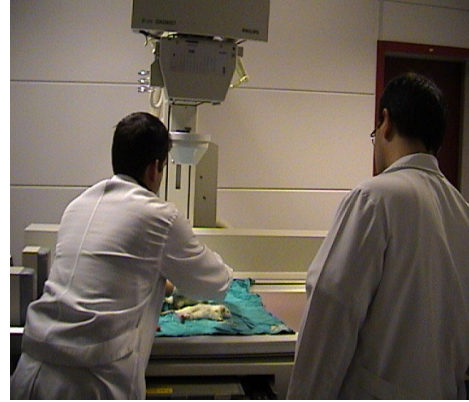
Resim 12: Tespitin kontrolü

4.5.Radyolojik değerlendirme: Ratlar sevofluran (sevorane®) koklatılarak, prone pozisyonda, konvansiyel röntgen cihazı altına yatırılıp ön ve arka bacakları sabitlenerek (tüp mesafesi 50 cm, kullanılan enerji düzeyi 44 kV, 1.25 mA/ sn olacak şekilde) anterior projeksiyonda özellikle kırık alt ekstremiteyi içine alacak şekilde konvansiyonel direkt radyografileri çekildi. Bütün ratlara postop 1.gün radyografi çekilerek kırık ve stabilizasyon kontrol edildi.Daha sonra seri (1.,2.,4.,6.ve 8.hafta sonunda) direkt radyografiler çekilerek stabilizasyonun durumu ve kallus dokusunun oluşumu takip edildi. Çalışma sonunda, hangi grafinin hangi gruptaki sıçana ait olduğunu bilmeyen bağımsız iki Radyolog ile bir Ortopedist

tarafından modifiye radyografik skorlama sistemi (111) ne (tablo 6) göre değerlendirilmeler yapıldı. Radyografilerde en az iki otorün puanlaması aynı ise değerlendirmeye alındı.



Resim 13: Sevoran koklatılması



Resim 14: Radyografi çekimi

Tablo 6: Kırık iyileşmesinin radyolojik değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi

KATEGORİ	PUAN
<i>Periost reaksiyonu(kallus oluşumu)</i>	
Tam(defekti dolduruyor)	3
Orta	2
Az	1
Yok	0
<i>Kemik Kaynaması</i>	
Tam kaynama	3
Orta (köprüleşme >%50)	2
Az (köprüleşme <% %50)	1
Kaynama yok	0
<i>Remodeling</i>	
Korteksin tam remodelingi	3
Kaba kortikal remodeling	2
İntramedüller kanalın remodelingi	1
Remodeling yok	0
En yüksek toplam puan	9

4.6.Histolojik değerlendirme: Çalışma sonunda tüm sıçanlar aşırı doz eter ile feda edildi ve sağ tibiaları kallus dokusuyla birlikte blok halinde çıkarılarak kırık bölgeleri zarar görmeksizin çevre yumuşak dokularından izole edildi. Çıkarılan tibialar %10 formalin içinde iki gün fikse edildi. Takiben %10 nitrik asit içinde iki gün bekletilerek dekalsifikasyon işlemi

tamamlanan dokular akan suda bir saat kadar tutularak asitten arındırıldı, dereceli etanol ile dehidrate edildi. Xylene ile durulandıktan sonra parafin içine gömüldü. Mikrotomla kırık hattı merkezli olarak 6 mikron kalınlığında longitudinal kesitler alındı. Kesitler cam slaytlara yapıştırıldı ve Hematoksilen Eosin boyası ile boyanıp ışık mikroskobunda incelendi. Örnekler Huo ve ark.nın (112) önerdiği skorlama sistemiyle (tablo 7) bağımsız iki histolog ve bir patolog tarafından değerlendirildi.



Resim 15: Tibianın blok çıkarılması



Resim 15a: Parafine gömülen bloklar

Kesitler lam üzerine konarak 100 lük büyütme mikroskopta digital kamerayla fotoğraflandı. Deibert (113) tarafından belirlenmiş protokol histolojik inceleme metodu olarak kullanıldı. Karelere bölünmüş lam ile hücreler sayıldı. Kırığın ortasındaki kıkırdak, kemik ve fibröz doku hücrelerinin yüzdeleri 3 farklı karede hesaplanarak ortalaması alındı.

Tablo 7: Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi

Puan	Kırık bölgesi histolojik bulguları
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku
3	Eşit miktarda fibröz ve kıkırdak doku
4	Ağırlıklı kıkırdak ve az miktarda fibröz doku
5	Kıkırdak doku
6	Ağırlıklı kıkırdak ve az miktarda immatür kemik dokusu
7	Eşit miktarda kıkırdak ve immatür kemik dokusu
8	Ağırlıklı immatür kemik ve az miktarda kıkırdak doku
9	İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi
10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi

4.7.Elle mekanik değerlendirme: Şener ve ark.(114) kullandığı yöntemle (tablo 8) yapıldı. Elle değerlendirme sistemine göre, kırık hattında iki planda (antero-posterior/ medio-lateral) hiç hareket olmaması tam füzyon (2 puan), bir planda hareket olması orta derecede füzyon(1 puan), her iki planda hareket olması kaynamama (0 puan) olarak yorumlandı. Tibialardaki kaynama dokusu, çalışmaya katılan iki ortopedi uzmanı tarafından, birbirinden bağımsız olarak

makroskobik ve iki planda muayene ile sübjektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde uyumsuzluk olması durumunda, yine çalışmaya katılan başka bir araştırmacı tarafından son değerlendirme sonucu belirlendi.

Tablo 8: Klinik olarak kallus dokusun değerlendirilmesinde kullanılan skorlama sistemi

Puan	Kırık bölgesindeki klinik bulgular
0	Kaynamama (her iki planda hareket mevcut)
1	Orta derecede füzyon (tek planda hareket olması)
2	Tam füzyon (hiç hareket olmaması)

4.8.İstatistiksel değerlendirmeler, "SPSS® 11.0 for Windows" (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testinden yararlanıldı. $P < 0.05$ olduğunda, farklar anlamlı kabul edildi. Sonuçlar aritmetik ortalama \pm SD olarak sunuldu.

5.BULGULAR:

5.1.Radyolojik değerlendirme sonuçları: Çalışma sonunda (8.hafta), ölümler ve çalışmadan çıkarılan sıçanlar nedeniyle; kontrol grubundan 12, ve 900 MHz ve 1800 MHz maruziyet grubundan 10 direkt radyografi değerlendirilmeye alındı. Gruplara göre skorların ortalama ve standart sapması tablo-9 da verilmiştir. Bütün gruplar karşılaştırıldığında radyolojik skorlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.047$) (tablo 10). Bu farkın hangi gruplar arasında olduğuna baktığımızda; grup I (900 MHz maruziyet) ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,020$) ve grup I de sonuçlar daha kötüydü (tablo 11). Grup III (1800 Mhz) ile kontrol grubu arasında radyolojik skorlar bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,114$) ancak grup III sonuçları kontrol grubuna göre daha düşüktü. Maruziyet grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,298$) fakat grup I (900 Mhz) in sonuçları grup III (1800 Mhz) e göre daha düşüktü (tablo11).



Resim 16: 1.Postop 1.gün



Resim 17: Postop 1.hafta



Resim 18: Postop 2.hafta



Resim 19: Postop 4.hafta



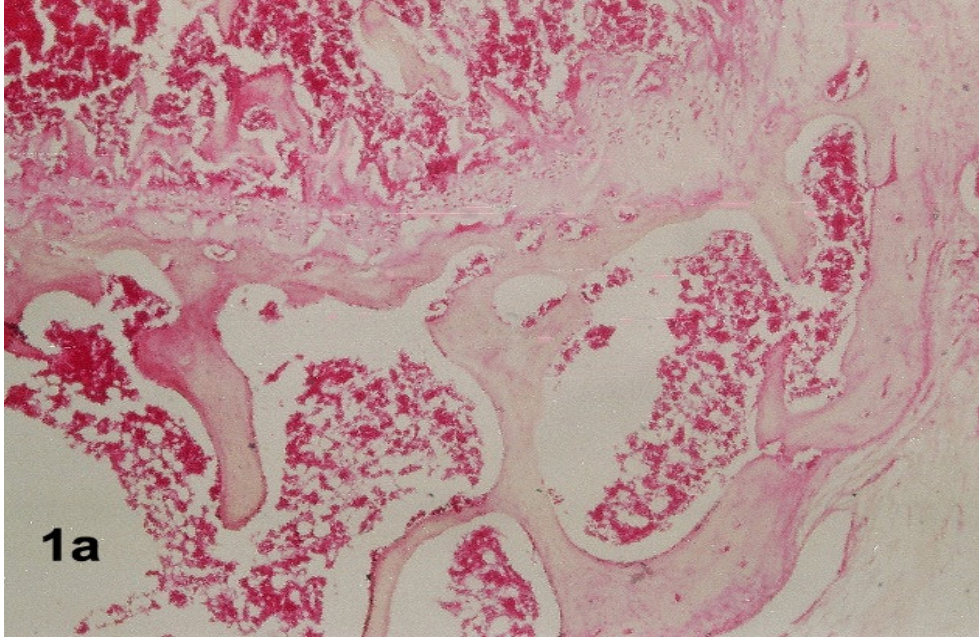
Resim 20: Postop 6.hafta



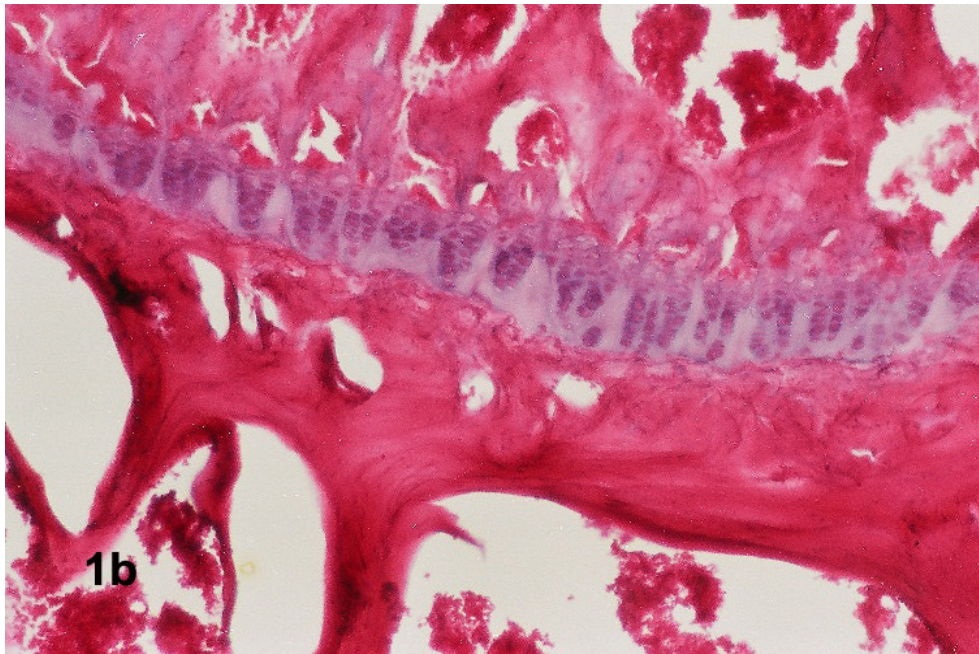
Resim 21: Postop 8.hafta

Resim 17–21: EMA–900 Mhz maruziyet grubuna ait bir sıçanın (3.kafes 2.sıçan) periyodik radyografileri. 8.hafta sonunda kaynamanın tam olmadığı görülmekte (resim 21)

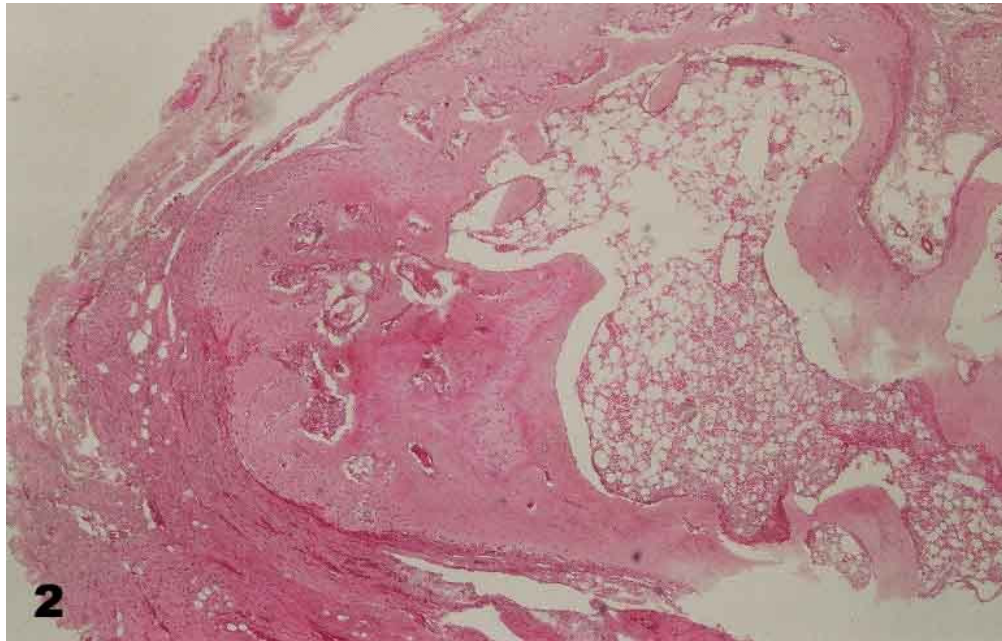
5.2.Histolojik değerlendirme sonuçları: Çalışma sonunda (8.hafta) ölümler, çalışmadan çıkarılan ratlar ve kötü/artefaktlı kesitler nedeniyle; Grup I (900 MHz) ve kontrol grubundan 9, grup III (1800 MHz) den ise 8 preparat histopatolojik değerlendirilmeye alındı. Gruplara göre skorların ortalama ve standart sapması tablo 9 da verilmiştir. Bütün gruplar karşılaştırıldığında histolojik skorlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,017$) (tablo 10). Bu farkın hangi gruplar arasında olduğuna baktığımızda; grup I (900 MHz maruziyet) ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p=0,006$) ve grup I de sonuçlar daha kötüydü (tablo 11). Grup III (1800 Mhz Maruziyet) ile kontrol grubu arasında radyolojik skorlar bakımından anlamlı fark yoktu ($p=0,184$) ancak grup III sonuçları kontrol grubuna göre daha düşüktü (tablo 11). Maruziyet grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,088$) fakat grup I (900 Mhz) in sonuçları grup III (1800 Mhz) e göre daha düşüktü (tablo11).



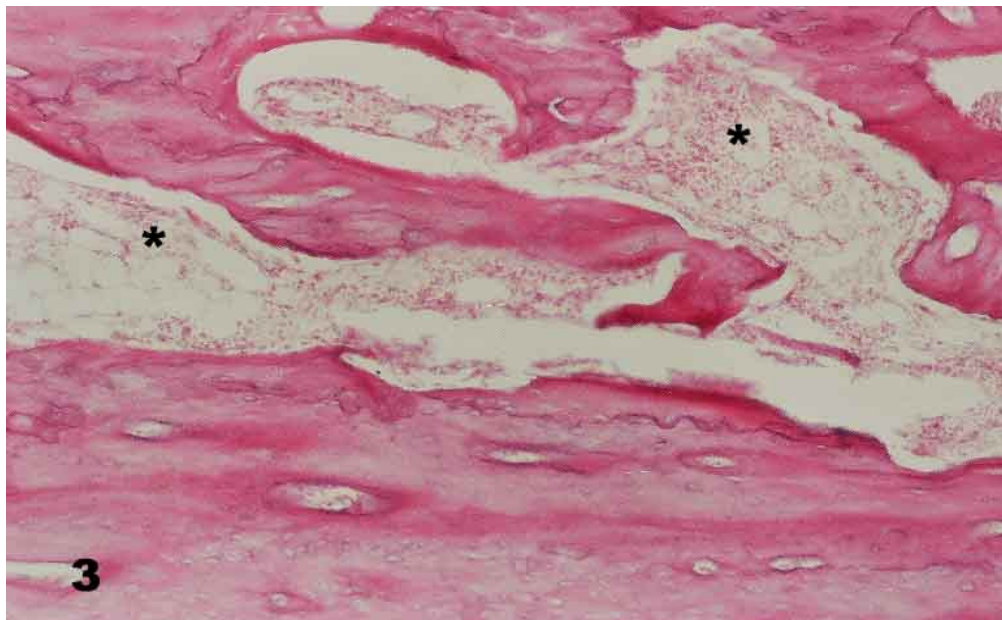
Resim 21a. Canlı kemik dokusu. Lakünelarda osteosit varlığı (H-E 4x).(kontrol grubu)



Resim 21b. Kontrol grubuna ait proliferasyon kıkırdağı izlenmekte (H-E 10x)



Resim 22. EMA-1800 uygulanmış kırık bölgesine ait kesitte proliferasyon bölgesi ve kemik iliği hücreleri gözlenmekte (H-E 4x)



Resim 23. EMA-900 uygulanmış kırık bölgesine ait kesitte kemik iliği hücreleri (yıldız) gözlenmekte, canlı hücre alanları ise izlenmemekte (H-E 4x)

5.3.Elle mekanik değerlendirme sonuçları: Çalışma sonunda (8.hafta), ölümler ve çalışmadan çıkarılan sıçanlar nedeniyle; kontrol grubundan 12 ve 900 MHz ve 1800 MHz maruziyet grubundan 10 sıçan tibiası değerlendirilmeye alındı. Bütün gruplar karşılaştırıldığında histolojik skorlar bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p=0,083$) (tablo 10). Bununla birlikte; her iki maruziyet grubunun sonuçları da kontrol grubuna göre daha kötüydü, ayrıca 900 MHz grubunun sonuçları 1800 Mhz grubuna göre daha kötüydü (tablo 9).

Tablo 9: Histolojik, radyolojik ve mekanik skorların bütün gruplarda dağılımı(ort±SD)

Gruplar	Mekanik.skor			Radyolojik.skor			Histolojik.skor		
	n	ort	±SS	n	ort	±SS	n	ort	±SS
1=900,2=K,3=1800									
1,00	10	1,2000	,63246	10	6,6000	1,34990	9	8,1111	,33333
2,00	12	1,7500	,45227	12	7,9167	1,08362	9	8,8889	,60093
3,00	10	1,6000	,51640	10	7,3000	,82327	8	8,5000	,53452
Total	32	1,5313	,56707	32	7,3125	1,20315	26	8,5000	,58310

*Ort:Ortalama, SS:Standart sapma

Tablo 10: Histolojik ve radyolojik skorların bütün gruplarda karşılaştırılması.**

	GrupI	GrupII	GrupIII	p değeri
Histolojik skor ort.	8,1111±0,33333	8,8889±0,60093	8,5000±0,53452	0,017
Radyolojik skor ort	6,6000±1,34990	7,9167±1,08362	7,3000±0,82327	0,047
Mekanik skor ort	1,2000±0,63246	1,7500±0,45227	1,6000±0,51640	0,083

**Kruskal-Wallis Test

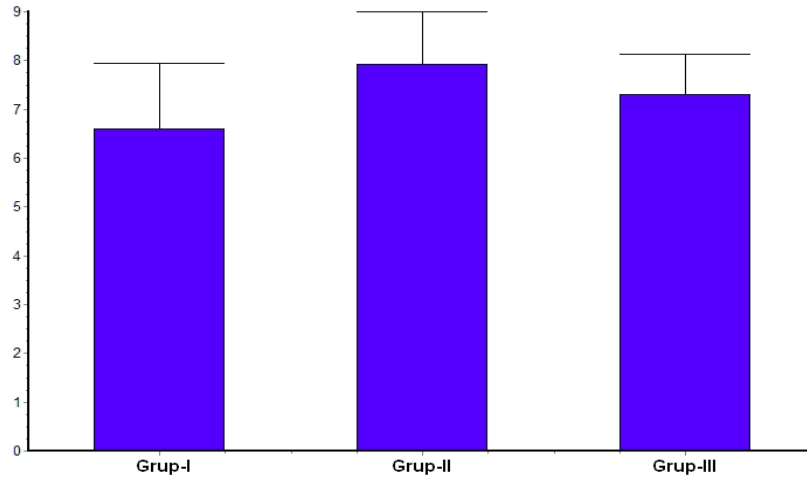
Tablo 11: histolojik ve radyolojik skorların, grupların kendi aralarında karşılaştırılması***

	GrupI	GrupII	p değeri
Histolojik skor ortalama	8,1111±0,33333	8,8889±0,60093	0,006
Radyolojik skor ortalama	6,6000±1,34990	7,9167±1,08362	0,020

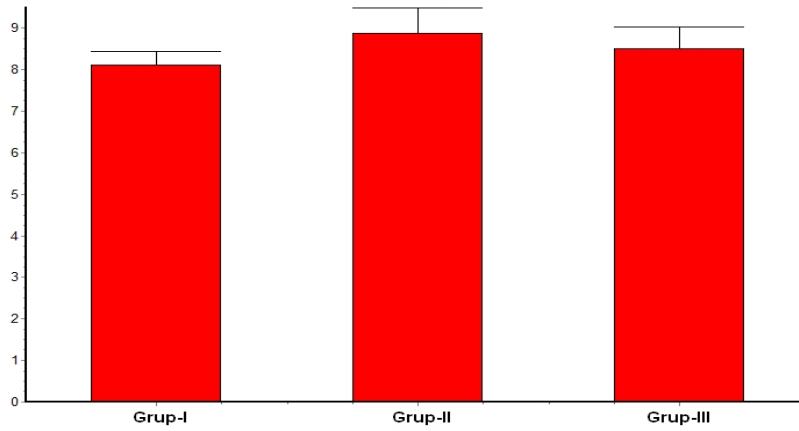
	GrupI	GrupIII	p değeri
Histolojik skor ortalama	8,1111±0,33333	8,5000±0,53452	0,088
Radyolojik skor ortalama	6,6000±1,34990	7,3000±0,82327	0,298

	GrupII	GrupIII	p değeri
Histolojik skor ortalama	8,8889±0,60093	8,5000±0,53452	0,184
Radyolojik skor ortalama	7,9167±1,08362	7,3000±0,82327	0,114

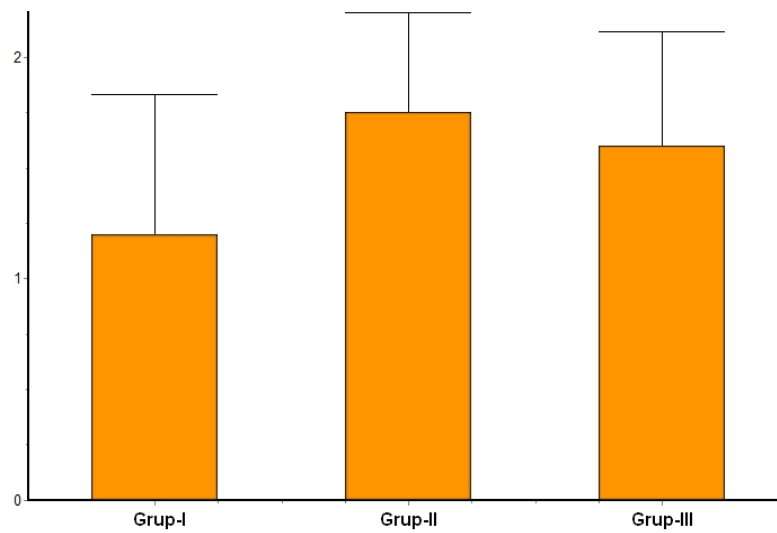
***Mann-WitneyU test



Grafik 1: Radyolojik değerlendirme sonuçları.



Grafik 2: Histolojik değerlendirme sonuçları.



Grafik 3: Manuel mekanik değerlendirme sonuçları.

6.TARTIŞMA VE SONUÇ:

Kırık iyileşmesini etkileyen faktörler ve iyileşmenin hızlandırılması araştırmacıların üzerinde çalıştığı önemli konularından biridir. Kırık iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyen lokal ve sistemik faktörlerle ilgili birçok çalışma yapılmasına (5-11,67-72) rağmen kırık iyileşmesinin patofizyolojisi ve etkileyen faktörlerin mekanizması hala tam olarak ortaya konamamıştır. Kırık iyileşmesini uyarma çalışmaları; otogenik kemik greftlerinin kullanımıyla başlamış daha sonra osteoindüksiyonun tanımlanması ve kemik morfogenezik proteinin etkisiyle ilgili çalışmalarla devam etmiştir (76-80). Günümüzde çeşitli lokal ve sistemik faktörlerin, ilaçların, fiziksel ajanların, farklı enerji türlerinin, osteoindüktif ajanların vd'nin kırık iyileşmesine etkisiyle ilgili deneysel ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmaların sonuçları gelecekte kırık iyileşmesinde karşılaşılan sorunları ve etkileyen faktörleri daha iyi anlamımıza yardımcı olacaktır. Kırık iyileşmesiyle ilgili çalışmalar; Friedenber ve Brighton (80), kemik büyümesi ve iyileşmesinin elektriksel bir aktiviteye sahip olduğu iddia etmeleri ve Bassett ve ark. (22) ise DFDEMA ın kemik yapımını artırdığını göstermeleriyle yeni bir boyut kazandı. O günden beri EMA uygulamalarının kırık iyileşmesine etkileri üzerine pek çok çalışma yapılmış hala devam etmektedir (23,24).

Osteogenesisi artırıcı potansiyeli olan farklı bir elektrik enerji formu olarak keşfedilen ve non-invaziv bir yöntem olan DEMA dokularda zaman değişkenli akım oluşumuna neden olur (85). Önceleri, atermal enerjinin bu formu temel olarak uzun süreli juvenil ve yetişkinlerde kaynamayan kırıklarda kullanıldı. Bu klinik gözlemlerin ve “elektromanyetik kirlilik” hakkındaki tartışmaların sonucu olarak, biyolojik dokuların, noniyonize elektromanyetik alanlarla etkileşimi, artan araştırmacı etkinliğinin konusu olmuştur. Bu asimetrik geniş bantlı vurular atermal olarak bazı biyolojik süreci etkililer. Bu süreçlerin çoğu lokomotor ve diğer sistemlerdeki patolojik evreleri onarma yeteneğine sahip görünmektedir (86). Literatürde DEMA'ların kemik doku ve kırık iyileşmesine olumlu (22,88-93) veya olumsuz (94-96) etkisini bildiren çalışmaların yanında etkisinin olmadığını (97-99) bildiren çalışmalar da vardır. Diğer yandan, düşük frekanslı DEMA ile yapılan bu deneysel çalışmaların yanı sıra önceki klinik çalışmalar gecikmiş kaynama ve kaynamama tedavisinde elektromanyetik uyarıyla %64 ile %85 arasında değişen başarı oranları bildirilmektedir, fakat hala taze kırıkların tedavisinde etkili olduğu netlik kazanmamıştır (96). Belirtilen bütün bu çalışmalar genellikle düşük frekanslı, DEMA ile yapılmıştır.

Diğer yandan yüksek frekans bölgesinde yer alan cep telefonundan yayılan RF EMD'ların gelişmiş biyolojik doku sistemlerine etkileriyle ilgili yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel çalışmalarda: 900 MHz ve 1800 MHz EMA'ların biyolojik dokulara

olumsuz etkileri bildirilmiştir (52-66). Cep telefonu frekansında yapılan bu çalışmalara ek olarak RF bölgesinde cep telefonu frekansına yakın EMA ile yapılmış çalışmalarda; Fleming ve Jouner(115); embriyo veya fetusta oluşturulan SAR oranının, bir annenin RFR'na mesleki sınırlarda maruz kaldığında normal halktan daha fazla etkilendiğini ayrıca aşırı maruziyetin 300-1500 MHz frekanslarda erken gebelik meydana getirebildiğine işaret etmişlerdir. Youbiçer ve Sima (116) yaptıkları deneysel çalışmada maruziyet grubundaki embriyodaki defektin ana sebebinin VDU jenerasyonlu EMD'lar olduğunu bildirmişlerdir.

Buna karşılık cep telefonundan yayılan EMR'un etkisi olmadığını bildiren çalışmalarda vardır: Helga ve ark. (117). GSM ayarındaki RF alanlarının (in vitro insan kan hücreleri kullanılarak, 1950 MHz Basic, 1 mW/g SAR ve aralıklı modda 5 dk sinyal açık, 10 dk kapalı) ve maksimum 0.06 °C ısı değişimi olan ortamda 8 saat süresince uygulama şeklinde) insan immun sistemine yan etkileri ile ilgili bir belirti bulunamadığını bildirmişlerdir. Tandoğan ve ark. (118) ise 900 MHz cep telefonlarının implante kadioverter defibrilatörlere herhangi bir etkileri olmadığını göstermişlerdir. Zeni ve ark. (119) 900 Mhz RFD'ların insan periferik kan lökositleri üzerine genotoksik etkisi olmadığını göstermişlerdir. Lim ve ark. (120) 900 Mhz RFD'ların kontrol gruplu çalışmalarında normal insan lenfosit ve monositlerine olumsuz etkileri olmadığını insan stres proteinleri olan (HSP70-HSP27) üzerinde göstermişlerdir. Imaida ve ark.(121). 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene ile oluşturulan fare deri kanseri üzerine cep telefonlarında kullanılan 1,5 GHz frekanslı EMA'nın etki etmediğini bildirmişlerdir. Nakamura ve ark. (122) 915 MHz frekansında, 0,6 mW/cm² MD yayan ve SAR değeri 0,4 W/kg olan cep telefonlarının plasental döngüde, kandaki östrojen ve progesteron hormonlarında herhangi bir etkisi olmadığını gözlemişlerdir. Galloni ve ark. (123) ise 900 Mhz EMD'ın sıçanların kohlear hücreleri akustik emisyonu üzerine anlamlı değişiklik yapmadığından bahsetmişlerdir. Hata ve ark. (124) kısa süreli 1439 MHz'lik EMA'ın sıçanlarda melatonin ve seratonin sentezini değiştirmedeğini bulmuşlardır.

Diğer yandan yüksek frekans EMA'ların kırık iyileşmesi üzerine etkisi bilinmemektedir ve literatürde bu konuda bir çalışmaya rastlamadık. Bununla birlikte Cep Telefonu'dan yayılan RF EMA'nın kemik dokuya etkileriyle ilgili yapılan sınırlı sayıda çalışmada: Yıldız ve ark.(104) dört hafta boyunca haftada 5 gün ve günde 30 dakika 1±04 mW/cm² güç yoğunluğunda yaptıkları çalışmalarında; kontrol grubuna nisbeten 900 ve 1800 MHz radyasyona maruz bırakılan sıçanların hem femur hem de vertebral KMY'larının düşük bulunduğunu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Aydoğan ve ark.da benzer metodolojiyle yaptıkları çalışmalarında; cep telefonlarından yayılan 900 ve 1800 MHz EMA'ın sıçanların KMY'nda minimal değişikliklere neden olduğu ancak bu etkinin

istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (26). Başka bir çalışmada, cep telefonu taşınan taraf iliak kanat KMY'nun taşınmayan tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük çıktığını belirtilmiştir (28).

Bu çalışmada 900 MHz Maruziyet grubunda, radyolojik ve histolojik skorlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,020$) (tablo 11). Biyomekanik skorlar açısından ise anlamlı fark bulunamadı ancak 900 MHz grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (tablo 9). 1800 MHz Maruziyet grubunda ise; histolojik, radyolojik ve biyomekanik skorlar bakımından hem kontrol grubu hem de 900 MHz maruziyet grubuyla arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu (sırayla; $p=0,017$, $p=0,047$, $p=0,083$) (tablo 10). Ancak her üç skorda kontrol grubuna göre daha düşüktü (tablo 9). Bu sonuçlar cep telefonundan yayılan 900 MHz EMD'nin oluşturduğu yüksek frekans EMA'nın kırık iyileşmesi'sini anlamlı derecede olumsuz etkilediğini, 1800 MHz EMA'nın ise kırık iyileşmesi'nde minimal olumsuz etkileri olduğu ancak bunun istatistiksel bakımdan anlamlı olmadığını göstermektedir.

Hem düşük frekans DEMA ile yapılan ve kırık iyileşmesine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar (97–99) hem de yüksek frekans cep telefonu EMA ile yapılan ve diğer biyolojik dokulara etkisi olmadığını bildiren çalışmalar (117–124) ışığında bu çalışmanın 1800 MHz EMA'nın kırık iyileşmesine anlamlı etkisi olmadığı sonucunun belirtilen literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Diğer yandan DFDEMA'nın kırık iyileşmesine olumsuz etkilerini bildiren çalışmalar (23,94–96) ve cep telefonu EMA'nın diğer biyolojik dokulara olumsuz etkilerini bildiren çalışmalar (52–66,115,116) dikkate alındığında ise bu çalışmanın 900 MHz EMA kırık iyileşmesini olumsuz etkilediği sonucunda belirtilen literatürle uyumlu olduğu söylenebilir. Ancak hem DFDEMA ile ilgili çalışmalar; kullanılan materyal, hayvan modeli, uygulanan metodoloji, EMA şekli, frekansı, güç yoğunluğu, maruziyet süresi ve dozu gibi parametreler açısından hem de cep telefonu ile yapılmış yüksek frekans EMA ile çalışmalarda benzer parametreler açısından çalışmamızla çeşitli farklılıklar içermektedir. Literatürde çalışmamızla kıyaslayabileceğimiz benzer bir araştırmaya rastlamadık. Bununla birlikte çeşitli deneysel modellerde, değişik frekans ve metodolojilerde yapılmış değişik EMA uygulamalarıyla değişik sonuçlar alınması doğaldır. Ayrıca literatüre bakıldığında hem düşük frekansla hem yüksek frekansla yapılmış çalışmaların sonuçları ve EMA'nın kemik dokuya ve diğer biyolojik dokulara etkileri bir tarafa hangi frekans, süre, dozda nasıl bir EMA'nın olumsuz etkileri olduğu ya da teröpotik etkisi olduğu konusunda tam bir görüş birliği yoktur.

EMA oluşturmada kullanılan cihazlar ve araştırma sonuçları çeşitlidir ve temel sorun osteointegrasyonun hızlandırılmasında, ideal doz ve sürenin ne olacağını tespit etmektir EMA

kemik uyarımına etkisiyle ilgili yapılan araştırmalara rağmen uyarıcı fonksiyonun optimum sınıfı hala bilinmemektedir ayrıca EMA frekans içeriğinin de kırık onarımında rol oyanayabileceği öne sürölmektedir (125,126). Bununla birlikte kemik remodelling aktivitesinin en fazla 120 Hz altındaki frekanslarda gerçekteştiği bildirilmektedir (15). Bassett ve ark(88) seğıilmiş biyolojik yanıtlar için, özđün dalga şeklindeki özelliklerin gerekli olduğunu göstermiştir. Wahlström (126) ise, dalga şekli özelliklerindeki küçük değişikliklerin, sıçan radiusundaki deneysel kırık modellerinde taze kırığın onarımında anlamlı farklar oluşmasına neden olduğunu bildirmiştir. DEMA uyarımının etkinliğinde; bir manyetik alanın (MA) puls (darbe) parametresi, uygun MA yoğunluğu, uygulanacak tedavisinin optimal süresi önemlidir. Aslında bu süre MA gücü ve frekansıyla ilgili olarak değişmektedir. DEMA'nın terapötik kullanımın yararlı etkisi konusunda birçok çalışma vardır ancak uygulanacak MA özellikleriyle ilgili bir düzen kabul edilmemiştir. Çoğu çalışmada 150–300 mikrosaniye sıklıkta puls verilmiştir (23,93). Öte yandan; günümüze kadar yapılan DEMA uygulamalarında MA şiddeti 0.1-1.2 mT düzeylerinde tutulmuştur Atay ve ark.(125) diş hekimliğinde, implant uygulamaları sonrası zarar gören kemik yapısında iyileşmenin hızlandırılmasını araştırmak amacıyla tavşanlarla yaptıkları çalışmada; tasarladıkları sistemlerini, 25µsn darbe genişliği ve 100 Hz darbe frekansı değerindeki DEMA günde 4 saat olacak şekilde 0.2 mT düzeyinde uygulamışlar ve deney grubunda kemik iyileşmesinin daha hızlı olduğunu gözlemlemişlerdir. Bassett ve ark.(127) 0.2mT ve 0.8mT gibi farklı iki değerde DEMA uygulamışlar ve 0.2mT'lik manyetik alan şiddetinin uygulandığı 8 haftalık süre sonunda osseointegrasyon artışını anlamlı bulmuşlardır. Göröldüğu gibi PEMD ile yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen EMA'nın kırık iyileşmesine etkisiyle ilgili optimum süre, frekans, doz, MA şiddeti, uygulama metodu vs tam olarak belirlenememiştir.

Diğer yandan; yüksek frekansla ilgili belirtilen çalışmalarda süre, doz, frekans, mesafe, uygulama, maruz kalan canlı vs konularda farklılıklar içermektedir kaldı ki EMA etkisi bu parametrelerle değişiklik gösterebilir. Günümüzde RF alanların ve GSM radyasyonunun biyolojik etkileri ile ilgili bulgular, in vivo deliller başlıca hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Ancak EMR'un etkilerinin insanlarda veya diğer canlılarda farklı olabileceği (25), tüm vücut maruziyetinde bazı organizmalarda (deney hayvanlarında insanlara göre) rezonans etkisi nedeniyle hasarın daha büyük olabileceği belirtilmektedir (40). Literatürde insan sağlığına olumsuz etkiler bildiren epidemiyolojik çalışmaların çoğunda maruz kalınan alanın, frekans, modölyasyon tipleri vb kriterlerden daha çok maruz kalıp-kalmama durumu dikkate alınmıştır. Oysa EMR'un sağlığa olumsuz etkileri; alan yoğunluk seviyesi kaynaktan uzaklık, frekans, şiddet, modölyasyon tipi, polarizasyon, vücut ölçüleri,

dokunun elektriksel özelliği, EMA'nın mesafesine, maruz kalma dozuna ve en önemlisi etki süresine bağlıdır (40,128).

Bu çalışmada 900-1800 MHz EME kaynağı olarak kullanılan jeneratör Cep Telefonu sinyallerinin benzeri puls sinyal ürettiyordu ve bu EME içinde daha düşük modüle edilen 217 Hz puls frekansı oluşuyordu. EMA maruziyet süre,güç ve radyasyon dozu (haftada 5 gün günde 30 dk., 1 ± 04 mW/cm² gücünde, 0.008 W/kg SAR değeri), ICNIRP komitesinin önerdiği sınır değerler dikkate alınarak ve Gajsek ve ark (108,109) ile Chou ve ark.(110)'nın metodundan yararlanılarak belirlendi. Çalışmamızın sonuçlarında literatürle benzerlik ve farklılıkların yukarıda belirtilen nedenlerden olabileceğini düşünüyoruz.

Bu çalışmada uygulanan 900 ve 1800 MHz EMA'nın her ikisinde yüksek frekans bölgesinde yer almaktadır ve her iki maruziyet grubuna da aynı metod ve sürede EMR uygulanmıştır. Buna rağmen 1800 MHz EMA'nın kırık iyileşmesine etkisinin olmaması ancak skorların kontrol grubuna göre daha düşük çıkmasına buna karşılık 900 Mhz EMA'nın kırık iyileşmesini olumsuz etkiliyor görülmesine bir açıklama getirebilmek için hem düşük frekans DEMA'nın hem de yüksek frekans cep telefonu EMA'nın etki mekanizmalarıyla ilgili çalışmaları gözden geçirmek gerekir.

Düşük frekanslı DEMA'nın kırık iyileşmesine etkileri pek çok çalışmada rapor edilmesine rağmen fiziksel ve fizyolojik rolü, hücrel süreçlere ve kemik metabolizmasına etkileri ve osteogenesisin mekanizması hala net değildir. Yapılan çalışmalarda farklı mekanizmalar aracılığıyla etkisinin olduğu gösterilmiş ve bir çok mekanizma bildirilmiştir (15-18,23,68,100-107). DEMA'nın PTH'ya refrakter osteoklast cevabını ortadan kaldırdığını ve Ca uptakeinde nispete hızlı bir artışa neden olduğunu bundan dolayı PTH aracılı kemik resorpsiyonunu azalttığını belirtilmiştir (103). Moleküler düzeydeki etkiler üzerine yapılan in vitro çalışmalarda; DEMA'nın; kalsiyum kanalları, hücre içi iyonize-Ca değişiklikleri, reseptör davranışları ve genler üzerine etkisi vardır. DNA sentezini, transkripsiyonu ve intersellüler kalsiyumu ve Tip I kollejenin mRNA'sında artırarak extraselüler matrix yapımını uyarır (23,101,104). Konnektif dokuda extraselüler matrix proteinleri için gen ekspresyonunu düzenleyerek, kırık ve kemik oluşumunu artırır ve kırık onarımını uyarır (18). Osteoblastları stimüle eder (104), Osteoblastlar üzerinden kemik oluşumunu artırır (101). Osteoblastlarda TGF- β ve IGF-2 gibi çok sayıda büyüme faktörlerinin salınımını uyarır (16). BMP-2 ve BMP-4 ün mRNA larının transkripsiyonunda artışa yol açar (105). Osteoblast hücrelerinde ALP aktivitesini artırır ve kırık hücre diferansiyasyonu stimüle eder (106). Proteoglikan ve kollojen sentezini düzenleyerek endokondral kemikleşmeyi ve fibrokartilaj kalsifikasyonunu artırır (18,101,107).

Kırık iyileşmesine olumlu etkilerin mekanizmalarıyla ilgili bu çalışmalara karşın Leisner ve ark. (23) DEMA'nın in yeni oluşmuş ulnar kırıkların iyileşmesini artırmadığını, kallus dokusunun oluşumunun başlamasının geciktiğini ve oluşmaya başladıktan sonra ise daha küçük olma eğiliminde olduğunu, Basett ve ark.(22,88) larının da kendi çalışmalarıyla aynı sonuca ulaştığını belirtmişler ve bunun nedenini: DEMA'nın kallus dokusunun oluşumunu gereğinden fazla uyardığını dolayısıyla daha sert olduğunu bu nedenle de kallus dokusunun genişlemesinin engellediği şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca çalışmalarında maruziyet grubunda fibröz dokunun daha fazla gözlendiğini, DEMA'nın kallus dokusunda farklı bir hücre popülasyonunu uyarıyor olabileceğini veya fibrin oluşumun düzenli ve daha iyi olmasını ya da kallus dokusunun mineralizasyonunu etkiliyor olabileceğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada 900 MHz maruziyet grubunun histolojik skor ortalaması ($8,11 \pm 0,33$) (tablo 9) idi bu Chou ve ark (110) önerdiği sistemde; ağırlıklı immatür kemik ve az miktarda kırık dokuya denk geliyordu. Ayrıca değerlendirilen preparatlarda kontrol grubuna göre daha fazla fibröz doku odaklarına rastlandı. Ek olarak radyografilerde de kallus dokusu kontrol grubuna nazaran daha küçük hacimliydi ve periyodik radyografilerde kallus dokusu kontrol grubunda maruziyet gruplarına göre daha erken gözlendi.

Tipik bir indirekt kemik iyileşmesi sürecinde (kallus dokusunda) kanlanmanın daha fazla olduğu dış yüzeyde; fibröz doku yoğun, kanlanmanın daha az olduğu merkezde ise fibrökartilöz doku yoğundur (129). Paredi ve ark.(46) ise 900 MHz cep telefonların, burun ve oksipital alanda deri ısısını yükselttiğini, bu ısı artışının lokal vazodilatasyona bağlı olarak ortaya çıktığını bununla birlikte lokal vazodilatasyonda nazal bölgede artan nitrik oksit (NO) düzeylerinin etkili olduğunu bildirmişlerdir. Baldık ve ark. (9) NO'in kırık iyileşmesini erken dönemde olumlu etkilediğini bunun nedeninin ise NO'nun rol aldığı angiogenez ve normal kemik damar yapısında gözlenen NO ile ilişkili vazodilatasyon olduğunu belirtmişlerdir. Bütün bu mekanizmaları (9,22,23,46,88,128) birlikte değerlendirdiğimizde ve çalışmamızın bulgularını da eklediğimizde Sonuçlarımızla ilgili olarak; RF EMA 'nın kırık iyileşmesinin erken döneminde vazodilatör etkiyle fibröz kallusu artırıyor ancak bunun sert kallusa dönüşmesinde olumsuz etki ediyor olabilir. Ayrıca bu mekanizmaya yüksek frekans EMA'nın termal etkisi de katkıda bulunuyor olabilir. Ancak kırık iyileşmesinin erken dönemiyle ilgili radyolojik bulgu dışında histolojik, biyokimyasal ya da başka parametrelerle ilgili bir bulgumuzun olmaması bu çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

Yukarda belirtilen bütün nedenler yine de bu çalışmanın sonuçlarını açıklamaya yetmeyebilir bu nedenle yüksek frekans EMA'nın bildirilen etki mekanizmalarını da göz atmakta yarar var. Yüksek frekans EMD üreten cep telefonu ve baz istasyonlarının insanlar

üzerine olan etkileri frekans ve güçlerine bağlıdır Bu tip yani RF EMD vücudumuzdaki dokulara çarptığında, oluşturduğu EMA'nın şiddetine ve dokunun özelliklerine bağlı olarak, hücrelerdeki bazı moleküllere enerjilerini aktararak az yada çok etkilerler. Ortamdaki iyonlaştırıcı olmayan EMD'in etkisinde kalma sonucunda canlılarda iki tür etki oluşabilir. Bunlardan ilki termal(ısı) etkisi, ikincisi ise termal olmayan(kimyasal) etkilerdir. Yüksek frekanslı EM dalgalar ısıya bağlı zarar verirken, düşük frekanslı EM dalganın uzun süre alınmasıyla dokularda kimyasal değişimler nedeniyle zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır Isı etkisi resmen kabul edilen dozlarda veya daha yüksek değerlerde meydana gelirken, kimyasal etki tehlike sınırlarının altındaki düşük dozlarda meydana gelmektedir. Uzun süreli düşük doza maruz kalmak kısa süreli yüksek dozdan daha riskli olarak kabul edilmektedir. (1,33,36,40,58-63). Termal etki; vücut tarafından yutulan EME'nin ısıya dönüşmesi ve vücut sıcaklığını arttırması olarak tanımlanır. Bu sıcaklık artışı, ısının kan dolaşımı ile atılarak dengelenmesine kadar sürer (36). Termal etkiler, cismin EMD ile etkileşmesinde, artan moleküler hareket ve sürtünmeden dolayı sistemde ısı artışından ortaya çıkar (33). İnduklenen alanlardan dolayı ısı artışı kriteri $1C^{\circ}$ olarak belirlenmiştir. Genelde bulguların çoğunluğu, 1-2 W/kg'ın üstündeki SAR değerlerinde gözlemlenmiştir. Gönüllü insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; 4 W/kg'lık SAR değeri 15-20 dakikada insan vücudu ortalama sıcaklığını $0.2-0.51^{\circ}C$ artırmıştır (40). İnsan vücudu soğurulma karakteristiği dikkate alındığında, RF frekans bandının; 400 MHz'den 3 GHz'e kadar olan aralıkta ısı etkisi mevcuttur. Frekans arttıkça soğurulan enerji azalır ve ısıtma etkisi artar (1,40) Termal etkinin objektif olarak araştırıldığı; Christ ve Ark.(43) Mann ve ark.(44), Dasdag ve ark.(45) Paredi ve ark.(46) çalışmalarda cep telefonunun oluşturduğu EMA'nın anlamlı derece ısı artışına neden olduğu bildirilmiştir.

Uygun şartlarda (iletkenlik, dielektrik sabiti, frekans, alan şiddeti) ve organizmanın özgül yapısında; termal olmayan etkiler, termal etkilerden daha üstün bir şekilde olabilir (33). Günümüzde GSM radyasyonunun nontermal etkileri ile ilgili in vivo deliller başlıca hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Cep telefonundan kaynaklanan EMA nöronların elektrik aktivitesini, enerji metabolizmasını, genomik yanıtlarını, nörotransmitter dengelerini, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkilediği bulunmuştur (47). Hücrelerde büyük moleküllerin deforme oluşu, hücre zarının birbirine yapışması, hücre zarlarında elektro-porasyon oluşumu, Ca-ATPaz ve Na-K-ATPaz enzimlerinin bozulması sonucu hücre dışına Ca^{++} , Na^{+} ve K^{+} kaçıışı, sinir zarlarının bozulması, beyin sinyallerindeki (EEG) değişimi gibi biyokimyasal etkiler bildirilmiştir (40). Ferreira ve Ark. (48) cep telefonlarının UHF EMA olduğunu ve ancak bilinmeyen bir mekanizmayla, embriyogenesis sırasında, hematopoetik dokuda, genotoksik etki yapabileceğini bildirmişlerdir. Morimoto ve Ark. (49) EMA radyasyonunun

etkili bir vazokonstriktör olan ET-1 üretimini modüle ettiğini ve EMA radyasyonun inhibisyon etkilerinin NO yolunda aracı olduğunu belirtmişlerdir. Maes ve ark. (51) 2450 MHz RFD'ın insan periferik kan lenfositlerinde mikronükleusların oluşumunda ve kromozom hatalarının sıklığında belirgin bir artışın olduğunu belirtmişlerdir. Yaklaşık 1 mW/cm² lik güç yoğunluğunda bir düz dalgaya karşılık gelen 2.5 W/kg SAR, amplitüd-modülasyonlu mikrodalgalar invitro hücre kültürlerinde biyolojik aktiviteleri değiştirebildiği, cep telefonlarından yayılan radyasyonun ornitin dekarboxilaz aktivitesinde belirgin değişikliklere neden olduğu bildirilmektedir (130). Literatürde etki mekanizmasıyla ilgili bildirilen bu çalışmalar ve KMY azalttığını bildirilen (26-28,104) çalışmalar dikkatle incelendiğinde yüksek frekans EMA bir şekilde Ca metabolizmasını ve kemiğin mineralizasyonunu etkilediği muhtemeldir.

Bu çalışmada özellikle 900 MHz maruziyet grubunda kallus dokusunun oluştuğu ancak immatür kemiğin kalsifiye olmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla Yüksek frekans EMA'nın nontermal etkiyle Ca metabolizmasını ve kallus dokusunun kalsifikasyonunu etkiliyor olabilir. Bununla birlikte, etki mekanizmasıyla ilgili bu çalışmalara rağmen, yüksek frekans EMA konusu yeterince açık değildir ayrıca yüksek EMA frekansı ve kemik üzerine etkisi arasında bir bağlantı olup olmadığı da net olarak bilinmemektedir.

Ayrıca, Koyu ve ark.(59) 900 Mhz; EMA'nın ise; kortizolü yükselttiğini, testosteronu düşürdüğünü, sonuç olarak nöroendokrin sisteme etkilerin termal ve stres kaynaklı olabileceğini bildirmişlerdir. Diğer yandan Kortizon kırık iyileşmesini yavaşlattığı aynı zamanda kallus oluşumunu azalttığı bilinmektedir. Bu iki etki birlikte değerlendirildiğinde 900 MHz'in termal ve stres kaynaklı olarak kortizolü yükselttiği ve biyokimyasal süreçlerle kortizolün de Kırık iyileşmesi'sini olumsuz etkilemesi muhtemeldir.

900 ve 1800 MHz EMA'nın ikisi de yüksek frekans bölgesinde yer aşmasına rağmen 900 MHz 1800 Mhz e göre daha düşük bir frekanstır. Yüksek frekans EMA'ların etkisinin frekanslarını da bağlı olduğu, frekans yükseldikçe termal etkinin artacağı ve bunun daha çok deri tabakasında ısı artışı şeklinde ortaya çıktığı, frekans düştükçe EMR'un daha fazla abzorbe olacağı ve nontermal etkilerin daha belirgin olacağı, uzun süreli düşük frekansa maruz kalmanın kısa süreli yüksek frekansa maruz kalmaktan daha zararlı olduğu (1,33,36,40,58-63), bununla birlikte radyasyonun (20,21) kırık iyileşmesine olumsuz etkisi hatırlanacak olursa bu çalışma elde edilen; 900 MHz EMA'nın Kırık iyileşmesi'ne 1800 MHz EMA'na göre olumsuz etki yaptığı sonucu daha anlaşılır olabilir.

Bu çalışmada; 900-1800 MHz EMA'ların etki mekanizmasını açıklayabilecek herhangi bir parametre (ALP, PTH vb biyokimyasal, sintigrafik ya da erken dönem

histopatolojik) ile ilgili bir araştırma yapmadık. Zaten bu çalışmadaki esas teorimiz yüksek frekans EMA'nın kırık iyileşmesi'sini uyardığı-uyarmadığı ya da nasıl uyardığı değil sadece etkileyip etkilemediğiydi.

900-1800 MHz EMA'nın (özellikle 900 MHz EMA'nın anlamlı derecede) kırık iyileşmesini etkilediği ve bunun olumsuz yönde olduğu şeklindeki sonuçlarımızı; yukarıda açıklamaya çalıştığımız muhtemel etkiler dışında çalışmanın uygulamasında ve sonuçların değerlendirilmesinde maddi bir hata yapıp-yapmadığımızı da kontrol ettik. Öncelikle Skorlar yeniden değerlendirildi ancak bir farklılık yoktu buna rağmen 900 MHz grubunun maruziyetini tekrar çalıştırdık ancak yine sonuçlarımızda bir değişiklik olmadı.

Bu çalışmanın diğer kısıtlılıkları ise; yüksek frekans EMA'ın ısıya bağlı etkisi nedeniyle biyolojik dokularda hasar meydana getirdiği daha önceki çalışmalarda (40,43-46) belirtilmişti. Çalışmamızda elektromanyetik alan maruziyet grubu ve kontrol grubundaki ratlarda ne sistemik ne de lokal (kırık bölgesi) ısı artışını ölçmedik aslında bunu ölçmüş olsaydık termal etkiyle ilgili daha objektif yorum yapabilirdik. Bir diğer kısıtlılık; objektif biyomekanik değerlendirmeyi teknik yetersizliklerden dolayı yapamadık. Bunun yerine elle klinik değerlendirme yaparak radyolojik ve histolojik bulgularımıza katkı sağlamak istedik. Biz her ne kadar incelememiş olsakta objektif biyomekanik değerlendirme önemli bir faktördür. Bunu inceleyen araştırmacılar; histolojik ve radyografik inceleme sonuçlarıyla biyomekanik güç arasında ilişki olduğunu bildirmektedirler (23). Bu çalışmada üç nokta prensibine göre manuel kırık oluşturulması kırıkların standard olmaması açısından eleştirilebilir ancak oluşturulan kırıklar görünüşüne göre Leisner ve ark.(23) kullandığı yöntem modifiye edilerek değerlendirildi ve kötü kırıklar, çok parçalı, segmenter kırık oluşan ratlar çalışma dışı bırakılarak standardizasyon sağlandı.

Bir diğer nokta ise sintigrafik çalışma yapılamamasıdır. Bu çalışmada hem radyolojik hem de histolojik değerlendirmeler çalışma sonunda yapıldı. Sintigrafik çalışmanın da yapıldığı; EMA'nın distraksiyon osteogenesisi üzerine etkisinin incelendiği bir araştırmada; deney grubunu 50Hz 1.0 mT düzeyinde sinüzodal magnetik alana günde 3 saat süreyle 13 hafta maruz bırakmışlar ve radyolojik olarak deney ve kontrol grupları arasında değişik dönemlerde çekilen grafilerde gözle görülebilen belirgin bir farklılık saptamamalarına rağmen, 3 fazlı Tc99-Mdp ile yaptıkları sintigrafik çalışmada, EMA'nın osteoblastik aktiviteyi artırdığını ve kemik oluşumunu hızlandırdığını ancak remodeling dönemini etkilemediğini ve histopatolojik sonuçların sintigrafik bulgular ile uyumlu olduğunu sonuç olarak kallus distraksiyonu sonrası elektromanyetik akımın kallus oluşumunu artırmakta ancak remodeling dönemini etkilemediğini bildirmişlerdir (131). Dolayısıyla sintigrafik çalışmayla EMA'nın hem

kırık iyileşmesinin evrelerine etkisiyle ilgili bulgular elde edilmiş hem de radyolojik skorlarda görülemeyen farklılık sintigrafik çalışmayla tespit edilmiştir. Eğer sintigrafik çalışma yapmış olsaydık bizde özellikle bu çalışmanın erken döneminde Kırık iyileşmesi'ne radyograik bulgularımıza ek açıklamalar getirebilirdik.

Son olarak bir kısıtlılık değil ancak; cerrahi tespit modelimize, hayvan modelimize ve uygulama şekline açıklama getirmek istiyoruz. Çok sayıda cerrahi tespit yöntemi olmasına rağmen neden intramedüller tespiti tercih ettiğimizi açıklayacak olursak; Bilindiği gibi, kırık iyileşmesi stabiliteyle yakından ilişkilidir (7). Kırık tespitinde; Bonnorens ve Einhorn (132) tarafından popülerize edilen intramedüller fixasyon stabil bir modeldir. Ayrıca İM rodun histolojik ya da biomekanik çalışmalardan önce çıkarılması da çok kolaydır. Erkek sıçanların tercih nedeni ise; sıçanlar deneysel ortopedik cerrahide uzun süredir kullanılan popüler bir modeldir. Ayrıca erkek sıçanlarda dönemsel hormonal etkiler yoktur. Neden lokalize bir kemiğe değilde tüm vücut maruziyeti uygulanması yapıldığına gelince; Gajsek ve ark(108,109) metoduyla hesaplanan tüm vücut ortalama sar değerinin kullanılarak tüm vücuda maruziyet yapılmasının nedeni; Cep telefonu genelde konuşurken başa yakın taşınırken belde veya cepte taşınır dolayısıyla herhangi bir kemiğe yönelik SAR değeri hesaplamadık vücuda yakın kullanılan Cep telefonunun tüm vücuda expojurunu düşünerek yaptık. Chou ve ark.(110)'nca belirlenen süre-doz, ICNIRP'in önerdiği sınır değerler dikkate alınarak yapıldı.

Sonuç olarak; cep telefonlarından yayılan EMD'ların oluşturduğu EMA'ndan kaynaklanan EMR 900 MHz frekansta kırık iyileşmesini anlamlı derecede olumsuz etkilemektedir. 1800 MHz frekansta ise olumsuz etkiler daha minimaldir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Kemik çevresel zararlı materyallerin absorpsiyonu açısından potansiyel bir dokudur ve cep telefonunun yaydığı RF EMD'lar, kemik dokusu üzerinde bazı muhtemel etkileri olan EMA'a kaynaklık edebilir. Cep telefonunun neden olduğu yüksek frekans EMA'ların Kırık iyileşmesi'ne olumsuz etkisinde termal ve nontermal mekanizmalar birlikte rol oynuyor gözükmektedir. EMA şiddetinin, uygulama süresinin, frekansının vd. dokularda oluşacak etkide farklılıklar yaratacağını ve buradan yola çıkarak farklı etkiler ile karşılaşacağımız açıktır. Ülkemizde cep telefonu kullanımının sıklığı, extremitte travmalarının (dolayısıyla kemik kırıklarının) sıklığı ve bunların verdiği hasarlar göz önüne alındığında, bu çalışmanın sonuçlarının önemli olduğunu; cep telefonu kaynaklı EMA'nın Kırık iyileşmesi'ne etkileriyle ilgili bulguların sonraki çalışmalara ışık tutacağını ancak bu konuda etkilerin yanında etki mekanizmalarının da ortaya konacağı daha ileri çalışmalar (histopatolojik, rayolojik ve biyomekanik hatta biyokimyasal) yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

7.ÖZET:

ELEKTROMANYETİK ALANIN KIRIK İYİLEŞMESİNE ETKİSİ: SIÇANLARDA DENEYSSEL ÇALIŞMA

Amaç: Bu çalışmada; cep telefonlarından yayılan 900 ve 1800 MHz frekanslı EMD'ların, kırık iyileşmesi üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Materyal-Metod: 45 adet erişkin ortalama ağırlıkları 256 ± 20 gr ve ortalama 5 aylık (4-6 ay) erkek Winstar Albino sıçan rasgele 3 gruba ayrılarak her gruptaki sıçanlar numaralandırıldı. Grup 1:900 Mhz EMA maruziyet ($n=15$ ort.kilo= 255 ± 21), Grup2:Kontrol ($n=15$ ort.kilo= 259 ± 19) Grup 3:1800 Mhz EMA maruziyet ($n=15$ ort.kilo= 255 ± 21) olarak sınıflandırıldı.Sekiz hafta boyunca haftada 5 gün, günde 30 dakika 1 ± 04 mW/cm² gücünde EMA'na Grup 1; 900 MHz frekansında, Grup 3 ise1800 MHz frekansında maruz bırakıldı. Kontrol grubu EMA uygulanmaksızın aynı gün ve sürede aynı çevresel şartlarda tutuldu. Çalışma boyunca çekilen seri radyografiler modifiye skorlama sistemiyle değerlendirildi. Çalışma sonunda sıçanların tibiaları kallus dokusuyla birlikte çıkarıldı ve histolojik inceleme için kesitler alınarak Huo ve ark.nın skorlama sistemiyle değerlendirildi. İstatistiksel analizde Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Grup-1'de; radyolojik ve histolojik skorlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,020$). Biyomekanik skorlar açısından ise anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Grup-3'de ise; histolojik, radyolojik ve biyomekanik skorlar bakımından hem Grup-2 hem de Grup-1 ile arasında anlamlı istatistiksel bir fark yoktu ($p>0.05$). (tablo 11). Ancak her üç skorda kontrol grubuna göre daha düşüktü.

Tartışma ve Sonuç: Cep telefonlarından yayılan EMD'ların oluşturduğu EMA'ndan kaynaklanan EMR 900 MHz frekansta kırık iyileşmesini anlamlı derecede olumsuz etkilemektedir. 1800 MHz frekansta ise olumsuz etkiler daha minimaldir ve istatistiksel olarak anlamlı değildir. Cep telefonunun neden olduğu yüksek frekans EMA'ların kırık iyileşmesi'ne olumsuz etkisi termal ve nontermal etkiler birlikte rol oynuyor gözükmektedir.

8. ABSTRACT:

EFFECT OF ELECTROMAGNETIC FIELD ON BONE FRACTURE HEALING: AN EXPERIMENTAL STUDY ON RATS

Objective: In this study, we aimed to investigate whether electromagnetic waves at 900 and 1800 Mhz frequencies have an effect on bone healing.

Materials and Methods: A total of 45 male Wistar albino rats at 5 weeks of age and weighing between 230 – 270 grams were included in this study. Animals were divided into three equal groups as follows: Group-I (900 Mhz EMF applied group, n=15, mean weight=255±21), Group-II (Controls, n=15, mean weight=259±19) and Group-III (1800 Mhz EMF applied group, n=15, mean weight=255±21). Animals in Group-I and Group-III were exposed to EMF at 900 and 1800 Mhz fr. 30 min. a day for five days a week. The study has lasted for eight weeks. Whereas, controls were kept under the same experimental conditions except EMF exposure. During of the study, serious direct X-ray radiographs were supplied and evaluated according to the modified scoring system. At the end of the study, tibial bones were extracted with callus tissues. After tissue processing procedure, stained slides were evaluated according to the scoring method by Huo et al. In statistical analysis, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U test were used.

Results: In Group-I, mean radiological and histological scores were significantly lower than the controls ($p=0,006$, $p=0,020$, respectively). Whereas, there was no difference between Group-I and Group-II by means fo biomechanical scores, but the mean score was lower than the controls. In Group-III, no statistically significant difference was found by means of histological, radiological or biomechanical scores, when compared with Group-I and the controls ($p>0.05$). However, all of these scores were again lower than the controls.

Conclusion: Electromagnetic radiation at 900 Mhz of frequency emitted from cellular phones has a significantly negative effect on bone fracture healing. Whereas, this negativity is less at 1800 Mhz of frequency and it is not statistically significant, when compared with the controls. Negative effect of high frequency electromagnetic fields on bone fracture healing may be attributed to thermal and non-thermal factors or both.

9. KAYNAKLAR:

1- Özen Ş. Mikrodalga frekanslı EM radyasyona maruz kalan biyolojik dokularda oluşan ısıl etkinin teorik ve deneysel incelenmesi. Doktora Tezi. Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektronik ve Haberleşme Y Müh, 2003.Sakarya.

2- Cox DR. Communication of risk: Health hazards from mobile phones. J Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society) 2003;166:241–5.

3- Özgüner F, Öktem F, Ayata A, Koyu A, Yılmaz HR. A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents long-term mobile phone exposure-induced renal impairment in rat. Mol Cell Biochem. 2005; 277 (1–2):73–80.

4- Lai, H. Research on the neurological effects of nonionizing radiation at the University of Washington. Bioelectromagnetics. 1992; 13: 513–526.

5- Ş Kabak, F Balkar, F Duygulu. The importance of fracture hematoma in fracture union Replacement of hematoma over the fracture site: an experimental study. Acta Orthop Traumatol Turc, 2001; 35: 252–259.

6- Kırdemir V. Kırık tedavisinin genel prensipleri. in Akgün I, çeviri ed. Campbell's Operative Orthopaedics 10th. Ed. (Türkçe Baskı). Hayat tıp Kitapçılık, 2007. s; 2686–7.

7- Orhan Z, Alper M, Senel F, Yılmaz N, Sayar U: The effect of extracorporeal shockwave treatment on the healing of experimental rat tibial fractures. Acta Orthop Traumatol Turc 2001; 35(4); 351–357.

8- Gaston, M. S.; Simpson, A. H. R. W. Inhibition of fracture healing. J Bone Joint Surg [Br] 2007; 89-B: 1553–60.

9- Baldık Y, Talu U, Altinel L, Bilge H, Toker G.A. Radiographic evaluation of the effect of nitric oxide on bone healing: an experimental study. Acta Orthop Traumatol Turc 2000; 34: 190–197.

10- Ömeroğlu H. Kırık iyileşmesi ve büyüme faktörleri. Aklüel Tıp Dergisi. 1999; 4(8): 403–405.

11- Kılıçoğlu S. S. Mikroskopi düzeyinde kırık iyileşmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2002; 55(2): 143–150.

12- Heybeli N, Yeşildağ A, Oyar O, Gülsoy U.K, Tekinsoy M.A, Mumcu E.F. Diagnostic Ultrasound Treatment Increases the Bone Fracture Healing Rate in an internally Fixed Rat Femoral Osteotomy Model. J Ultrasound Med 2002, 21: 1357–1363.

13- Luger E.J, Rochkind S,Wollman Y,Kogan G,Dekel S. Effect of Low-Power Laser Irradiation on the Mechanical Properties of Bone Fracture Healing in Rats. *Lasers in Surgery and Medicine*,1998; 22: 97–102.

14- Park SH, Silva M. Neuromuscular electrical stimulation enhances fracture healing: results of an animal model. *J Orthop Res*. 2004; 22(2): 382–7.

15- Otter MW, McLeod KJ, Rubin CT. Effects of electromagnetic fields in experimental fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 355 (Suppl): S90–104. Review.

16- Ryaby JT. Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;355 (Suppl): S205–15. Review.

17- Pickering SA, Scammell BE. Electromagnetic fields for bone healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2002;1(3):152–60.

18- Ciombor DM, Aaron RK. The role of electrical stimulation in bone repair. *Foot Ankle Clin*. 2005; 10(4): 579–93.

19- Darendeliler MA, Darendeliler A, Sinclair PM. Effects of static magnetic and pulsed electromagnetic fields on bone healing. *Int J Adult Orthodon Orthognath Surg*.1997; 12(1):43–53

20- Brown RK, Pelker RR, Friedlaender GE, Peschel RE, Panjabi MM. Postfracture irradiation effects on the biomechanical and histologic parameters of fracture healing. *J Orthop Res*. 1991; 9(6): 876–82.

21- Widmann RF, Pelker RR, Friedlaender GE, Panjabi MM, Peschel RE. Effects of prefracture irradiation on the biomechanical parameters of fracture healing. *J Orthop Res*. 1993; 11(3): 422–8.

22- Bassett CAL, Pawluck PJ, Pilla AA: Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 1974; 184:575–577.

23- Leisner S, Shahar R, Aizenberg I, Lichovsky D, Levin-Harrus T. The effect of short-duration, high-intensity electromagnetic pulses on fresh ulnar fractures in rats. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2002 Feb;49(1):33–7

24- Marino, A.A., Cullen,J.M., Reichmanis, M. and Becker,R.O. Fracture Healing in Rats Exposed to Extremely Low-Frequency Electric Fields. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1979; 145: 239–244

25- Aydoğan N.H, Atay T, Aslan A, Baydar M.L. No effects of 1800 MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on bone mineral density in rats. *Osteoporos Int*. 2007; 18: 1147–1149.

26- Aydoğan N.H, Atay T, Baydar M.L, Aslan A, Yıldız M. The effect of Electromagnetic Field at 900 and 1800 MHz Frequency on Bone Tissue of Rats. *Joint Dis Rel Surg* 2006; 17(3):160–161.

27- Atay T Aydoğan N.H, Baydar M.L, Yıldız M,Çerci S, Aksoy A. Mobil telefonlarımızı kemerlerimizde taşıyoruz, peki ya sonuçları? *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;supl-III: S–17.

28- Aksoy A. Mobil Telefon Kullanımına Bağlı Oluşan 900–1800 Mhz Radyo Frekans Dalgalarının Meydana Getirdiği Elektromanyetik Alanın Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi. *Tıpta uzmanlık tezi.* 2005. Isparta.

29- J.Behari. Biological Effects and Health Implication of Radiofrequency and Microwave. *INCEMIC–99; 12B.1: 449–452.*

30- Preliminary Opinion on Possible effects of Electromagnetic Fields (EMF) on Human Health. Scientific Committee On Emerging And Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Adopted by the SCENIHR by written procedure on 19 July 2006. European Commission Health & Consumer Protection Directorate- C–7.

31- Pelit A. AC Manyetik Alana Maruz Bırakılan, Deneysel Olarak Oluşturulan, Diyabetli Sıçanların Extensor Digitorum Longus ve Soleus Kasının Biyoelektrik, Biyomekanik, Biyokimyasal Ve Histolojik Özellikleri. *Doktora Tezi.* 2006-Adana.

32- Örnek O. Çakır A. Elektromanyetik alanların biyolojik dokulara etkisi. *S.D.Ü.Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi.* 2001; 5(1): 176–185.

33- Cesur G. 900 MHz Elektromanyetik Alanın Hormonal Sistem Üzerine Etkiler. *Yüksek Lisans Tezi.* 2004 Isparta.

34- Tübitak–Bilten, Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. *Tübitak,* 2001; 1–21.

35- Seyhan N. Elektromanyetik Kirlilik ve Etkileri, Korunma Yöntemleri, WHO Uluslararası Elektromanyetik Alan Projesi, Ulusal ve Uluslararası Politikalar. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi.* 2000; Ekim: 9–16.

36- Yaykaşlı, E.O. Cep Telefonu Radyasyonunun Sıçan (Wistar Albino) Karaciğer Dokusundaki Oksidant/Antioksidant Dengesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi. *Yüksek Lisans Tezi.* 2006 Ankara.

37- Gül E. İyonize Radyasyon Ve Güçlü Manyetik Alan Etkisi Altında Bırakılan Rat Kemik İliği Stem Hücrelerinde Mikroçekirdek Sıklığı. *Yüksek Lisans Tezi.* 2005 Sivas.

38- Sabuncu, H.H. Elektromanyetik Radyasyonlarla Veya Elektromanyetik Alanlarda Çalışanların Sağlık Riskleri. *Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi,* 2000;Temmuz:15–18.

39- Ocaktan M.E. Akdur R. Cep Telefonu Teknolojisi ve Sağlık. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2008; 28: 58–65.

40- Özen Ş. Canlıların Direkt Etkilendiği 27 Mhz–1000 Mhz Frekans Aralığındaki Elektromanyetik(EM) Enerji Kaynaklarının Oluşturduğu EM Enerji Yoğunluk Seviyelerinin Belirlenmesi, Sonuçların İnvitro-İnvivo Araştırmalar Ve Epidemiyolojik Bulgularla Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. 2000 Isparta.

41- Nageswari, K.S. Biological Effects of Microwaves and Mobile Telephony. Proceedings of the International Conference on Non-Ionizing Radiation at UNITEN (ICNIR 2003) Electromagnetic Fields and Our Health 20th – 22nd October 2003. India

42- Martinez-Burdalo M, Martin A, Anguiano M at all, On the safety assessment of human exposure in the proximity of cellular communications base-station antennas at 900, 1800 and 2170 MHz. , Phys Med Biol. 2005 Sep 7;50(17):4125–37.

43- Christ A, Samaras T, Neufeld E, Klingeböck A, Kuster N. SAR distribution in human beings when using body-worn RF transmitters. Radiat Prot. Dosimetry. 2007;124(1): 6–14.

44- Mann K, Wagner P, Brunn G, Hassan F, Hiemke C, Röschke J. Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on the neuroendocrine system. Neuroendocrinology 1998; 67: 139–44.

45- Dasdag S, Ketani MA, Akdağ Z et al. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular function of rats. Urol Res 1999; 27(3): 219–223.

46- Paredi P, Kharitonov SA, Hanazawa T, Barnes PJ. Local vasodilator response to mobile phones Laryngoscope 2001; 111(1): 159–162.

47- Hossmann KA, Hermann DM. Effects of Electromagnetic Radiation of Mobile Phones on the Central Nervous System. Bioelectromagnetics 2003; 24: 49–62.

48- Ferreira AR. Knakievicz T., Pasquali MA., Gelain DP., Dal-Pizzol F., Fernandez CE. Et al. Ultra high frequency–electromagnetic field irradiation during pregnancy leads to an increase in erythrocytes micronuclei incidence in rat offspring. Life Sci.2006;80(1): 43–50.

49- Morimoto S., Takahashi T., Shimizu K., Kanda T., Okaishi K., Okuro M., et al. Electromagnetic fields inhibit endothelin–1 production stimulated by thrombin in endothelial cells. J Int. Med. Res. 2005; 33(5): 545–54.

50- Grigor’ev IuG. The electromagnetic fields of cellular phones and the health of children and of teenagers (the situation requiring to take an urgent easure). RadiatsBiolRadioeco, 2005; 45(4): 442–50.

51- Maes A, Verschave L, Arroyo A, DeWagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics*, 1993;14: 495–501.

52- Braune S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lüching CH. Resting blood pressure increase during exposure to radio-frequency electromagnetic field. *Lancet* 1998;351:1857–8.

53- Meral ve Ark. Meral I., Mert H., Deger Y., Yoruk I., Yetkin A., Keskin S. Effects of 900-MHz electromagnetic field emitted from cellular phone on brain oxidative stress and some vitamin levels of guinea pigs. *Brain Res.* 2007;12;1169: 120–4.

54- Eliyahu ve ark. Eliyahu I, Luria R, Hareuveny R. at all Effects of radiofrequency radiation emitted by cellular telephones on the cognitive functions of humans. *Bioelectromagnetics*. 2006; 27(2): 119–26.

55- İlhan, A. Gurel, A. Armutcu, F. Kamilsi, S. Iraz, M. Akyol, O. Ozen, S. Ginkgo biloba prevents mobile phone-induced oxidative stress in rat brain. *Clin. Chim. Acta*, 2004; 340: 153–162.

56- Yasser M. Moustafa, Randa M. Moustafa, A. Belacy, Soad H. Abou-El-Ela, Fadel M. Ali. Effects of acute exposure to the radiofrequency fields of cellular phones on plasma lipid peroxide and antioxidant activities in human erythrocytes. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2001; 26: 605–8.

57- De Seze R, Peray PF, Miro L. GSM radiocellular telephones do not disturb to secretion of antepituitary hormones in humans. *Bioelectromagnetics*, 1998;19: 271–278.

58- Koyu A, Cesur G, Ozguner F, Akdogan M, Mollaoglu H, Ozen S. Effects of 900 MHz electromagnetic field on TSH and thyroid hormones in rats. *Toxicol Lett.* 2005;157(3):257–62.

59- Koyu A, Cesur G, Özgüner F, Elmas O. Cep telefonlarından yayılan 900 MHz elektromanyetik alanın serum kortizol ve testosteron hormonu üzerine etkisi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2005; 12(1): 52–56.

60- Oktem, F., Ozguner, F., Mollaoglu, H., Koyu, A., Uz, E., Oxidative Damage in the Kidney Induced by 900 MHz-Emitted Mobile Phone: Protection by Melatonin. *Archives of Medical Research*, 2005; 36: 350-355.

61- Ozguner, F., Oktem, F., Ayata, A., Koyu, Yilmaz, H.R., “A novel antioxidant agent caffeic acid phenethyl ester prevents long-term mobile phone exposure-induced renal impairment in rat”, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2005; 277: 73-80.

62- Franke H, Ringelstein EB, Stogbauer F. Electromagnetic fields (GSM 1800) do not alter blood-brain barrier permeability to sucrose in models in vitro with high barrier tightness. *Bioelectromagnetics*. 2005; 26(7): 529–35.

63- Koyu A, Gökalp O, Özgüner F, Cesur G, Mollaoğlu H, Özer MK, Çalışkan S. Subkronik 1800 MHz elektromanyetik alan uygulamasının TSH, T3, T4, kortizol ve testosteron hormon düzeylerine etkileri. *Genel Tıp Dergisi*. 2005; 15(3): 101–105.

64- Santini R, Seigne M, Bonhomme-Faivre L, Bouffet S, Defrasne E, Sage M. Symptoms reported by mobile cellular telephone users. *Pathol Biol (Paris)*. 2001; 49(3): 222–6.

65- Loughran ve ark. Loughran SP, Wood AW, Barton JM, et al. The effect of electromagnetic fields emitted by mobile phones on human sleep. *Neuroreport*. 2005; 16(17): 1973–6.

66- Zamorano M, Torres-Silva H. FDTD chiral brain tissue model for specific absorption rate determination under radiation from mobile phones at 900 and 1800 MHz. *Phys Med Biol*. 2006; 51(7): 1661–72.

67- Aydın B.K. Pentoksifilin kullanımının kırık iyileşmesi üzerine etkisinin ratlarda incelenmesi. *Tıpta uzmanlık tezi*. 2007 İstanbul .

68- Çetinkanat H. Uzun kemiklerin kaynama yokluğu sağaltımında darbeli elektromanyetik alan uygulamaları. *Tıpta uzmanlık tezi*. Eskişehir 2002.

69- Grundnes O, Reikeras O. The importance of hematoma for fracture healing in rats. *Acta Orthop. Scand*. 1992; 64 (3) : 340–342.

70- Buckwalter J. A, Cruess R. L: Healing of the Musculoskeletal Tissues, In *Fractures in Adults*. Ed. Rockwood J. A. 3rd. Ed; 181–203, J. B. Lippincott Co. Philadelphia, 1996.

71- Miller Mark D. Bone. In: Miller M (Ed) *Review of Orthopaedics*. Saunders, Philadelphia. 1996.p:1–22.

72- Schenk RK. Biology of fracture repair. In: Browner BD, Jupiter JB, Levine AM, Trafton PG, eds. *Skeletal Trauma*. 2th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 33–78.

73- Sürel B.Y, Zorer G, Uğurlu S. Kırık iyileşmesi ve periostun önemi. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 1996; 30: 417–422.

74- Yorgancıgil H., Özerdemoğlu R. A., Korkusuz F., Erdoğan N.: Nikotin kırık iyileşmesi üzerindeki etkileri. *Artroplasti artroskopik cerrahi*. 1998; 9(1): 32–35.

75- Akman Ş, Gögüş A, Şener N, Bilgiç B, Aksoy B. Sıçan tibia kırıkları sonrası uygulanan diklofenak-sodyum'un kırık kaynaması üzerine etkileri. *Hacettepe Ortopedi Dergisi*. 2001; 11(2): 55–60.

76- Rogers J. Autogenous Bone Grafting for Fracture of the Patella. *Ann Surg.* 1914; 59(4):483–5.

77- Martin F. Repair By Autogenous Bone Grafting In Fractures of Long Bones. *Ann Surg.* 1919;70(3):305–58.

78- Urist MR. Bone: Formation by autoinduction. *Science.*1965;150:893–9.

79- Urist MR, Strates BS. Bone morphogenetic protein. *J Dent Res.*1971;50:1392-406.

80- Friedenber ZB, Brighton CT. Bioelectric potentials in bone. *J Bone Joint Surg (Am).* 1966; 48(5): 915–23.

81- Fukada E, Yasuda L On piezoelectric effect of bone. *J Physical Soc* 1957; 10: 1158–69.

82- Borgens RB. Endogenous ionic currents traverse intact and damaged bone. *Science*1984; 225: 478–82.

83- Friedenber ZB, Harlow MC, Brighton CT. Healing of nonunion of the medial malleolus by means of direct current: a case report. *J Trauma*, 1971; 11: 883–5.

84- Bassett CA: A conversation with C. Andrew L. Bassett, MD. Pulsed electromagnetic fields, a noninvasive therapeutic modality for fracture nonunion. *Orthop Rev.* 1986; 15: 781-95.

85- Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(6): 940–56.

86- Bassett CA. Fundamental and practical aspects of therapeutic uses of pulsed electromagnetic fields (PEMFs). *Crit Rev Biomed Eng.* 1989;17(5):451–529.

87- Behari, J. Biological effects and health implication of radiofrequency and microwave. This paper appears in: *Electromagnetic Interference and Compatibility '99. Proceedings of the International Conference on, Publication Date: 6-8 Dec. 1999. Page(s): 449- 452*

88- Bassett CA, Valdes MG, Hernandez E. Modification of fracture repair with selected pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg Am.* 1982; 64(6):888–95.

89- Ottani V, De Pasquale V, Govoni P, Castellani PP, Ripani M, Gaudio E, Morocutti M. Augmentation of bone repair by pulsed elf magnetic fields in rats. *Anat Anz.* 1991; 172(2): 143–7.

90- Sarker AB, Nashimuddin AN, Islam KM, Rabbani KS, Rahman M, Mushin AU, Hussain M. Effect of PEMF on fresh fracture-healing in rat tibia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1993; 19(3): 103–12.

91- Grace KL, Revell WJ, Brookes M. The effects of pulsed electromagnetism on

fresh fracture healing: osteochondral repair in the rat femoral groove. *Orthopedics*. 1998; 21(3): 297–302.

92- Giannini S, Silvestre M.Di, Guizzardi S, Govoni P, Scandroglio R, Cadossi R. Histological evaluation of spin fusion after stimulation with pulsed electromagnetic fields (PEMF). *Electricity and magnetism in biology and medicine*. San Francisco Pres, San Francisco 1993;359–362.

93- Diniz P, Shomura K, Soejima K, Ito G. Effects of pulsed electromagnetic field (PEMF) stimulation on bone tissue like formation are dependent on the maturation stages of the osteoblasts. *Bioelectromagnetics*. 2002; 23(5): 398–405.

94- Marino AA, Cullen JM, Reichmanis M, Becker RO. Fracutre healing in rats exposed to extremely low-frequency electric fields. *Clin Orthop Relat Res*. 1979; 145:239–44.

95- Muhsin AU, Islam KM, Ahmed AM, Islam MS, Rabbani KS, Rahman SM, Ahmed S, Hossain M. Effect of pulsed electromagnetic field on healing of experimental nonunion in rat tibiae. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1991;17(1):1–10.

96- Hannay G., Leavesley D.Pearcy M.Timing of pulsed electromagnetic field stimulation does not affect the promotion of bone cell development. *Bioelectromagnetics*. 2005; 26(8): 670–6

97- De Haas WG, Lazarovici MA, Morrison DM. The effect of low frequency magnetic fields on the healing of the osteotomized rabbit radius. *Clin Orthop Related Res* 1979;145: 245–51.

98- Roermund M.P, Romeny H.M.B, Hoekstra A, Schoonderwoert G.C, Brant M.W.C. Bone growth and remodeling after distraction epiphysiolysis of the proximal tibia of the rabbit. *Clinical Orthoepadics and Releated Research*. 1991; 266: 304–311.

99- De Barros Filho TE, Rossi JD, Lage Lde A, Rodrigues CJ, de Oliveira AS, Pinto FC, dos Reis GM, Rodrigues Junior AJ. Effect of electromagnetic fields on osteogenesis: an experimental study on rats. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1992;47(3): 128–30.

100- Guan Z, Long Y, Cai G, Yang B. The research progress of using electromagnetic technology in treatment of bone diseases. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2000; 17(2): 226–30.

101- Shupak NM, Prato FS, Thomas AW. Therapeutic Uses of Pulsed Magnetic-Field Exposure: A Review. *The Radio Science Bulletin*. 2003; 307:9–32.

102- Satter Syed A, Islam MS, Rabbani KS, Talukder MS. Pulsed electromagnetic fields for the treatment of bone fractures. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 1999;25(1): 6-10

103- Spadaro JA, Bergstrom WH. In vivo and in vitro effects of a pulsed electromagnetic field on net calcium flux in rat calvarial bone. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70(6): 496–502.

104- Yıldız M, Çiçek E, Çerci S.S, Çerci C, Oral B and Koyu A. Influence of Electromagnetic Fields and Protective of CAPE on Bone Mineral Density in Rats. *Archives of Medical Research.* 2006; 37: 818–821.

105- Bodamyali T, Bhatt B, Hughes FJ, Winrow VR, Kanczler JM, Simon B, Abbott J, Blake DR, Stevens CR. Pulsed electromagnetic fields simultaneously induce osteogenesis and upregulate transcription of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in rat osteoblasts in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;18; 250(2): 458–61.

106- Glazer PA, Heilman MR, Lotz JC, Bradford DS. Use of electromagnetic fields in a spinal fusion. *Spine* 1997; 20: 2351–56.

107- Ito H, Shirai Y. The efficacy of ununited tibial fracture treatment using pulsing electromagnetic fields: relation to biological activity on nonunion bone ends. *J Nippon Med Sch.* 2001; 68(2): 149–53.

108- Gajsek P, T.J.Walters, W.D.Hurt, J.M.Ziriak, D.A.Nelson, and P.A.Mason, Empirical Validation of SAR Values Predicted by FDTD Modeling, *Bioelectromagnetics.* 2002; 23: 37-48.

109- Gajsek P, J.M. Ziriak, W.D. Hurt, T.J.Walters, and P.A. Mason, Predicted SAR in Sprague-Dawley Rat as a Function of Permittivity Values, *Bioelectromagnetics*, 2001; 22: 384-400.

110- Chou CK, Chan KW, McDougall JA, Guy AW. Development of a rat head exposure system for simulating human exposure to RF fields from handheld wireless telephones. *Bioelectromagnetics.* 1999; Suppl 4: 75–92.

111- An YH, Friedman RJ, Draughn RA. Animal models of bone fracture or osteotomy. In: An YH, Friedman RJ (eds). *Animal Models in Orthopaedic Research.* Boca Raton, FL: CRC Press; 1999:197–217.

112- Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 1991; 9: 383–90.

113- Deibert, M.C, B.R.Mcleod, S.D.Smith and A.R.Liboff. Ion electromagnetic field stimulation of fracture healing in rabbit with fibular osteotomy. *J.Orthoped.Res.*1994; 12: 878-85.

- 114- Şener N., Akman Ş., Göğüş A., Bilgiç B. The effect of calcium sulfate on fracture healing in rat tibial fractures . *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* 2001; 35: 431-437.
- 115- Fleming, A. H. J, Joyner, K. H. Estimates of Absorption of Radiofrequency Radiation by the Embryo and Fetus During Pregnancy. *Health Physics.* 1992; 63(2): 149–159.
- 116- Youbicier-Simo BJ, Boudard F, Cabaner C, Bastide M. Biological effects of continuous exposure of embryos and young chickens to electromagnetic fields emitted by video display units. *Bioelectromagnetics.* 1997; 18(7): 514–23.
- 117- Tuschl Helga, Novak W, Molla-Djafari H. In vitro effects of GSM modulated radiofrequency fields on human immune cells. *Bioelectromagnetics.* 2006; 27(3): 188–96.
- 118- Tandogan I, Ozin B, Bozbas H at all, Effects of mobile telephones on the function of implantable cardioverter defibrillators. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005; 10(4): 409–13.
- 119- Zeni O, Romano M, Perrotta A at all, Evaluation of genotoxic effects in human peripheral blood leukocytes following an acute in vitro exposure to 900 MHz radiofrequency fields. *Bioelectromagnetics.* 2005; 26(4): 258–65
- 120- Lim HB, Cook GG, Barker AT at all Effect of 900 MHz electromagnetic fields on nonthermal induction of heat-shock proteins in human leukocytes. *Radiat Res.* 2005; 163(1): 45–52.
- 121- Imaida K, Kuzutani K, Wang J, Fujiwara O, Ogiso T, Kato K, Shirai T. Lack of promotion of 7, 12–dimethylbenz[a]anthracene–initiated mouse skin carcinogenesis by 1.5 GHz electromagnetic near fields. *Carcinogenesis* 2001; 22(11): 1837–1841.
- 122- Nakamura, H., Matsuzaki, I., Hatta, K., Nobukuni, Y., Kombayashi, Y., Ogino, K., “Nonthermal effects of mobile-phone frequency microwaves on uteroplacental functions in pregnant rats”, *Reproductive Toxicology*, 2003; 17: 321-326.
- 123- Galloni P, Parazzini M, Piscitelli M, Pinto R, Lovisolo GA, Tognola G, Marino C, Ravazzani P. Electromagnetic fields from mobile phones do not affect the inner auditory system of Sprague-Dawley rats. *Radiat Res.* 2005; 164(6): 798–804.
- 124- Hata, K, Yamaguchi, H., Tsurita, G., Watanabe, S., Wake, K., Taki, M., Ueno, S., Nagawa, H., “Short Term Exposure to 1439MHz Pulsed TDMA Fields Does Not Alter Melatonin Synthesis in Rats”. *Bioelectromagnetics*, 2005; 26: 49–53.
- 125- Atay A, Özen J, Oruç S, Dalkız M, Beydemir B, Halaç E, Isnık M. Diş hekimliğinde implant çevresindeki kemik İyileşmesinin hızlandırılmasında Kullanılabilecek elektromanyetik alan Darbe üretici tasarımı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45 (4) : 350 – 354.

126- Wahlström O. Stimulation of fracture healing with electromagnetic fields of extremely low frequency (EMF of ELF). *Clin Orthop Relat Res.* 1984; 186: 293–301.

127- Basset, CA. Pulsating Electromagnetic Fields, A New Method to Modify Cell Behavior in Calcified and Non-calcified Tissues, *Calcif Tissue Int.* 1982; 34: 1-8.

128- Van Leeuwev, G.M, Lagendijk J.J, Van Leersum B.J.Zwamborn A.P.Hornsleth S.N., Kotte A.N. Calculation of change in braintemperatures due to exposure to a mobile phone. *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 2367–2379.

129- Hulse, D. And B.Hyman, *Textbook of Small Animal surgery.* W.B.Saunders Co., 1993. Philadelphia.

130- Penafiel LM, Litovitz T, Krause D, Desta A, Mullins JM. Role of modulation on the effect of mirowaves on ornithine decarboxylase activity in L 929 cells. *Bioelectromagnetics* 1997; 18: 132-141.

131- Kesemenli C, Subaşı M, Kaya H, Sert C, Büyükbayram H, Arslan H, Necmioğlu S. Elektromanyetik alan uygulamasının kallus distraksiyonu üzerine etkisi. 18. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı. 2003: SS–187;406–408.

132- Bonnarens F, Einhorn TA: Production of a standard closed fracture in laboratory animal bone. *J Orthop Res.*1984; 2(1): 97–101.

KABUL VE ONAY SAYFASI

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Uzmanlık Tez Savunma Tarihi : 21/ 10 / 2008

Tez Danışmanı: Yrd. Doç.Dr. Tolga ATAY- SDÜ Tıp Fakültesi

Üye :Prof.Dr. Metin Lütü BAYDAR- SDÜ Tıp Fakültesi

Üye :Prof.Dr.Vecihi KIRDEMİR- SDÜ Tıp Fakültesi

Üye :Doç.Dr.Y.Barbaros BAYKAL-SDÜ Tıp Fakültesi

Üye :Doç.Dr. Mustafa YILDIZ- SDÜ Tıp Fakültesi

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr.Yıldıran SONGÜR
DEKAN