

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**900 VE 1800 MHz MOBİL TELEFONLARIN OLUŞTURDUĞU  
ELEKTROMANYETİK ALANIN TENDON İYİLEŞMESİNE  
ETKİSİ: RATLARDA DENEYSEL ÇALIŞMA**

**DR. CÜNEYT ERMOL**

**ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
YRD. DOÇ. DR. TOLGA ATAY**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi  
tarafından 1286-TU-06 no'lu proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Tez No:**

**2008 ISPARTA**

## 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: 16 / 05/ 2008

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

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

Üye : Prof. Dr. Hüseyin YORGANCIGİL – SDÜ Tıp Fakültesi

Üye : Prof. Dr. Mahmut BÜLBÜL – SDÜ Tıp Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Barbaros BAYKAL – SDÜ Tıp Fakültesi

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

## ÖNSÖZ

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda 2003–2008 yılları arasında gerçekleştirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini, tecrübe ve öngörülerini, anlayış ve sabır içinde benden esirgemeyen, uzman olarak yetişmemde büyük katkılarını gördüğüm değerli hocalarım; başta rektörümüz Prof. Dr. Metin Lütfi BAYDAR'a, Prof. Dr. Vechi 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, Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 1286–TU–06 no'lu proje numarası ile desteklenen uzmanlık tezimin danışmanı Yrd. Doç. Dr. Tolga ATAY'a, histopatolojik inceleme aşamasında desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Nilgün KAPUCUOĞLU'na, birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma, servisimizde görev yapan personel ve hemşirelere teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca motivasyon ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ayrıca teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Cüneyt ERMOL

ISPARTA –2008

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖNSÖZ</b> .....	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>ii</b>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>ix</b>
<b>GRAFİKLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Yük ve Alan Kavramı .....	2
2.2. Elektrik Alan .....	2
2.3. Manyetik Alan.....	3
2.4. Elektromanyetik Alan .....	5
2.5. Elektromanyetik Dalga Yayılımı .....	7
2.5.1. Yansıma (Reflection) .....	7
2.5.2. Kırınım (Diffraction).....	7
2.5.3. Kırılma (Refraction).....	7
2.5.4. Saçılma (Scattering) .....	7
2.6. Elektromanyetik Spektrum.....	8
2.7. Spesifik Absorbsiyon Hızı(SAR).....	10
2.8. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Etkileri .....	12
2.8.1. Hematolojik Sisteme Etkileri .....	15
2.8.2. Klinik kimya ve Metabolizma Üzerine Etkiler .....	15
2.8.3. İmmunolojik Etki .....	15
2.8.4. Nöroendokrin Sisteme Etkileri.....	16
2.8.5. Merkezi Sinir Sistemine Etkisi.....	16
2.8.6. Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi.....	16
2.8.7. Büyüme ve Gelişime Etkileri .....	17
2.8.8. Genetik Etkiler .....	17
2.8.9. Testisler Üzerindeki Etkiler .....	17
2.8.10. Diğer Etkiler.....	17

2.9. Doku Onarımı.....	34
2.9.1. Yenilenme (Rejenerasyon).....	34
2.9.2. Hücre Büyümesinin Kontrolü .....	35
2.9.3. Hücre Büyümesinde Moleküler Olaylar .....	36
2.9.4. Büyüme İnhibisyonu .....	38
2.9.5. Büyüme Faktörleri .....	39
2.9.6. Bağ Dokusu İle Onarım .....	50
2.9.7. Yara İyileşmesinin Tanımı .....	52
2.9.8. Yara İyileşmesinin Mekanizmaları .....	56
2.9.9. Kollajen Yapımı ve Yara Gücü.....	58
2.9.10. Yara İyileşmesini Etkileyen Unsurlar .....	59
2.9.11. Yara İyileşmesinde Kollajenin Yeri.....	61
2.9.12. Yara İyileşmesinde Beslenmenin Etkileri .....	64
2.10. Doku Hasarı Onarımında Fizik Güçlerin Yeri:.....	66
2.10.1. Radyasyonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi .....	66
2.10.2. Elektrik Stimülasyonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi .....	76
2.10.3. Ultrasonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi .....	78
2.11. Tendon İyileşmesinin Evreleri .....	78
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>80</b>
3.1. Deney Hayvanları.....	80
3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	80
3.3. Deneyde Kullanılan Malzemeler.....	81
3.4. Deney Düzeneği .....	81
3.5. Anestezi ve Proflaktik Antibiyotik Uygulanması .....	83
3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması .....	84
3.7. İstatistiksel Değerlendirmeler .....	88
<b>4.BULGULAR:.....</b>	<b>89</b>
4.1. Dev Hücre İnfiltrasyonu.....	92
4.2. Paratenon Vasküler Proliferasyon .....	94
4.3. Tendon Vasküler Proliferasyon.....	95
4.4. İltihabi Hücre İnfiltrasyonu .....	97
4.5. Bağ Dokusu Artışı.....	98

4.6. Hemosiderin Varlığı.....	100
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>102</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>110</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>111</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>112</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>113</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

ATP	Adenozin Trifosfat
BM	Bazal Membran
BEM	Biyoelektromanyetik
CTGF	Bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor)
CW	Continuous wave
DG	Diaçilgliserol
e <sup>-</sup>	Elektron
E	Elektrik Alan Şiddeti
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EHF	Ekstra Yüksek Frekans (Ultra High Frequency)
ELA	Elektrik Alan
EM	Elektromanyetik
EMA	Elektromanyetik Alan
EMC	Elektromanyetik Uyumluluk
EMD	Elektromanyetik Dalga
EMR	Elektromanyetik Radyasyon
F	Frekans
FGF	Fibroblast büyüme faktörleri (Fibroblast growth factors)
GAP	Guanizintrifosfat
GHz	Gigahertz
GTP-az	Guanozin trifosfataz
H <sup>+</sup>	Proton
HF	Yüksek Frekans (High Frequency)
HGH	İnsan Büyüme Hormonu (Human growth hormone)
HRV	Kalp Hızı Değişkenliği
Hz	Hertz
I	Şiddet
IFN	İnterferon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (İnsülin-like growth factor-1)

IL-1	Interlökin 1
IL_2	Interlökin 2
INIRC	International Non-İonising Radiation Committee
IR	Infrared
IRPA	International Radiation Protection Association
KGf	Keratinosit Büyüme Faktörleri (Keratinocyte growth factors)
kg/m <sup>3</sup>	Doku Younluğu Birimi
LDGF	Lökosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Leucocyte derived growth factor)
LF	Düşük Frekans (Low Frequency)
M	Metre
MA	Manyetik Alan
MF	Orta Frekans(Medium Frequency)
mG	Miligauss
Mg	Miligram
MHz	Megahertz
ml	Mililitre
MW	Mikrodalga
NAD	Nikotinamid Adenin Dinukleotid
P1-3 kinaz	inositol 3 kinase
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (Platalet-derived growth factor)
PDWHF	Trombosit Kaynaklı Yara İyileştirme Faktörü
PEMF/PEMA	Pulse Elektromanyetik Alan
PKC	Proteinkinaz C
PSD	Power Spectral Dansimetre
RF	Radyofrekans
S/m	Doku İletkenlik Birimi
SAR	Spesifik Soğrulma Oranı
SHF	Süper Yüksek Frekans (Super High Frequency)
TGF $\alpha$	Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa (Transforming growth factor $\alpha$ )
TGF $\beta$	Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (Transforming growth factor $\beta$ )
TNF $\alpha$	Tümör Nekroz Faktör Alfa



UHF	Ultra Yüksek Frekans (Ultra High Frequency)
V	Hız
V/m	Elektrik Alan Şiddet Birimi
VEBF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VGF	Vaccinia Büyüme Faktörü
VHF	Çok Yüksek Frekans (Very High Frequency)
VLf	Çok Düşük Frekans (Very Low Frequency)
W/kg	SAR Birimi
$\rho$	Doku Yoğunluğu Sembolü
$\lambda$	Dalgaboyu
$\sigma$	İletkenlik Birimi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Elektrik alan vektörleri .....	3
Şekil 2. Sağ el kuralı .....	4
Şekil 3. a-b Manyetik Alanlar .....	4
Şekil 4. Elektromanyetik (Z), Elektrik(E), Manyetik(B) alan dalgaları .....	5
Şekil 5. Dalganın Yayılımı.....	6
Şekil 6.a-b. Elektromanyetik Spektrum .....	8
Şekil 7. SAR Değerinin Hesaplanması .....	10
Şekil 8. (a, b, c): Primer Yara İyileşmesi .....	54
Şekil 9. (a, b, c): Sekonder Yara İyileşmesi.....	55

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Deney Hayvanları .....	80
Resim 2. 0–4 Watt çıkış verebilen (CW=Continuous Wave) RF jeneratörü .....	81
Resim 3. 900 ve 1800 MHz radyofrekans maruz kalma deney düzeneği.....	82
Resim 4. 900 ve 1800 MHz radyofrekans maruz kalma deney düzeneği.....	83
Resim 5. İntraperitoneal anestezi uygulanması .....	83
Resim 6. Midlateral kesi ile tendo calcaneus communis'ların açığa çıkarılması .....	87
Resim 7. a-b. Deney Hayvanında tendo calcaneus communis.....	88
Resim 8. Deneysel hasarlanmış tendonun tamiri .....	88

## TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Elektromanyetik Frekans Aralıkları.....	9
Tablo 2. Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerler.....	12
Tablo 3. Büyüme Faktörleri .....	45
Tablo 4. 900 MHz EMA grubu bulguları.....	89
Tablo 5. 1800 MHz EMA grubu bulguları .....	90
Tablo 6. Kontrol grubu bulguları .....	90
Tablo 7. 900 MHz grubunda dev hücre infiltrasyonun istatistiksel analizi.....	93
Tablo 8. 1800 MHz grubunda dev hücre infiltrasyonun istatistiksel analizi.....	93
Tablo 9. Üç grup arasında dev hücre infiltrasyonun istatistiksel analizi.....	93
Tablo 10. 900 MHz grubunda paratenon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi.....	94
Tablo 11. 1800 MHz grubunda paratenon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi.....	94
Tablo 12. Üç grup arasında paratenon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi....	95
Tablo 13. 900 MHz grubunda tendon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi ....	95
Tablo 14. 1800 MHz grubunda tendon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi ..	96
Tablo 15. Üç grup arasında tendon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi .....	96
Tablo 16. 900 MHz grubunda iltihabi hücre infiltrasyonunu istatistiksel analizi.....	97
Tablo 17. 1800 MHz grubunda iltihabi hücre infiltrasyonunu istatistiksel analizi.....	97
Tablo 18. Üç grup arasında iltihabi hücre infiltrasyonunun istatistiksel analizi.....	98
Tablo 19. 1800 MHz grubunda bağ dokusu artışının istatistiksel analizi.....	99
Tablo 20. 900 MHz grubunda bağ dokusu artışının istatistiksel analizi.....	99
Tablo 21. Üç grup arasında bağ dokusu artışının istatistiksel analizi.....	99
Tablo 22. 1800 MHz grubunda hemosiderin artışının istatistiksel analizi .....	100
Tablo 23. 900 MHz grubunda hemosiderin artışının istatistiksel analizi .....	100
Tablo 24. Üç grup arasında hemosiderin artışının istatistiksel analizi .....	101

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Dipol anten doğrultusunda güç yoğunluğunun ( $W/m^2$ ) mesafeye göre değişimi.....	82
Grafik 2. Üç gruptaki dev hücre ve iltihabi hücre infiltrasyonun karşılaştırılması....	91
Grafik 3. Üç gruptaki tendon ve paratenon vasküler proliferasyonun karşılaştırılması .....	91
Grafik 4. Üç gruptaki bağ dokusu artışı ve hemosiderin artışının karşılaştırılması... 92	
Grafik 5. Dev hücre infiltrasyonunun üç grup arasında değerlendirilmesi.....	92
Grafik 6. Paratenon vasküler proliferasyonun üç grup arasında değerlendirilmesi ...	94
Grafik 7. Tendon vasküler proliferasyonun üç grup arasında değerlendirilmesi.....	95
Grafik 8. İltihabi hücre infiltrasyonunun üç grup arasında değerlendirilmesi.....	97
Grafik 9. Bağ dokusu artışının üç grup arasında değerlendirilmesi.....	98
Grafik 10. Hemosiderin varlığının üç grup arasında değerlendirilmesi.....	100

## 1. GİRİŞ

21.yüzyılda, yaşamakta olduğumuz yerlerde çevre ve gürültü kirliliği gibi sorunların yanına bir de “*elektromanyetik kirlilik*” eklenmiştir. Son yıllarda cep telefonlarındaki artış beraberinde, yeni baz istasyonlarının kurulması ve planlanmasını gündeme getirmektedir.

Elektromanyetik kirlilik; yaşadığımız alanda elektrik akımı taşıyan kablolar, radyo frekans dalgaları yayan radyo ve televizyon vericileri, cep telefonları ve baz istasyonları, yüksek gerilim hatları, trafolar, mikrodalga yayan ev aletleri vb. nin yarattığı elektromanyetik alan (EMA) tarafından oluşturulur.

Özellikle cep telefonlarının yaygınlaşması sonrası EMA'nın insan sağlığı üzerinde etkili olabileceği fikri bir kamuoyu oluşturmaya başlamıştır. Giderek artan ölçüde geniş kitleleri ilgilendiren cep telefonu ve kablosuz telefon kullanımı beraberinde insan sağlığı üzerine etkilerinin araştırılmasını, konuyla ilgili birçok yayın ve araştırmanın yapılmasını gündeme getirmiştir. Bu çalışmalar, zaman zaman düşük frekanslı ve pulse elektromanyetik alan (PEMF) dalgalarının tedavi edici etkisinin varlığını da ortaya koymuştur.

GSM mobil telefonlar 900 ve 1800 MHz radyofrekans (RF) dalgaları yayarlar. RF dalgalarının, insan vücudunda oluşturduğu zararlı etkiler birçok yayında ve çalışmada ortaya konmuştur. Cep telefonlarının etkilerinin bilimsel çalışmaların gündemi olması ve kamuoyunun konuya ilişkin ilgisinin artarak devam etmesi dikkat çekicidir. Benim de daha önce yine deneysel model olarak yaptığım “*Cep Telefonlarından Yayılan 900 MHz ve 1800 MHz elektromanyetik dalgalar, ratların kemik mineral dansitesini etkilememektedir*” konulu araştırmamın *Nisan 2007 5. Osteoporoz ve Osteoartrit Kongresinde “Prof. Dr. Müslüm Yıldırım En İyi Araştırma Ödülü”* nü almaya layık görülmesi; konuyla ilgili daha farklı çalışmalar yapmaya bizleri yönlendirmiştir (270). Buradan yola çıkarak çalışmamızda cep telefonlarından yayılan 900 ve 1800 MHz RF dalgalarının deney hayvanlarında hasarlanmış tendon iyileşmesi üzerine etkisini araştırmayı planladık. Bu amaçla 900 ve 1800 MHz frekanslı manyetik alana maruz bırakılan ratlarda hasarlanmış tendonların iyileşmeleri kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Yük ve Alan Kavramı

Yük, kabaca bir cismin üzerinde birikmiş elektrik yükleri tarafından belirlenen bir niceliktir. Yükü taşıyan parçacıklar elektron ve protondur. Eğer bir cisim yüklü ise bu üzerinde bulunan yük taşıyıcılarının dengesiz dağılımında ya da sayıca birinin diğerinden fazla olmasına bağlıdır. Bilindiği üzere proton artı, elektron eksi yüklü olarak kabul edilir ve fiziksel olaylar bu kabullenmeler doğrultusunda açıklanabilir. Bir cisim artı yüklü demek üzerinde taşıdığı protonları, elektronlardan fazla demektir. Eğer cisim eksi yüklü ise bunun tam tersi geçerlidir. Yükler arası etkileşim yüklerin cinsleri ile ilgilidir. Aynı işaretli yükler birbirini iterken, farklı olanlar birbirini çeker. Yükler arası etkileşimler, yükler arası kuvvetlerin bir sonucudur (2, 10, 21).

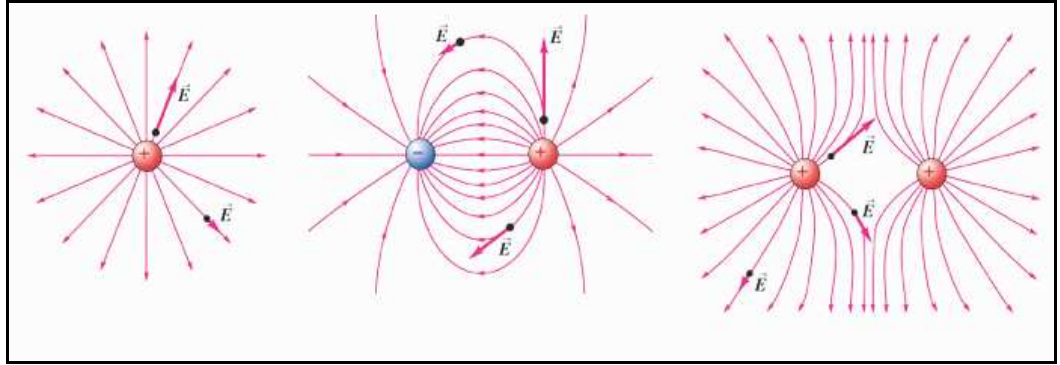
Alan kavramı, yükler tarafından yüklerin etrafında oluşan, yüklerin karakterine göre ve yükten uzaklığa bağlı olarak (ayrıca yüklerin hareketine bağlı olarak) değişen ve yüklerin birbirlerine olan etkilerini ve bu etkilerin yönünü açıklamak için ortaya konmuş bir kavramdır. Bir yük bir başka yüke etki etmek için fiziksel olarak dokunur ya da yükler alanların ortak etkileşimi ile aralarında bir itme veya çekme kuvveti uygularlar. Alan, enerji ve momentum taşıyabilmektedir. Bu özellik alanı madde ve enerji kadar gerçek yapmaktadır. Madde ve enerji arasındaki bağlantı kadar, madde ve alan arasında da bir bağlantıdan söz edilir. Alan etkileri, yüklü parçalardan olan uzaklığın karesi ile ters orantılıdır. Alan kavramlarından en önemlileri elektrik alan, manyetik alan ve bu iki alanın Faraday ve Maxwell tarafından birleştirilmesi ile oluşan elektromanyetik alandır (1, 13, 25, .26).

### 2.2. Elektrik Alan

Elektrik yükü maddenin ana niteliklerinden biridir ve temel parçacıklardan kaynaklanır. Elektronların bir yerden bir yere göçmesi veya birikmesi elektriksel olguların temelini oluşturur. Bu olguda etkili bir diğer parçacık ise pozitif işaretli olan protondur. Maddenin ana niteliklerinden biri elektrik yüküdür. Yüklü parçaların yol açtığı fiziksel olguya elektrik denir. Elektrik akımı, elektrik yüklerinin bir noktadan başka bir noktaya hareket etmesine verilen isimdir (2, 20, 22, 24).

Elektrik alan  $E$  vektörü ile gösterilir.  $E$  bir vektördür ve yönü vardır. Eksi yük için elektrik alan vektörü  $E$  radial (yükten olan doğrusal uzaklık) olarak eksi yüke doğru yönelmiştir. Artı yük içinse durum radial olarak yükten dışarı doğrudur. Bu vektörün anlamı  $R$  kadar uzaklıkta artı birim yük üzerine etki eden kuvvetin büyüklüğü ve yönü ile aynı olmasıdır. Yani  $R$  kadar uzaklığa konan bir artı birim yükün, ne kadar kuvvet, ivme ile nereye doğru hareket edeceğini gösterir. Alan şiddeti uzaklığın karesi ile ters orantılıdır (1, 2, 13, 55, 56).

Elektrik alan vektörü, elektrik alan çizgilerini oluşturur ve çizgilerin nereden nereye gittiğini gösterir. İki zıt kutuplu yük için elektrik alan çizgileri, artıdan çıkıp eksiye son bulur ve birbirlerini kesmezler. Aynı kutuplu yüklerden çıkan çizgiler birbirlerini kesmeyecek şekilde birbirlerini bükerek ve sonsuzda son bulur (şekil: 1) (1, 2, 10).



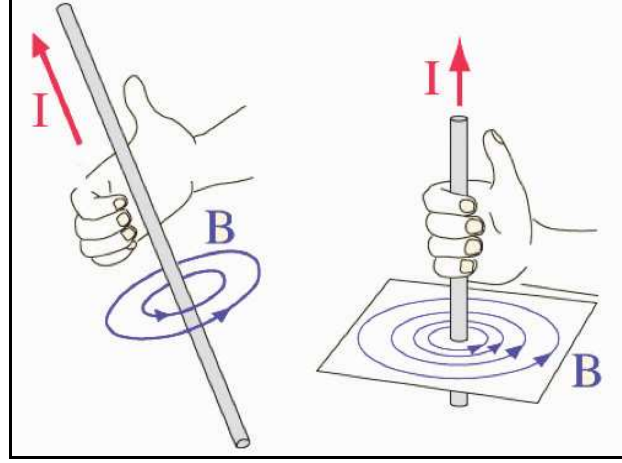
Şekil 1. Elektrik alan vektörleri

### 2.3. Manyetik Alan

Bir gözlemciye göre düzgün doğrusal (ivmesiz) hareket eden yüklerin (parçacıkların) oluşturduğu bir alan olarak karşımıza çıkar. Manyetik alan, elektrik alan gibi vektörel (büyüklüğü ve yönü olan) bir niceliktir. Manyetik alan vektörü  $B$  ile gösterilir ve bu vektörün yönü yüklerin hareket yönüne diktir. Manyetik alan vektörü, elektrik alan vektörünün tersine bir yükte başlayıp diğer yükte sonlanmazlar. Tersine alan çizgileri kendi üzerine kapanan eğriler oluştururlar. Elektrik alan çizgileri gibi birbirlerini kesmezler. Elektrikte hareket eden yükler, artı yüklerdir ve eksi yüklerin tersi yönde aktığı kabul edilir (1, 2, 23, 24).

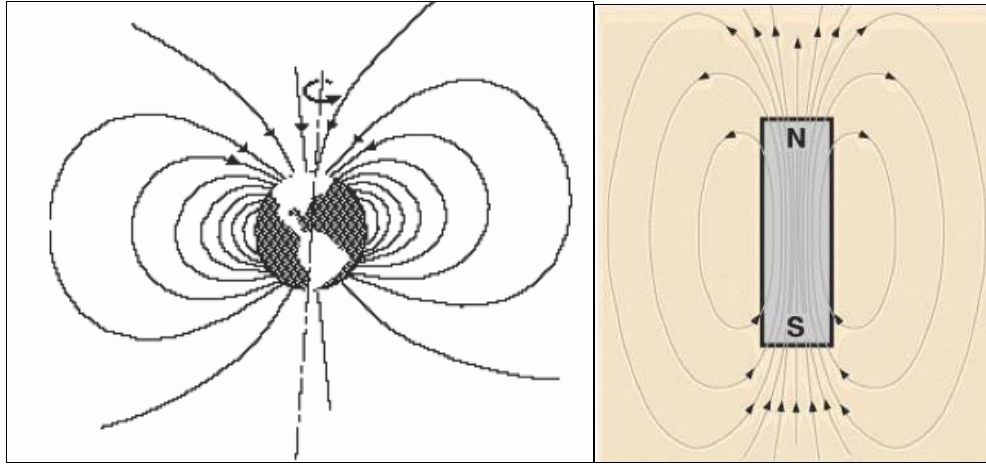
Manyetik alan çizgilerinin sıklığı, akım geçen telden radial uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak azalır (elektrik alan çizgilerinde olduğu gibi). Bilimsel otoritelere

kabul edilen sağ el kuralında, sağ el başparmağını akım yönünde tutup diğer parmaklarımızı akım yönde doladığımızda, manyetik alan vektör yönünü buluruz (şekil: 2) (1, 25).



Şekil 2. Sağ el kuralı

Manyetik alan günlük yaşantımızda her zaman karşımıza çıkmaktadır. Akım geçiren herşey manyetik akım oluşturur. Mikatıslar manyetik alan oluşturur. Hatta dünyanın akışkan olan iç kesimleri de manyetik alan oluşturur (şekil 3.a-b).



Şekil 3-a

Şekil 3-b

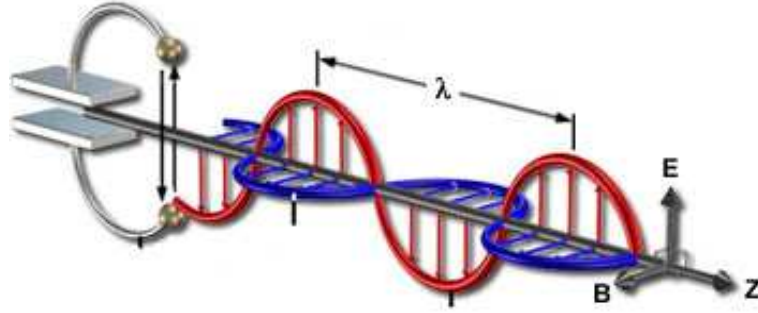
Şekil 3.a-b. Manyetik alanlar

Manyetik alan çizgileri her zaman kapalıdır, ama bazı durumlarda manyetik alan çizgilerini N kutbundan çıkıp, S kutbuna yönelen çizgiler olarakta düşünebiliriz. Bu elektrik alan çizgilerinin bir kutuptan, başka bir kutba yönelmesine benzetilir (1, 55, 56).



## 2.4. Elektromanyetik Alan

Elektrik ve manyetik alanın kökenleri yüklere bağlıdır. Yüklü parçacıklar hareket etmiyorsa orada sadece elektrik alan oluşur. Eğer yüklü parçacıklar hareket ediyorsa elektrik alanla birlikte manyetik alanda oluşur ve etkileri gözlemci tarafından hissedilir. Faraday ve Maxwell, bu olguların yüklerin gözlemciye göre hareketinden kaynaklandığını ve zamana bağlı olarak değişen elektrik alanın bir manyetik alan oluşturabileceğini, aynı şekilde manyetik alanın da elektrik alan oluşturabileceğini bulmuşlar ve formülleştirmişlerdir (Şekil: 4) (1, 2, 13, 20, 23, 24, 25).



Şekil 4. Elektromanyetik (Z), Elektrik(E), Manyetik(B) alan dalgaları

Elektromanyetik alan aslında, elektrik alan ile manyetik alanın birleştirilmiş halidir. Bir elektrik alanından elektrik akımı geçerse manyetik alan oluşur. İkisi biraraya gelince ise elektromanyetik alan oluşur. Elektromanyetik alan; belli bir frekansta salınan ve birbirleri arasında belli mesafede salınan bir dizi dalgadır. Manyetik alan hareketli ve elektrik yüklü zerrecelerin güç etkisinde kaldığı boşluk olup; atomların içindeki elektronların kendi çevreleri ve çekirdek çevrelerinde dönmesi ile oluşur (3, 20, 26).

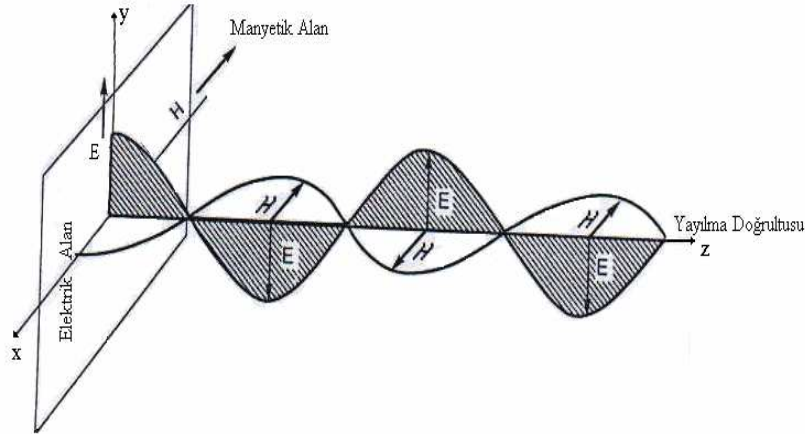
Manyetik alan gözle görülmez ve kolayca hissedilmez ancak sonuçları saptanabilir. Günümüzde hassas cihazlarla manyetik alanın ölçülmesi mümkündür.

Tüm canlı cansız varlık ve maddelerin zayıf veya güçlü bir manyetik alanı vardır. İnsanın da kendi manyetik alanı mevcuttur. Bizler görünür ışığın titreşimi olan  $10^{12}$  Hz'den biraz daha az titreşimli IR (Infrared, Kızılötesi) EM dalga yayıyoruz ve canlılığımız devam ettikçe IR radyasyon yayacağız. Vücudumuz, besinleri yakmakla oluşan ısıyı, vücut sıcaklığını  $37^{\circ}\text{C}$  sabit tutmak için etrafa

vermek zorundadır. Bunu IR radyasyonla yapar. Yani vücudumuzdan ısıyı (yaklaşık % 60'ını) saniyede  $10^{12}$  defa titreşim yapan EM dalgalarla uzaklaştırıyoruz. İnsanlar kendi manyetik alanları yanında bulunduğu ortamdan kaynaklanan manyetik alanın etkisindedir. Bu manyetik alanın dengeleri bozucu etkileri de olabilmektedir (3).

Durgun elektrik yükleri çevresinde bir elektrik alan oluşur. Yük hareketli bir hal alırsa beraberinde manyetik alan oluşur. Dolayısıyla manyetik alan için ona eşlik edecek elektrik alana ihtiyaç vardır. İvmeli hareket eden yükler elektromanyetik dalga oluştururlar. İlişkili olduğu yüklerden ve akımlardan ayrı olarak kendi başına düşünülen EMA, elektrik ve manyetik alanın karşılıklı etkileşimi ile oluşur (25, 55, 56).

EMA, elektromanyetik enerji taşıyan bir dalga hareketi olarak da tanımlanabilir. EM dalgalar uzay boşluğunda ışık hızı ile yayılırlar. EM dalgalar bir doğru boyunca yayılırlar (Şekil: 5).



**Şekil 5. Dalganın Yayılımı**

Elektrik ve manyetik alan vektörleri yayılma doğrultusuna ve birbirlerine diktir. EM dalgalarının bir enerji ve momentumu vardır ve bu dalgalar bütün dalga hareketleri gibi yansıma, kırılma, kırınım ve girişim özellikleri gösteririr.

EM dalgaların saniyede yaptığı salınım sayısı yani kendilerini tekrarlama sıklığına frekans (f) denir ve birimi Hertz (Hz)'dir. Birim yüzeyden geçen ortalama güç ise EM dalga şiddeti olarak adlandırılır. Şiddet (I) ile gösterilir. Dalganın bir salınımda aldığı yola dalga boyu ( $\lambda$ ) denir. Birimi metredir (m).Dalganın ortalama hızı ise ( v ) ile gösterilir (4, 20, 23, 24, 25).

## **2.5. Elektromanyetik Dalga Yayılımı**

Elektromanyetik dalgalar ilerledikleri ortamda engelle karşılaşır ve buna rağmen hareketlerine devam etme eğilimindedirler. EM dalgalar bu engellerle karşılaşınca durum değiştirirler. Bu etkileşimler:

### **2.5.1. Yansıma (Reflection)**

Işık ayna yüzeyinden yansıdığı gibi EM dalgaları da bazı cisimlerden yansır. Yansıma tam olduğu durumda, elektrik alan alıcı noktasında daha güçlü yayın elde edilmesine sebep olur.

### **2.5.2. Kırınım (Diffraction)**

EM dalgaları bir madde ile karşılaşınca kırınıma uğrarlar ve belli çepherlerde güç kaybederler.

### **2.5.3. Kırılma (Refraction)**

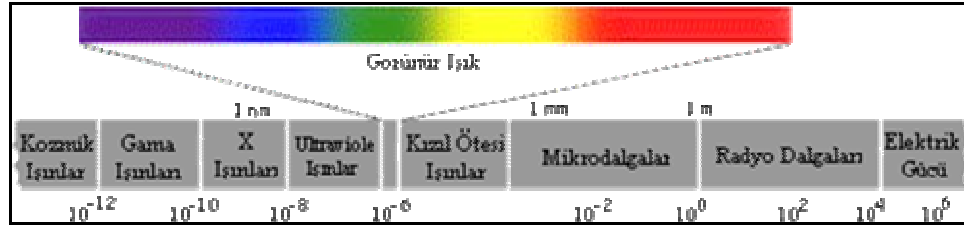
EM dalgaları havanın yoğunluğuna bağlı olarak ilerleme yönünde yüzeye paralel olma eğilimindedir. Çok yoğun ortamdan az yoğun ortama giren dalga ilerleme doğrultusundan uzaklaşır. Eğilme yüzeye tam paralel olduğunda dalga artık yatay polarize olmuştur. Düşük frekanslarda bu eğilme daha az olduğundan daha çok yol alabilir.

### **2.5.4. Saçılma (Scattering)**

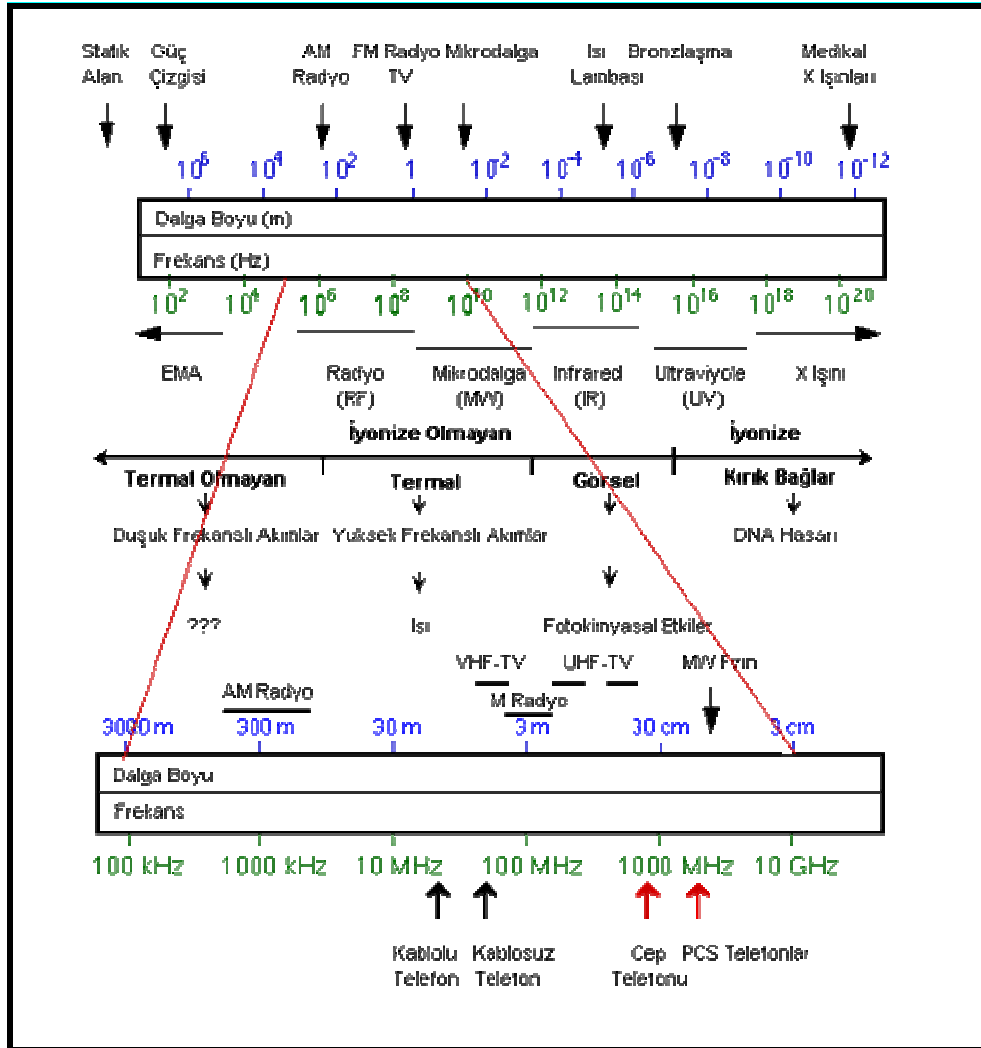
Bir alıcıya vericiden doğrudan gelen bileşen ile birlikte yansıma ve kırılma yolu ile gelen bileşenlerde gelir. Saçılma ise belli bir vericiden gelen sinyalin çeşitli cisim ve yüzeylerden rastgele dağılmasıdır. Ortamda çok sayıda ve rastgele konumlarda cisim ve yüzeylerden saçılan sinyaller ortama yayınlandığında ortamda karmaşık bir yapı oluşur. Bu durumda vericiden çıkan sinyal ile alıcıya ulaşan sinyal şiddeti arasında bu etkiden dolayı farklılıklar oluşur. Alınan sinyal yansıma, kırınım ve saçılma etkilerinden dolayı daha zayıf veya güçlü hal alabilir (4, 24, 25, 26, 55, 56).

## 2.6. Elektromanyetik Spektrum

EM dalgalar frekanslarına göre özel adlarla anılan gruplara ayrılırlar. Buna elektromanyetik spektrum denir (Şekil 6.a-b). Bu gruplar içinde frekans sınırları kesin bir biçimde belirlenmiş değildir. Bu grupların dalga boyları da farklılık gösterir (Tablo 1).



Şekil: 6-a



Şekil 6-b

Şekil 6.a-b. Elektromanyetik Spektrum

**Tablo 1. Elektromanyetik Frekans Aralıkları**

Frekans Aralığı	Dalga Boyu	Kısaltma	Açıklama
3 – 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)

Işınım (radyasyon), enerjinin bir ortamda dalga ve tanecik olarak yayılmasıdır. EM radyasyon ise EM dalganın herhangi bir ortamda yayılmasıdır. Haberleşmede kullanılan dalgalar genelde enine dalgalar şeklindedir. Dalga boyu son derece küçüldüğünde elektromanyetik radyasyon (EMR) madde ile karşılaştığında dalga olmaktan çok bir enerji kümesi gibi davranır. Bu enerji kümelerine “*kuantum*” ya da “*foton*” denir. Bu tipteki EMR’lar X ve gamma ışınlarıdır. Enerjileri çok yükselen bu ışınlar maddelere çarpınca onları iyonlaştırarak, molekül yapılarını yani yaşamsal fonksiyonlarını bozar. Bu nedenle bu ışınlar “*İyonlaştırıcı Elektromanyetik Radyasyon*” olarak adlandırılır. Bir diğer EMR grubu ise “*İyonlaştırmayan Elektromanyetik Radyasyon*” grubudur.

Bunlar az enerjiliden, yüksek enerjiliye doğru radyo dalgaları, mikrodalgalar, infrared radyasyon, görünür ışınlar, laser ışınları ve ultraviole ışınları olarak sıralanırlar. Mobil iletişim sistemlerinin neden oldukları ışınım, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon bölgesi içinde yer almaktadır (1, 2, 19, 20, 22, 25).

Dalga boyu olarak, insan vücut kalınlığı içine düşen mikrodalgalar ve altındaki ışınların (infrared radyasyon, görünür ışınlar, laser ışınları, ultraviole ışınlar) insan vücuduna verdiği zararlar yapılan araştırmalar ile kanıtlanmıştır. Mikrodalgaların pişirme özelliği, infrared ışınların göz merceğine, görünür ışınların göz dibine olan etkisi artık kesin olarak bilinmektedir.

İnsan vücudu yüksek frekans alanlarına duyarlıdır. Vücut tarafından soğrulan enerji ısıya dönüşür. Yüksek frekans alan tüm vücut veya belli bir bölgede ısı oluşur.

Isı içerde oluştuğu için ısı algılayıcı olan deri tarafından algınmaz. Bu yüzden vücut sıcaklığı kontrol sistemi etkilenir. Bu etki frekansa bağlıdır. Bu zararlı etkileri azaltmak için EMR'nun belirli bir değerde olması için standartlar getirilmiştir. EMR canlıya ulaştığında bu canlı tarafından soğurulmaktadır (3, 4, 5, 6, 7).

### 2.7. Spesifik Absorbsiyon Hızı(SAR)

SAR (Specific Absorbsion Rate) yani özgül soğurma hızı, EM dalgalarının vücut tarafından soğrulma hızıdır. Birimi W/kg'dır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar insan vücudunun 1°C sıcaklık artışını düzenleyemediğini ve bazı sorunlar yarattığını göstermiştir. İnsan vücudunda 1°C sıcaklık artışı için bir kilogram doku başına 4 W güç soğrulması gerekmektedir. İnsanların genel yaşam alanlarında bu değer 50'de biri olan 0.08 W/kg sınır değer olarak kabul edilmektedir (11, 17, 18).

Özgül soğrulma hızının doğrudan ölçülmesi hemen hemen imkânsızdır. Bu yüzden sınır değer belirlenmesinde kolay ölçülebilen ve/veya gözlemlenebilen parametreler kullanılır. Bu parametreler elektrik alan şiddeti, manyetik alan şiddeti ve güç yoğunluğudur. Bir noktadaki EM enerji miktarı, kaynağından olan uzaklığa, kaynağın çıkış gücüne ve yayılım ortamına bağlıdır (20, 23, 24).

Dokularda soğrulamaya neden olan parametre dokunun iletkenliğidir ve  $\sigma$  [S/m] sembolü ile gösterilir. Elektrik alan şiddeti E [V/m] olan bir ortamda iletkenliği  $\sigma$ , yoğunluğu  $\rho$  [kg/m<sup>3</sup>] olan ve V hacmine sahip dokuda yutulan SAR değeri aşağıdaki gibi hesaplanır (şekil: 7) (55, 56).

$$SAR = \iiint_V \frac{\sigma E^2}{\rho} dV \quad [\text{W/kg}]$$

Şekil 7. SAR Değerinin Hesaplanması

Görüldüğü gibi, SAR değerinin bulunması için dokunun içindeki elektrik alan şiddetinin ölçülmesi gerekir. Oysa canlılarda bu ancak tıbbi deneklerle yapılmaktadır. Bu nedenle SAR ölçülmesi ya insanın EM özelliklerine yakın tuzlu su ya da değişik kimyasal jellerden yapılmış robotlar üzerinde yapılır, ya da bu amaçla güçlü sayısal teknikler kullanılarak bilgisayar simülasyonlarından yararlanır. Gündelik yaşantımızda sık karşılaştığımız düşen bir yıldırımın elektronik cihazlarını çalışamaz duruma getirebilmesi, evdeki ya da ofisteki bilgisayarın FM dalga radyo

yayınlarını bozması, elektrik süpürgesinin TV'lerde karlanmaya neden olması, floresan lambalar yandığında bilgisayar ekranının kırışması, havaalanı radarlarının dizüstü bilgisayardan etkilenmesi, cep telefonları ya da bilgisayarların araçların ABS fren sistemini kilitlemesi, benzeri olaylar elektromanyetik (EM) etkileşim ve girişim olaylarından sadece bir kaçıdır. İlgili disiplin Elektromanyetik Uyumluluk(EMC) (Electromagnetic Compatibility) olarak adlandırılır. Bir EMC probleminde üç unsur EM girişim kaynağı, girişimden etkilenen madde ve kaynak ile madde arasındaki girişim yoludur. Özel durumda madde canlı ise EM etkileşim kaynak ile canlı doku arasında gerçekleşir. Bu etkileşim ile ilgilenen dala da Biyoelektromanyetik (BEM) adı verilmiştir. EMC mühendisliğinin asıl amacı bu üç unsurdan en az birini ortadan kaldırmak ya da etkilerini aza indirmek iken, BEM mühendisliğinin amacı EM enerjinin canlı dokularda oluşturduğu hasarları inceleyip en aza indirmektir (4, 5, 6, 7, 9, 2).

İnsan sağlığı ile ilgili EM ait limitleri belirleyen uluslararası kuruluşlardan önemli ikisi International Non-İonising Radiation Committee(INIRC) ve International Radiation Protection Association (IRPA)'dır. Bu kuruluşların belirlediği iki tip limit vardır. Temel limitler ve türetilmiş limitler (5, 6). Temel limit olarak "ortalama insanda vücut sıcaklığını 1 derece arttıracak EM enerji soğurulmasının zararlı olduğu" düşüncesinden yola çıkılmıştır (13, 14, 30).

Bunun sonucu ortalama kan dolaşımında 4 W/kg değeri bulunmuştur. Yani, kilogram başına dokuların yutabileceği en yüksek güç 4 W'dır. İş yerleri için 10 kat, genel ve meskun yerler için 50 kat güvenlik payları alınarak temel limitler olarak belirlenmişlerdir. Bunun için SAR kavramı kullanılmaktadır. Yani bu limitler sadece dokularda tutulan ve ısıya dönüşen güç ile ilgilidir. Fizyolojik, kimyasal, biyolojik hatta psikolojik etkileri göz önüne almamaktadır. Temel limitlerden yola çıkarak türetilen limitler ise frekansa göre ortamdaki en yüksek alan şiddetini belirlemektedir (13, 14).

BEM limitleri tartışmalıdır. Yukarıda belirtildiği gibi sadece dokulardaki ısı etkileri göz önüne alınır. Aslında ısı etkilerinden yani SAR değerinden başka bir parametreyi belirlemekte mümkün değildir. INIRC ve IRPA uluslararası kuruluşları ise ısı etkisi cinsinden limitlerin ölçümünün yeterli olacağını belirtmişlerdir (13, 14).

Ortalama 2 W çıkış gücüne sahip 900 MHz’de çalışan bir cep telefonundan 2,2 cm uzaklıkta 400 V/m şiddetinde elektrik alan şiddeti ölçülmüştür. Bu değer 1800 MHz’e 1 W çıkış gücü ile 200 V/m’dir.

Kontrollü ve kontrolsüz etkilenme için sınır değerler belirlenirken mesleği gereği elektromanyetik enerjinin etkisinde kalanların konu ile ilgili olarak bilgilendirilmiş ve gerekli önlemleri almış olabilecekleri varsayımı yapılmış ve genel yaşam alanlarında insanların kendi bilgi ve kontrolleri dışındaki etkilenmeleri düşünülerek kontrolsüz alanlar için sınır değerlere ek olarak 5 kat koruma faktörü eklenmiştir. GSM 900 ve DCS1800 sistemleri için sınır değerler Tablo 2’de verilmiştir (9, 33, 66, 103, 105).

**Tablo 2. Türkiye’de kontrolsüz etkilenme için sınır değerler**

Frekans	900 MHz		1800 MHz	
	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplam sınır Değeri	Tek bir cihaz için sınır değer	Ortamın toplamı sınır değeri
Elektrik Alan Şiddeti	10, 23 V/m	41, 25 V/m	14, 47 V/m	58, 34 V/m
Manyetik Alan Şiddeti	0, 027 A/m	0, 111 A/m	0, 038 A/m	0, 157 A/m
Güç Yoğunluğu	0, 28 W/m <sup>2</sup>	4, 5 W/m <sup>2</sup>	0, 56 W/m <sup>2</sup>	9, 0 W/m <sup>2</sup>

## 2.8. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Etkileri

Biyolojik etki ile yan etki arasındaki farkı anlamak önemlidir. Biyolojik etki, sistemde EMD’ye maruziyet sonucunda ölçülebilir ya da dikkate değer fiziksel değişiklikler olduğunda ortaya çıkar. Yan etki ise biyolojik etkinin vücudun tolere etme sınırlarının dışına çıktığında oluşur ve sonuçta zararlı etkilere yol açar.

EMA’nın iki tür etkisi vardır. Birinci kısım; Kısa zamanda hissedilen etkiler diyebileceğimiz baş ağrıları, göz yanmaları, yorgunluk, halsizlik ve baş dönmeleri gibi şikâyetlerdir (32). Ayrıca gece uykusuzlukları, gündüz uykulu dolaşım, küskünlük ve sürekli rahatsızlık nedeniyle topluma katılmamak gibi neticeler de literatürde rapor edilmiştir (71, 72, 73, 82). Diğer bir etki ise; Moleküler ve kimyasal bağlara, hücre yapısına, vücut koruma sistemine yaptığı ve uzun sürede ortaya çıkabilen etkilerdir (33, 66, 103, 105).



Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalardan yorumlar yapılmaktadır. Kanseri artırıcı etkisi mevcuttur (42, 64, 68, 76, 88, 90). Etkilerinin oluşması EMA'nın frekansına, şiddetine, vücut ölçülerine, vücudun elektriksel özelliklerine, EMA'nın mesafesine ve en önemlisi etki süresine bağlıdır. Zayıf manyetik alanın insan sağlığına zararlı olup olmadığı hala tartışılmaktadır. Bu zayıf alanların hemen gözle görülebilecek bir zararları yoktur.

Fakat hayvan hücresi üzerinde yapılan deneylerde zayıf manyetik alanın hormon ve enzim seviyesini değiştirmek, dokulardaki kimyasalların hareketini engelleme gibi biyolojik etkenlere sebep olduğu kararına varılmıştır (4, 5, 6, 7, 9).

RF dalgalarının oluşturduğu biyolojik etkilerin canlı organizma üstünde güvenilir bir sınırdan kalması için, insan hücre ve dokularını temsil eden matematiksel modeller ile çalışmalar yapılmaktadır. RF dalgalarının bilinen potansiyel biyolojik etkileri şu başlıklarda toplanabilir (4, 5, 6, 7, 9).

- Tek bir hücre veya hücre sistemlerine etkiler;
- Moleküler etkiler;
- Hücre içi sistemler üzerine etkiler;
- Genetik düzen ve gelişme üzerine etkiler;
- Genetik ve mutajenik etkiler;
- Teratolojik etkiler;
- Büyüme ve gelişme etkileri;
- Gelişmiş organ, doku veya hücre sistemleri üzerine etkiler;
- Testisler üzerine etkiler;
- Kardiyak fonksiyona etkiler;
- Sinir sistemi ve davranış nöroendokrinolojik tepkiler üzerine etkiler;
- Hematolojik etkiler;
- İmmünolojik etkiler; metabolizma ve düzenleme sistemleri üzerine etkiler;

Son yıllarda büyük çapta araştırmalar yapılmasına neden olan bir etki ise insan

yapımlı kuvvetli manyetik alan kaynağından doğan hastalıklardır. Yapılan araştırmalara göre yüksek gerilim hatlarının çocuklarda lösemi ya da beyin kanseri yaptığı bilinen bir gerçektir (31, 34, 85, 87, 89, 96).

1988'de ve 1991'de yine ABD'de, 1992'de İsveç ve Meksika'da ve 1993'de Danimarka'da yapılan araştırmalar çocuklarda görülen kanserlerle ve özellikle de lösemiyle iletişim hatlarına yakın yaşama arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (85, 89).

Cep telefonu zararları üzerinde de birçok araştırma yapılmaktadır. Kandaki zararlı proteinlerin ve toksinlerin beyne girmesini engelleyen savunma mekanizmasını devre dışı bırakmaya (45, 65, 75), yorgunluk, baş ağrısı, deride yanma hissi ortaya çıkarmaya, yüksek tansiyon oluşmasına, baş ağrıları, baş dönmesi ve dikkatin dağılmasına sebep olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (4, 5, 7, 9, 27, 30). Cep telefonu Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz (MS) gibi sinir hastalıklarının oluşma riskini arttırmaktadır (91).

Kulaklık–mikrofon seti kullananların %80'inde bu tip sorunların olmadığı gözlenmiştir. Bu tip elektromanyetik alanların genelde iki etkisinden bahsedilir. Birisi ısı etkisidir. Çünkü yaydığı enerji, insan vücudundan geçerken bir miktar emilir, tutulur ve içerde bir ısı birikimi oluşur. Bu ısı istenmeyen sonuçlara sebep olabilir. İkincinin etkisi ise canlı organizma içindeki birbirine bağlanmış olan molekülleri, atomları etkiler ve bozar (50, 58, 59, 60, 61, 63, 64). Organizma kendini tamir eder, düzeltir. Ama bir an kontrolden çıkabilir. Kontrolden çıktığında ise basit bir iki hücrenin ölümüne veya kanser gibi ölümcül bir hastalığa neden olabileceğinden şüphelenilmektedir (42, 64, 68, 76, 88, 90).

Birkaç araştırmada ortalama değerden yüksek manyetik alanın bulunduğu bölgede uzun süre kalan hamile kadınların zor doğum yaptıkları gözlenmiştir. RF'lı EM dalgaların dokular üzerinde iki temel etkisi olan termal etki ve termal olmayan ya da diğer adıyla kimyasal etki bundan sorumlu tutulmaktadır. 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 (78, 79, 83).

Yapılan çalışmalarda düşük şiddette EM alanlara maruz kalmanın; biyomoleküllerin (DNA, RNA ve protein) sentezi, hücre bölünmesi (50, 53, 58, 59, 60, 61, 63, 64), kanser oluşumu (42, 64, 68, 76, 88, 90), hücre yüzeyine ait özellikler, membrandan kalsiyum giriş-çıkışı ve bağlanması üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (57). Biyokimyasal ve fizyolojik olarak yine hücre ve dokularda, hormonların etkilendiği, doku ve hücrelerin hormonal cevabının değiştiği, karbonhidrat, nükleik asit ve protein metabolizmasının değiştiği, yapısal değişiklikler gözlendiği, farklı antijenlere karşı immün cevabın etkilendiği gözlenmiştir (45, 46, 52, 65, 75).

Radyo Dalgaları (RF:  $10^4$ –109 Hz) ve Mikro Dalgalara (MW:  $10^8$ –1012 Hz) maruz bırakılan deney hayvanlarında (kobay, fare, tavşan, kedi, sıçan) gözlenen etkiler aşağıda verilmiştir. 0,45 GHz – 1, 9 GHz aralığında yapılan çalışmalar cep telefonu etkilerini yansıtmaktadır.

### **2.8.1. Hematolojik Sisteme Etkileri**

24 GHz (günde 180 dak/ 1 gün)'de hematokrit düzeyinde artma, lökosit hücrelerinde azalma saptanmıştır. 0,425 GHz (günde 240 dak/ 47 gün)'de lenfosit düzeyinde artma saptanmıştır (28, 38, 43, 48, 54, 74).

### **2.8.2. Klinik kimya ve Metabolizma Üzerine Etkiler**

0.591 GHz (günde 0,5 dak/ 1 gün)'de nikotinamid adenin dinucleotid (NAD) artar iken ATP azalır (57). 2,45 GHz (günde 120 dak/ 1 gün)'de serum glikoz ve ürikasit artar. 1,6 GHz (günde 10 dak/ 1 gün)'e maruziyette ise beyin demir ve magnezyumu artar. Metabolik hız 2,45 GHz (günde 30 dak/ 1 gün)'e maruziyette azalır. Eritrosit (elektroforez) mobilitesi 1 GHz (günde 4, 8, 15, 30 dak/ 1 gün)'e maruziyette artar. 2,45 GHz (günde 60, 120, 180, 240 dak/ 1 gün)'de eritrositlerden K<sup>+</sup> çıkışı ve Na<sup>+</sup> girişi artar. Na<sup>+</sup> pasif transportu da 2,45 GHz (günde 60 dak/ 1 gün)'e maruziyette artar (28, 38, 43, 48, 54, 74).

### **2.8.3. İmmunolojik Etki**

3.1 GHz (günde 120 dak/ 6 gün)'de eritrositlerde ve lenfoblastlarda artma, 0.026 GHz (günde 15 dak/ 1gün) T ve B Lenfositlerde ve blastogenesisde artma saptanmıştır (45, 46, 52, 65, 75).

#### 2.8.4. Nöroendokrin Sisteme Etkileri

3 GHz (günde 180 dak/ 48 gün)'de tiroid hormon düzeyi artar ve TSH düşer. 2,45 GHz (günde 240–480 dak/ 1 gün) maruziyette serum tiroksin düzeyi düşer. Lüteinizan hormon(LH) düzeyi 2.86 GHz (günde 360 dak/ 36 gün)'e maruziyette artar (78, 79, 83). Adrenal bezin ağırlığı ise 2,45 GHz (günde 5 dak/ 6 gün)'e maruziyette artar (77).

#### 2.8.5. Merkezi Sinir Sistemine Etkisi

1,6 GHz (günde 10 dak/ 1gün)'de hipotalamusta norepinefrin ve dopamin düzeyinde azalma, 1,7 GHz (22 gün)'de hipotalamusta nöron büyümesi, 2,45 GHz (günde 1260 dak/ 5 gün)'de Purkinje hücrelerinde azalma, 2,45 GHz (günde 2,5–7 dak/ 1gün)'de beyin hücreleri sıcaklığında artma (15, 16, 8, 29, 36), EEG frekanslarında değişim (73) gözlenmiştir. 1,3GHz (günde 20 dak/ 1gün)'de BBB (kan–beyin bariyeri) geçirgenliğinde artma gözlenmiştir. 2,45 GHz (günde 120 dak/ 1gün)'de beyinde peroksidaz düzeyinde artma gözlenmiştir. 3 GHz (günde 180 dak/ 90 gün)'de myelin dejenarasyonu ve glial hücre proliferasyonunda artma gözlenmiştir (44, 66, 67, 69, 100).

#### 2.8.6. Kardiyak Fonksiyonlara Etkisi

0,96 GHz (günde 60 dak/ 1 gün)'de kalp hızı azalır. 0,96 GHz (günde 5–10 dak/1 gün)'de bradikardi oluşur. 2,4 GHz (günde 60 dak/1 gün)'de taşikardi oluşur. 2,4 GHz (günde 20 dak/1 gün)'de sırtın maruziyetinde ise solunum hızında artma olur. 2,4 GHz(günde 20 dak/ 10 gün)' in daha uzun süreli maruziyetinde ise nabızda artma, EKG'de T dalga yüksekliği ve QT kısalması gözlenir (12, 35, 102, 104, 106, 107, 109, 110, 111, 112, 113).Sempatik ve vagal sinir sistemin non–invaziv göstergesi olan kalp hızı değişkenliği (HRV) kullanılarak çalışma yapılmıştır.

Bir maruziyet çalışmasında, HRV'de düşük frekans bandındaki kardiyovasküler cevaptaki sempatik sinir sistemi etkisi, yüksek ve düşük şiddetli 50 veya 60 Hz EMA'ya gece maruz kalınmasıyla azalmıştır, tuhaf olarak sağlıklı kadınlar benzer yüksek yoğunlukta alanlara maruz kaldığında HRV etkilenmemiştir (111, 112). Bu sonuçlar EMA'nın kardiyovasküler cevaptaki sempatik sinir sistemi aktivitesini etkileyebileceğini ileri sürmektedir. Son yapılan bir başka çalışmada 1

günlük EMA maruziyeti kalp hızında yavaşlama ve EKG’de bazı değişikliklere neden olmuşken 5 günlük EMA maruziyetinde hiçbir değişikliğe rastlanılmamıştır (113). Bu çalışmalara rağmen, deneklerin EMA alan maruziyeti altındayken kalp aktivitesinde nasıl bir etkilenme olduğu konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur. Elektrikli lokomotif sürücülerinde koroner kalp hastalığı riskinin arttığını rapor etmiştir.

Bazı çalışmalar EMA’nın kalp hızını artırıcı etkisini göstermişken bazı çalışmalar EMA’nın elektrik işçilerinde ve sıçanlarda kalp hızı yavaşlamasına neden olduğunu rapor etmiştir (102, 103, 104, 105). Bununla beraber diğer çalışmalarda anlamlı fizyolojik değişiklik bulunmamıştır (106, 107). Yine bazı çalışmalar ortaya koymuştur ki, EMA maruziyeti sonucu nörovejetatif düzensizlikler oluşur (95, 107, 108). Hem kan basıncı regülasyonunda (hipotansiyon veya hipertansiyon) hemde kardiyak ritimde (bradikardi veya taşikardi) düzensizlikler görülür (109, 110).

#### **2.8.7. Büyüme ve Gelişime Etkileri**

Doğum sonrası ölüm 2,45GHz (günde10dak/1gün)’e maruziyette artarken; vücut ve beyin ağırlığı 2,45 GHz (günde 300 dak/ 16 gün)’e maruziyette azalır.

#### **2.8.8. Genetik Etkiler**

Testis DNA’sinin termal denatürasyon profilinde değişim ise 1,7 GHz (günde 80 dak/ 1gün)’e maruziyetinde görülür. 1,6 GHz (günde 100 dak/ 1 gün)’e maruziyette interstisyel hücrelerde değişim oluşur (62, 93). 0.019 GHz (günde 30 dak/ 1 gün)’de akciğer hücrelerinde kromozom aberasyonu, 9,4 GHz (günde 60 dak/ 10 gün)’de sperm hücrelerinde kromozom translokasyonu görülür. 9,4 GHz (günde 0,03 dak/ 1 gün)’de mutasyonlarda artış gözlenir (50, 58, 59, 60, 61, 63).

#### **2.8.9. Testisler Üzerindeki Etkiler**

Testiküler dejenerasyon 9,27 GHz (günde 4.5 dak/ 295 gün)’e maruziyette, testiküler lezyon ise 10 GHz (günde 5 dak/ 1 gün)’e maruziyette gerçekleşir (62, 93).

#### **2.8.10. Diğer Etkiler**

İn vivo çalışmalar, artmış tümör insidansı, üreme üzerine etki, nöral davranış değişiklikleri olduğu konusunda fikir birliğindedir (80, 81, 82, 83). Günlük yaşamda

maruz kalınan alanların beyin tümörlerini, özellikle erkeklerde lösemi ve akut myeloid lösemiye artırdığı gözlenmiştir. 2 mG (miliGaus) gibi çok küçük manyetik alanlar lösemi, lenfoma ve yumuşak doku sarkomlarını daha fazla olmak üzere tüm kanser türlerini 1,4 katı artırmaktadır (42, 64, 68, 76, 88, 90).

İngiltere, İsveç ve ABD; EM alanların akut myeloid lösemi riskini artırdığını rapor etmişlerdir. 1979'da ABD'de çocukluk kanserleri ve yüksek gerilim hatları ilişkisi 18 yaşında 344 çocukta araştırılmış ve hatta yakınlık arttıkça çocuklarda lösemnin önemli ölçüde artış gösterdiği bildirilmiştir. Evleri hat yakınında bulunan yetişkinler için de lösemnin 2 kat arttığı gözlenmiştir (85, 89).

1982 yılında İsveç'te 200 KV'luk Yüksek Gerilim Hattı'nın 150 m yakınındaki evlerde çocukluk kanserleri insidansının 2 katı arttığı rapor edilmiştir. (yerde oluşturduğu manyetik alan 0,1 G–0,5 G). Elektrik hatlarında çalışanların beyin kanserine yakalanma oranı 7 kat fazla bulunmuştur.

1996 yılında yüksek gerilim hatları yakınında yaşayan çocuklarda lösemi görülme riskinin diğerlerine göre 1,5 katı fazla olduğu Amerikan Bilimler Akademisi tarafından kabul edilmiştir (3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 17, 18, 33, 66, 103, 105).

Dasdag ve arkadaşları tarafından ratlarla yapılan epidemiyolojik çalışmalar kanser insidansı ve elektromanyetik alanlar arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu ve bu ilişkinin de elektromanyetik alanlar ve tümör başlatıcıları arasındaki sinerjik etkileşimden kaynaklandığını göstermiştir (65).

Penafiel ve arkadaşları tarafından mürin hücrelerinde yapılan bir çalışmada 835 MHz mikrodalgaların ornitin dekarboksilaz aktivitesini artırdığı belirtilmiştir (58).

Bazı araştırmacılar manyetik alanın embriyogenezis ve teratogenezis oluşumunda, merkezi sinir sisteminin fonksiyonlarının, immünolojik sistemlerin bozulmasında, hücre sel büyüme ve farklılaşma, özellikle kanserleşmede rol oynayabileceğini ifade etmektedirler (63).

İnsan tam kan örnekleri 7,7 GHz frekansındaki mikrodalga radyasyonuna maruz bırakıldığında oluşan kromozomal hatalar (asentrik fragmentler ve disentrik kromozomlar) ve mikronükleus insidansı arasında bir korelasyonun olduğu gözlenmiştir (64).

Robinson ve arkadaşları HL-60 ve HL-60R soylarında elektromanyetik alanın etkisi ile DNA tamir oranında azalmanın olduğu, fakat Raji hücre soylarında bir değişikliğe neden olmadığını bulmuşlardır (59). Manyetik alanlar gibi elektriğin de transkripsiyonu stimüle ettiği (60, 61) ve hem manyetik alan hem de elektrik alanlarının DNA ile direkt olarak etkileşime girdiği bildirilmiştir (61).

Oldukça düşük frekanslı unipolar pulsatil manyetik alanın fare talamus ve beyin kök hücrelerini az etkilediği, kortikal renal tübüler epitelyumu etkilediği, ancak medüller tübülleri daha az etkilediği belirtilmiştir (66).

Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında 233 beyin tümürlü hasta ile 466 kontrol karşılaştırılmış ve beynin en fazla manyetik alana maruz kalan temporal ve oksipital bölgelerinde tümör riskinin artmış olduğu bulunmuştur (67). Ratlarda 27,12 MHz radyofrekans radyasyonunun teratojenik etki yaptığı belirlenmiştir (68).

Günümüzde GSM radyasyonunun nontermal etkileri ile ilgili in vivo deliller başlıca hayvan deneylerinden elde edilmiştir. Cep telefonunun yaydığı elektromanyetik alanın nöronların elektrik aktivitesini, enerji metabolizmasını, genomik yanıtlarını, nörotransmitter dengelerini, kan beyin bariyerinin geçirgenliğini etkilediği bulunmuştur (69). Uyanık halde iken kaydedilen EEG örneklerinde  $\alpha$  bandında gecikmiş bir yoğunluk artışının ortaya çıktığı gözlenmiştir (70). Uyku esnasında kaydedilen EEG'lerde ise  $\alpha$  bandında bir yoğunluk artışı, REM döneminde kısalma ve non-REM uykusunun etkilendiği kaydedilmiştir (71, 72).

Cep telefonlarının yaydığı radyofrekans dalgalarının beyinde yapabileceği ileri sürülen diğer hastalıklar arasında bellekle ilgili bozukluklar da sayılabilir (73).

Braune ve arkadaşları cep telefonlarının yaydığı 2 Watt şiddetindeki GSM 900 MHz frekanslı elektromanyetik alanı yaşları 26 ila 36 arasında değişen 10 gönüllü insanın baş kısmına uyguladıklarında, dinlenme halindeki insanın kan basıncında artışlar kaydedilmiştir (74).

Elektromanyetik alanlara maruz kalındığında, hücre yüzeyindeki negatif yüklerin miktarlarında değişimler olup bu etkinin büyüklüğü fiziksel parametrelere ve/veya uygulanan alanın tipine bağlıdır. İyonize radyasyon ve elektromanyetik alana maruz kalma çeşitli reseptörlerin cevaplarını ve/veya sayılarını değiştirebilir. Ayrıca elektromanyetik alanlar hücre yüzey reseptörlerini de etkileyebilir.

Maes ve arkadaşları insan periferik kan lenfositleri ile yaptıkları bir çalışmada 2450 MHz radyofrekans dalgalarının mikronükleusların oluşumunda ve kromozom hatalarının sıklığında belirgin bir artışın olduğunu belirtmişlerdir (75).

Maruziyeti altında hayvanların beyinlerinde yapılmış santral sinir sistem üzerindeki çalışmalarda nörotransmitter sistem (asetilkolin, dopamin, serotonin veya aminoasitler) aktivitesinin baskılanmış olduğu gösterilmiştir (80, 96, 97, 98, 99, 100, 101).

Imaida ve arkadaşları 7, 12-dimethylbenz[a]anthracene ile oluşturulan fare deri kanseri üzerine cep telefonlarında kullanılan 1,5 GHz frekanslı elektromanyetik alanın etki etmediğini bildirmişlerdir (76).

Lotz ve Podgorski, 1,29 GHz frekanslı mikrodalga radyasyonuna maruz bırakılan rhesus maymunlarında plazma tiroksin ve büyüme hormonu seviyelerinde bir değişiklik olmadığını, plazma kortizol seviyesinde ise artışa neden olduğunu ve rektal sıcaklıkta ortalama olarak 0,5–1,7°C artışın olduğunu tespit etmişlerdir (77).

Berman ve arkadaşları, Suriye hamsterlerini hamileliklerinin 6–14. günleri arasında günde 100 dakika süreyle 2450 MHz frekanslı mikrodalgalara maruz bıraktıklarında iskelet oluşumunda ve fefüs ağırlığında azalma, fetüs ölümlerinde ise artış gözlemişlerdir (78).

Berman ve arkadaşları 2450 MHz frekanslı elektromanyetik alana maruz kalan farelerin yavrularında ağırlık azalmasının olduğunu belirtmişlerdir (79).

Allis ve Sinha–Robinson insan eritrositleri ile yapmış oldukları bir deneyde 2.45 GHz mikrodalga radyasyonunun  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz aktivitesini inhibe ettiğini saptamışlardır (80).

Gervino ve arkadaşları, kanser taraması için invazif olmayan bir metod olarak *in vivo* elektromanyetik etkileşim kullandılar. Bunu araştırmak için şüpheli mesane tümörü veya semptomları olan 114 vaka Triprob sistemli EM taramasına gönderildi. Triprob'dan sonra sitoskopi uygulandı. EM ve sistoskopi sonuçları yüksek bir seviyede uygunluk sağlar.

Malign kanser hücrelerinin tespit edilmesinde Triprob performansının, EM dalgaları metodunun değerli bir çalışma olduğu ileri sürüldü.



Bazı çalışmalar EMA'nın melatonin sirkadiyen sekresyon profilini değiştirdiğini göstermiştir (92, 93, 94, 95). Bazı araştırmalar EMA'nın dolaşım ve sinir sistemini etkileyeceğini teorik olarak varsaymışlardır ve 1960'dan beri birçok ülkede enerji hatları frekansında EMA etkisi üzerine biyolojik çalışmalar yapılmıştır.

Richardson ve arkadaşları, canlı nöral dokularda polimerlerin iletiminde elektrokimyasal polimerizasyonunu inceledikleri çalışmalarında polimer poli iletiminin, elektriksel bir iletim şebekesi olan canlı nöral doku içine direkt polimer edilebileceğini bildirmişlerdir (208).

Ivorra ve Rubinsky; İv vivodaki heterojen ve düzensiz dokularda kontrollü elektroporasyon için gerekli olan tüm elektrik alanı üretmekte elektrolitik ve non–elektrolitik jellerin kullanımını araştırmışlardır. Konseptin fizibilitesi bir ratın karaciğerinin değiştirilmeyen elektroporasyona maruz bırakılarak kanıtlanmıştır (210).

Walker ve arkadaşları ezilmiş sinirin yenilenmesinde EMA tedavi etkilerini sıçanın ezilmiş siyatik sinirini EMA'ye maruz bırakmak suretiyle incelediler ve ayakucu fonksiyonlarının düzelmesinde değişik manyetik akımlar ve akım verilmeyen EMA tedavilerinin hiçbiri arasında fark bulamadılar (211).

Shafey ve arkadaşları kuluçka döneminde elektrik alanın, yumurtlayan tavukların immun tepkilerindeki etkileri araştırdıkları çalışmalarında, 30 kV/m'deki yumurtaların kuluçka döneminde 60 Hz'nin dalak ağırlığını % vücut ağırlığı olarak arttırdığı ve bunu, humoral immun tepkilerini ve hücre aracılığını değiştirmeden yaptığı sonucuna vardılar (215).

Ferreira ve arkadaşları mobil telefonların birer ultra yüksek frekanslı elektromanyetik alan olduğunu ve DNA hasarları ve oksidatif metabolizmada değişikliklere neden olduğunu belirtip bunu incelemek için sıçan yavrularındaki eritrositlerde kromozomal hasarları araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda, yavruların kan ve karaciğerindeki oxidative parametrelerde anlamlı bir fark bulamadılar. Bilinmeyen bir mekanizma içinde, embriyogenez sırasında, hematopoietik dokuda. UHF–EMA'nin bir genotoksik etki yapabileceği sonucuna vardılar (216).

Khaki ve arkadaşları EMA'nın üreme sistemine etkilerini araştırmak için in utero gelişimi sırasında 30 sıçan yavrusunu postnatal dönemde (5 hafta) 50 Hz EMA'ye maruz bıraktılar. Çalışmanın sonunda elde edilen bulgular, EMA'nin seminifer tüplerindeki sınır dokuda büyük değişikliklere sebep olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle Khaiki ve arkadaşları EMA, subfertilite ve infertilite'e sebep olan patolojik değişikliklere neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (218).

Baldi ve arkadaşları ELA (düşük frekanslı)-PEMA'nin kardiyovasküler sistemdeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında, yüksek ve düşük frekans kullanmışlar ve PSD'i (power spektral dansiteyi) indikatör olarak kullanmışlardır. Bulgular, aynı ELA-PEMA'ye maruz kalan deneklerin hepsinde HR varyasyonu göstermiştir. Baldi ve arkadaşları, bu pilot çalışmanın ELA-PEMA'nin kardiyovasküler sistemdeki etkilerini doğruladığını ileri sürmüşlerdir (220).

Henderson ve arkadaşları manyetik alanın canlı sistemlerine etkilerini insan vasküler endotelial hücrelerde incelemişler ve MA'ye maruz kalan hücreleri kontrol hücreleriyle karşılaştırmışlardır. MA'ye maruz kaldığı ve etkilendiği yerlerde genler tanımlanmış ama bu genlerin hiçbirisi sonraki takip eden deneylerde aynı yöntemle regüle edilmemiştir. Henderson ve arkadaşları, araştırmalarında MA'nın her gen tanımlaması üzerine üreme etkilerinin olmamasını 50-Hz MA'nin biyolojik sistemlerle etkileşimin olmadığını ve bir endotelialda stres faktörü olmadığını kanıtı olarak öne sürdüler (221).

Mert ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda kanıtlanmış olan PMA'nin ezilmiş bir sinir lezyonundaki yenileyici etkisini kendi çalışmalarında ratların siyatik sinirleri üzerinde incelemişler ve uzun süreli PMA'nin hasarlı sinirlerin hem morfolojik hem de elektrofizyolojik parçalarını iyileştirdiği sonucuna varmışlardır. Bunun yanı sıra, PMA'nin pozitif etkilerinin nöropatik ağrı tedavisinde önemli bir bulgu olarak dikkate alınabileceğini ileri sürmüşlerdir (222).

Çömlekçi, biyolojik dokularda dielektrik maddeleri incelemiş ve çalışmasının sonunda frekansların canlı dokularda ısı artışına neden olduğunu ve elektrik alanların induced ve oriented polarizasyondan sorumlu olduğu neticesine varmıştır (223).

Meral ve arkadaşları hücrel telefonda yayılan 900-MHz elektromanyetik alanın kobay domuzların beyin oksidatif stres ve bazı vitamin seviyeleri üzerine

etkilerini araştırmışlar ve telefonda yayılan manyetik alanın kobay domuzların beyin dokularında oksidatif stres üretebileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca domuzların vitamin seviyelerinde de değişiklikler tespit etmişlerdir (229).

Gharabaghi ve arkadaşları beyin tümörü ameliyatlarında yüksek frekanslı elektromanyetiklerin kullanımını değerlendirmek için bir çalışma yapmışlar ve EMA sistemli manevranın hem monopolar hem bipolar sistemlerde büyük farklar olduğunu ve cerrahi için gerekli olduğunu belirttiler (230).

Shibo ve arkadaşları suni bir kalp için transformatör hava–cor türlerini çevreleyen biyolojik dokularda akım dansite ve spesifik absorbe oranının analizini yapmışlar ve transformatör etrafındaki SAR'ın normal değerlerde akım dansitesinin ICNIRP sınırlarının biraz altında olduğunu görmüşlerdir. Bu bulgular, transformatör gelişimi için biyolojik özelliklerin çok önemli olduğunu göstermiştir (231).

Sandrey MA. ve arkadaşları kısa süreli elektromanyetik alan uygulamasının sıçan kütesine etkilerini araştırmak için 65 sıçanın (genç dişi ve erkek, yaşlı erkek)uygulama öncesi ve sonrası ölçümlerini yaptı. Kütle değerişimlerinin istatistiksel analizleri PEMF uygulandıktan sonra genç sıçanların yaşlı sıçanlardan daha çok kütle kaybettikleri ve kontrol grubuna nazaran daha yavaş düzeldiklerini saptadılar (174).

Muhsin Au. ve arkadaşları PEMF'nin rat tibialarının iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmışlar ve parçalı kırıkların iyileşmesinde PEMF'nin olumlu bir etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır (175).

Van Roermund PM. ve arkadaşları tavşanların proksimal tibialarının epifizyolosislerinde distraksiyon yaptıkları çalışmada elektromanyetik stimulasyonun kemik formasyonu ve yeniden şekillenmesi üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmalarının sonucunda elektromanyetik stimulasyonun kemik formasyonunun hızına veya boyutuna hiçbir etkisi olmadığını saptamışlardır (176).

Keshvari ve Lang Mobil telefon kullanan çocuklarla yetişkinlerin baş bölgelerinde radyofrekanslı enerji Emilimi arasındaki farkları araştırmışlar ve yetişkinlerle çocuklar arasındaki SAR farkının yaştan ziyade kafa anaomileri ve kişilerin farklı geometrilerinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir. Ayrıca başın dış şeklinin ve baş içindeki farklı doku dağılımlarının RA enerji Emiliminde önemli rol oynadığı sonucuna varmışlardır (234).

Kaszuba ve arkadaşları tedavi amaçlı kullanılan PEMA'nın biyolojik etkilerini ratların gastrointestinal bölgelerinde araştırmışlar ve PEMA'ye en hassas bölgenin mide fundusu ve duodenumdaki intestinal hücreler olduğunu, en az hassasiyeti olan bölgeninse kolondaki intestinal hücrelerle mide pacemaker bölgesi olduğunu tespit etmişlerdir (236).

Morimoto ve arkadaşları çalışmalarında EMA radyasyonunun etkili bir vazokonstriktör olan endotelin-1(ET-1) üretimine etkilerini kültürü yapılmış endotel hücrelerle incelemişler ve EMA radyasyonun ET-1 üretimini modüle ettiğini ve EMA radyasyonun inhibisyon etkilerinin bir nitrik oksit yolunda aracı olduğunu tespit ettiler (237).

Fayos ve arkadaşları mobil telefon antenleriyle insan başında bulunan çeşitli metal objelerin arasındaki etkileşimi incelemişler ve bulgular metal objelerin radyasyon kaynağına yakın olduğunda SAR ortalama değerlerinin en yüksek noktada olduğunu tespit ettiler (241).

Zamorano ve Torres mobil telefonlardan yayılan 900 ve 1800 MHz radyasyonun beyin dokusunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlar ve iki önemli sonuca varmışlardır. a)hücrel telefonlardan yayılan elektromanyetik alan emiliminin kuvvetli olduğu bu nedenle spesifik emilim oranı katsayısının klasik modelden daha fazla olduğu, b) ters (inverse) cilt etkisinin 1800 MHz'de ortaya çıktığı tespit edildi (239).

Seaman ve Comeaux insan dokusuyla elektrostatik deşarj olması sebebiyle elektrik alanların etkileşimi hakkındaki yorumları incelemişler ve çalışmanın sonuçları vücutta elektrostatik deşarjdan kaynaklanan elektrik alanlar için, nanosecond pulse kuvvet-süre eğrisinin geleneksel matematik modellerin kullanımını onaylamıştır (244).

Razumov ve arkadaşları sempatiko-tonik distonyalı genç hastaların arteriyel basınç regülasyon mekanizmasının normalizasyonunun ve serebral damar tonisitelerin manyetik alan ve monokromatik elektromanyetik dalgaların sürekli beraber kullanımıyla elde edildiğini ileri sürmüşlerdir (242).

Canseven ve arkadaşları 50 Hz.uyguladıktan sonra doğal öldürücü hücre hareketlerini yaşlı kobay domuzlar üzerinde incelemişler ve denek grubunda doğal

öldürücü hücre sitotoksik hareketinin kontrol grubundakilere göre daha düşük olduğu sonucuna varmışlardır. Elde ettikleri verilerle immün sistemdeki doğal öldürücü hücrelerin 50 Hz manyetik alanla durdurulabileceğini ileri sürmüşlerdir (244).

Joo ve arkadaşları 900/1800/2100 MHz'li cep telefonlarının metal çerçeveli gözlük veya implantlar kullanan yetişkinlerle çocuklar arasındaki spesifik emilim oranını araştırmışlar ve elde ettikleri bulgular metalik implant kullanan çocuk başlarında yetişkinlerden %100 daha fazla bir maksimum hücresele spesifik emilim olduğunu göstermiştir. Joo ve arkadaşları ayrıca, 2100 MHz'li telefonu dikey pozisyonda kullanan yetişkin ile 900 MHz'li telefonu metal implantla kullanan çocuğun maruziyetinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (246).

Rozen ve Ahn pulsed radyofrekansların kronik kasık ağrılarının tedavisinde nöronlara zarar vermeyen, daha az ağrılı ve komplikasyonsuz bir yöntem olduğunu ileri sürdükleri çalışmalarında 5 vakadan 4'ünün 4–9 ay süresince PRF sonucu ağrıdan kurtulduklarını sadece 1'inin ağrılarının devam ettiğini görmüşler ve inguinal herniografadan sonraki ilioinguinal neuraglia'nın tedaviye dirençli olduğu fakat PRF'nin başarılı bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (249).

Güler ve arkadaşları değişik şiddet, yön ve periyotlarda uygulanan statik ve 50 Hz elektrik alanların kobay domuzların plazma, karaciğer, akciğer ve böbrek dokularındaki lipid peroksidasyon ve bir antioksidan enzimi olan superoksit dismutaz seviyelerindeki etkilerini incelemişler ve SOD ve TBARS (lipid peroksidasyonu değerlendiren madde) seviyelerinde elektrik alanın türüne ve uygulama periyoduna bağlı artışlar tespit etmişlerdir (251).

Robertson ve arkadaşları iskemi–reperfüzyon sakatlıklarıyla ilgili yapılan çalışmaları tekrar gözden geçirmişler ve ısı şoklu proteinler, opioidler, kollateral kan akışı ve nitrik oksit indüksiyon gibi birkaç mekanizma ve manyetik alanların bu mekanizmalar üzerinden koruyucu etki sağladığını gösteren kanıtlar olduğunu görmüşlerdir. Birçok çalışmanın manyetik alan tedavilerinin direkt koruyucu olduğunu gösterdiğini buna karşılık çok sayıda yayınlanmış çalışmanın da elektromanyetik alanların koruyucu uygulamalarla bazı biyomekanik sistemleri etkileyebileceğini gösterdiğini belirtmişlerdir (252).

Li ve Herzog artiküler kıkırdığın elektromanyetik tepkilerini, artroskopi sırasında kıkırdak özelliklerini belirlemede etkilerini incelemişlerdir (artroskopik probe ve artiküler kıkırdak arasındaki etkileşim). Aşırı zorlamanın geniş sıvı basıncını doğurduğunu bunun yanı sıra spesifik elektromanyetik tepkilerin kıkırdak dejenerasyonunda oluşan doku özelliklerinde spesifik değişikliklerle ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir (233).

Hannay ve arkadaşları 4 farklı zaman protokolü kullanarak PEMF stimülasyonuna osteoblast benzeri hücrelerin tepkilerini incelemişler ve 4 protokol arasında herhangi net bir eğilim gözlemlenmemişler ve elektromanyetik alan stimülasyonunun zamanlamasının kemik gelişimini desteklemediği sonucuna varmışlardır (235).

Stefl ve arkadaşları sıçan iskelet kasının enerji durumunda elektromanyetik alanın biyolojik etkilerini incelemişler ve elde ettikleri bulgular düşük frekanslı manyetik alanın, sıçanların önemli enerji metabolizma seviyelerinde bir etkisi olmadığını gösterdi. Sonuç olarak da, ne tekrarlanan ne de akut elektromanyetik alan uygulamasının verilen parametrelerde sıçanların sinusoidal manyetik alanlarına bir etkisi olmadığını ileri sürdüler (238).

Zborowski ve arkadaşları PEMF'nin kan ve kortikal kemik üzerindeki etkilerini çalışmışlar ve elde ettikleri bulgularla zayıf PEMF gücün fiziksel mekanizmasının dokularda dağılımını göstermişlerdir (240).

Bobacz ve arkadaşları Yaşla alakalı artiküler kıkırdak matriks biyosentezinde ve kıkırdak hasarlarında PEMF etkilerini incelemişler ve EMF'nin sağlam doku matriks makromolekül biyosentezine yardım ettiği fakat hasarlı artiküler kıkırdakta hiçbir uyarıcı etkisi olmadığı sonucuna vardılar. Özellikle genç hayvanlardan alınan kıkırdakta K-1 $\beta$  gizli etkilerinin EMF tarafından kısmi olarak etkisiz hale getirildiği tespit edildi (243).

McCarthy ve Ark. PEMF'nin doku onarımı ve iyileşmesine katkılarını inceledikleri çalışmalarında PEMF'nin diz osteoartritlerinde ağrıyı azaltıcı anlamlı bir etkisinin olmadığı sonucuna vardılar (247).

Okudan ve arkadaşları 50Hz ve 0 Hz (statik) alan etkilerini sağlam sıçan kemiklerinde incelemek için inutero ve neonatal olarak elektrik alana maruz bırakıp kemik yapısını ve dansitesini DEXA ile değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri bulgular, hem statik hem de 50 Hz elektrik alanın sıçanların kemiklerinin erken gelişimini etkilediğini göstermiştir. Buna karşılık, statik elektriğin etkilerinin 50 Hz'den daha belirgin olduğunu gözlemişlerdir (249).

Fassina ve arkadaşları çapraz bağlanmış bir hidrofobik poliüretan ve elektromanyetik bir biyoreaktör kullanarak elektromanyetik stimülasyonun SAOS-2 insan osteoblast proliferasyonu ve matriks üretimi üzerindeki etkilerini incelemişler ve hücre proliferasyonunu iki katı arttığını, dekorin, osteocalcin, osteopontin, tip I kollajen ve tip III kollajenin ve kalsiyumun elektromanyetik stimülasyon olmadan statik durumlarda 5 kat arttığını gözlemişlerdir. Tüm bu verilerden sonra bu biyomateryalin klinik uygulamalarda kemik onarımında bir osteoinduktif implant olarak kullanılabilirliğini ileri sürdüler (250).

Cleary SF ve arkadaşları aşırı-düşük-frekans, düşük-amplitude, unipolar ve square pulsed elektromanyetik alanın etkilerini incelemek için bir tavuk tendon deney modeli geliştirdiler. Elde ettikleri bağımlı değişkenlere (proliferation ve relatif kollajen sentezi) bakarak donör yaşı ile ELF(aşırı-düşük-frekans)elektrik alan uygulaması arasında etkileşim olmadığı sonucuna vardılar (178).

Sakai A. ve arkadaşları kültür yapılmış kıkırdak hücrelerinde pulsed elektromanyetik alanın etkilerini araştırmak için tavşanların gelişmiş kotsal kıkırdak hücreleri ve kültürdeki insan kıkırdak hücreleri üzerinde birçok deneyler yapmışlar ve elde ettikleri sonuçlar aralıklı uygulanan PEMF stimülasyonunun hem hücre proliferasyonu hemde kıkırdak hücrenin GAG sentezinde sürekli uygulanan PEMF stimülasyonundan daha efektif olduğunu kanıtlamışlardır. Uyguladıkları stimülasyon direkt nükleusu değil hücre zarıyla bağlantılı mekanizmayı etkilemiştir (180).

Satake T.Pulsed elektromanyetik alanın osteoblast benzeri hücreler üzerindeki etkilerini araştırmak için kültürdeki fare hücreleriyle çalışmıştır. PEMF'nin bu hücreleri geliştirdiğini, aynı zamanda Ca<sup>++</sup> bazal seviyeyi yükselttiğini görmüş ve PEMF'nin hücre zarında etkisi olduğunu ve DNA sentezi ve hücre gelişimi için gerekli olan reseptörleri module ettiği sonucuna varmıştır (181).

Takayama K.ve ark. PEMF'nin osteoporoz üzerindeki etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada üç gruba ayırdıkları sıçanlarla çalışmışlar, 1.grup normal diyetle beslenmiş, 2.grup kalsiyum diyetiyle beslenmiş, 3.grup ise kalsiyum diyetiyle beslenip aynı zamanda PEMF'ye tabii tutulmuştur. Araştırmanın sonucunda aynı kiloda başlayan sıçanlardan 2.grupta diğer iki gruba göre daha fazla kilo artışı olduğu, 2. ve 3.grubun femurlarındaki kalsiyum içeriğinin diğer gruba göre daha düşük olduğu ama üç grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı sonucuna varmışlardır (182).

Papatheofanis F. kısa süreli radyasyonsuz yoğun manyetik alandan sonra kemikteki asit ve alkalın fosfat hareketlerini incelemişler ve kemik dokularındaki enzim seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığını görmüşlerdir. Böylece, radyasyonsuz (irradiation) manyetik alanın kemikteki enzim düzenleme aktivitelerinin modifikasyonunu etkilemediği sonucuna varmışlardır (183).

Aaron ve arkadaşları PEMF'in ekstrasellüler matriks ve in vivo endokondral ossifikasyon kalsifikasyona etkilerini inceledikleri çalışmalarında, kırıldak molekül sentezinin PEMF ile arttığını ve takip eden endokondral kalsifikasyonun uyarıldığını görmüşlerdir. Elde edilen bu sonuçlar, spesifik bir PEMF'nin in vivo kırıldak kompozisyonunu değiştirebildiğini ve başka endokondral prosesi etkileme olasılığını yükselttiğini göstermiştir (184).

Sanders ve arkadaşları seçilmiş elektromanyetik alan yöntemlerinin atlarda kemik osteotomilerin iyileşmesindeki etkilerinin ön araştırmasını yapmışlar ve buldukları sonuçlar, elektromanyetik yöntemlerle tedavi edilen osteotomilerin tedavi edilmeyen gruptakilerle benzer olduğunu göstermiştir. Elektromanyetik yöntem çalışmalarının akut, stabil, kemik defektlerin onarım süreçlerinde lokal bir etkisinin olmadığı sonucuna vardılar (185).

Cadossi ve arkadaşları bütün vücutları x-ray maruz bırakıldıktan sonra PEMF'in etkilerinin araştırmak için fareleri kullanmışlardır. Normal maruziyete bırakılmamış fareler üzerinde uzun süreli PEMF uygulaması herhangi bir etki yapmamıştır. Fakat maruz kalan fareler değişik dozda x-raylerde PEMF uygulandığında beyaz kan hücrelerinde hızlı bir azalma gözlenmiştir. Maruz kalan fareler 4 gün sonra, 8,5-Gy ile etki altında bırakılanlarla, kontrol grubuyla ve



PEMF'ye maruz kalan fareler arasında fark bulunamadı. Buna karşılık 6,8–Gy'deki farelerde kemik iliğinin PEMF'ye maruz kalmış farelerden daha düşük olduğu tespit edilmiştir. 6,3–Gy ile maruziyete bırakılmış farelerde, periferal kandaki beyaz kan hücre yenilenmesinin, PEMF uygulananlardakinden daha yavaş olduğu ve vücut ağırlıklarının sadece maruziyete bırakılmış olan kontrol grubu farelerinkinden anlamlı şekilde daha az olduğu gözlenmiştir. Bütün bu sonuçlar neticesinde Cadossi, ve arkadaşları x–ray maruziyete bırakılmış hemen sonra uygulanan PEMF hasarda artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır (186).

Borsalino ve arkadaşları double–blind çalışması yaptıkları araştırmalarında kalça dejeneratif artriti nedeniyle femoral intertrokanterik osteotomi tedavisi gören 32 vakada PEMF etkilerini incelemişler ve röntgenograf değerlendirme ve kallus dansitesi ölçümlerine bakarak kontrol gurubu ile elektrik stimülasyon uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu görmüşlerdir. Bu aşırı derecede homojen hasta grubunda PEMF stimülasyonunun osteomtomi iyileşmesine katkı sağladığı sonucuna varmışlardır (187).

Partnov ve arkadaşları sıçanlarla yaptıkları çalışmada deri yumuşak doku parçalarının elektrostatik alanlara verdiği reaksiyonları incelemişler ve ciltte belirgin biyomekanik değişikliklerin olduğunu gözlemlemişlerdir. Örneğin 60 kV/m uygulaması minör biyomekanik değişikliğin deney sonunda normale dönmesi gibi hızlı bir adaptasyonu beraberinde getirirken, 90 kV/m uygulandığında, başlangıçta geçici olan daha sonra karbonhidrat içerikli biyopolimer konsantrasyonunda belirgin değişiklikler olduğu saptanmıştır. Bu da cilt konnektif doku yapılarının disfonksiyonel, kötü ve sentezlenmesindeki eşlenmenin olmadığını göstermektedir (188).

Norton ve arkadaşları alkalın fosfataz üretimini destekleyerek ve proteoglikanların yapılarını değiştirerek PEMF'nin kondroblastlarının fenotipik tanımlamasını değiştireceğini iddia etmişlerdir. Bunun için civciv embriyolarının sternum, tibial epifisizlerin hipertrofik kısımlarından alınan kondroblastlara ve cilt fibroblastlara kültür yapılmış ve çalışma bittiğinde PEMF'nin, in vitro sistemlerinde sternal kondroblastların fenotipik tanımlamasını değiştirdiği sonucuna varmışlardır (189).

Fassina ve arkadaşları kültür yapılmış insan osteoblastındaki gözenekli bir poliüretan yüzey modifikasyonunda elektromanyetik stimülasyonun etkilerini inceledikleri çalışmalarında elektromanyetik stimülasyonla hücre proliferasyonu ve kalsiyum depozisyonunun arttığı, yüzeyin daha fazla tip-1 kollajenleştiği gözlenmiştir. Bu verilerle, yüzeysel modifiye edilmiş biyomateryalin, klinik uygulamalarda kemik onarımı için implantasyon olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (190).

Yonemori ve arkadaşları elektriksel bir stimülasyonun osteogenezise sebep olup olmadığını araştırmak için tavşan kemik iliklerini direkt elektrik akımı ile stimüle etmişlerdir. Çalışmada elde ettikleri bulgular, elektriksel uyarımla tetiklenmiş osteogenezis derecesinin doku çevresinden etkilendiği ve elektriksel stimülasyonun, reaktif hücreler ve inflamasyon etrafına uygulandığında osteogenesisin belirgin şekilde desteklediğini göstermiştir (192).

Lepelaars, canlı dokularda elektromanyetik pulse distorsiyonların etkilerini incelemek için deri, yağ, kas ve kemik dokular üzerinde çalışmış ve yüksek frekansta doku iletkenliğinin dokunun su içeriği tarafında belirlendiği, yüksek frekansta, kas ve deri gibi yüksek su içerikli dokuların yağ ve kemikten daha fazla iletkenlikleri olduğu sonucuna varmıştır. Çalışmanın sonunda kas ve deri dokusunun EM sinyalleri için düşük geçirgenliğe sahip olduklarını ileri sürmüşlerdir (193).

Aaron ve Ciombor, elektromanyetik alan uyarımının konnektif doku onarımındaki etkileri üzerine çalışmışlar ve bütün klinik uygulamalarda ve deneysel sistemlerde, ekstrasellüler matriks sentezinde ve doku iyileşmesinde bir ivmelenme gözlendiğini ve uygulanan enerjinin parametrelerinin ve biyolojik yanıtların belirleyici olduğunu iddia etmişlerdir (196).

Ciombor ve Aaron elektrik stimülasyonun ekstrasellüler matriks sentezini, kalsifikasyonunu ve kemik formasyonunu artırdığını gösteren çalışmaları tekrar gözden geçirmişler ve elektriksel bir uyarımın embriyonik, gelişim levhalarında ve deneysel endokondral ossifikasyonda artışa neden olduğunu belirlemişlerdir (197).

Adey elektromanyetik alanın biyolojik etkilerinin incelendiği EM alanlı bir spektrumun hücre ve moleküler düzeylerde test edildiği laboratuvar çalışmalarını gözden geçirmiş ve zayıf EM alanıyla hücre yüzeyinin modülasyonundaki kimyasal

olayların, hormonlar, antibodiler ve nörotransmitterların bağlanmasıyla ilgili major bir amplifikasyon (yükselme) gösterdiğini ileri sürmüştür (198).

Muniz ve arkadaşları eksternal elektrik alanların iskelet kas fibrilleri üzerine etkilerini araştırmışlar, elektrik alanın transvers tubullerin zar yapısında önemli etkilerinin olduğunu ileri sürmüştür (199).

Takano ve arkadaşları PEMF nin demineralizeli kemik matriksin yenilenmesine yardımcı olup olmadığını araştırmak için ratların premaksillalarıyla çalışmışlar ve elde ettikleri bulgular, demineralizeli kemik matriksinin kemik parçalarının üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (201).

Meleod ve Rubin düşük frekanslı elektrik alanın osteogenezis üzerine etkilerini hindilerde araştırmışlar ve bulgular çok düşük frekanslı sinusoidal elektrik alanın dokuda hassasiyete sebebiyet verdiğini ve osteogenez için uygulanan elektik alanın kompleks dalga formları olması gerekmediğini göstermiştir (202).

Cane ve ark. PEMF'nin kemik onarımında etkili olup olmadığını atların metakarpal kemiklerinde araştırmışlar ve bulgular düşük frekanslı PEMF'nin hem diafiz hemde metafizlerdeki kemik onarım sürecini etkilediğini, iskelet bölgesinde az osteogenetik hareketleriyle kemik onarımını ilerlettiğini(diyafizlerde metafizlere karşı olarak) göstermiştir (203).

Selvam ve arkadaşları PEMF'nin antiinflamatuvar ve artritlerin iyileştirilmesindeki etkisini araştırmışlar ve PEMF'nin romatoid artritli vakalarda potansiyel bir tedavi olarak geliştirilebileceği sonucuna varmışlardır (204).

Tsai ve arkadaşları PEMF'nin kemik doku yapılanmasındaki osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasını etkileyip etkilemediğini araştırdıkları çalışmalarının sonucunda spesifik parametrelerin kullanıldığı PEMF stimülasyonun osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmayı düzenleyici etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir (205).

Markov, manyetik alan terapisiyle ilgili yapılan çalışmaları tekrar gözden geçirmiş ve manyetoterapinin sakatlıkların, yaralanmaların, ağrı ve inflamasyon kaynağının ve diğer hastalıkların direkt olarak tedavisinde invazif olmayan güvenli ve kolay bir metot olduğunu ileri sürmüştür (206).

Benesik ve arkadaşları insan vücudunda MR'da değiştirilmiş manyetik alan eğimleriyle uygulanan elektrik alanların uzamsal dağılımlarını 31 doku türü üzerinde 3 boyut kullanarak ve yazılım paketi kullanarak sayısal olarak hesapladılar. Her üç boyutta da, problemsiz değiştirilmiş manyetik alandan kaynaklanan yüksek derecede heterojen elektrik alan ve akım dansitesi bulundu. Vücudun aksial planında elektrik miktarına basit bir istatistiksel analiz yapıldı ve elektrik alanın lokal direnç değeriyle sıkı bir korelasyon içinde olduğu tespit edildi. Aynı zamanda uygulanan akım dansitesinin lokal iletimle de sıkı bir korelasyon içinde olduğu görüldü. Buna karşılık, değiştirilmiş manyetik alan lokal değerlerinin uygulanan elektrik alanla veya akım dansitesi ile çok az bir ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır (207).

Sebastian ve arkadaşları dielektroforlar kullanarak memeli hayvan hücrelerini immobilize etmeye çalışarak elektrik alanla doku yapılanmasını incelediler. Çalışmalarının sonunda, hücrelerin pozitif dielektroforlarla düşük iletimli iso-osmotik solüsyonda beraber hareket ettiklerinde birbirlerine yapıştıklarını ve hücrelerin canlılıklarını sürdürdüklerini gördüler. Böylece de, hareketsizleştirmenin bu yeni yöntemle hayvan hücrelerinin yapımını dielektroforlar sayesinde basitleştirdiği sonucuna vardılar (209).

Hadded ve arkadaşları terapatik elektrik mekanizmasının ve elektromanyetik alan stimülasyonunun kemik ve kırık üzerindeki biyolojik etkileriyle ilgili daha önce yapılmış çalışmaları incelemişlerdir. Daha önce yapılan çalışmalar, elektrik ve elektromanyetik alan stimülasyonunun kemik onarımını artırdığını ve morfogenetik kemik proteinlerini fazlalaştırmada büyüme faktörü-beta'nın transformasyonunda ve kırık ile kemik matriksinde artışa sebep olan insülinin transformasyonunda aracı mekanizma olduğunu göstermiştir. Hadded ve arkadaşları bu incelemeleri sonucunda, ileride metodolojik rastgele kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu klinik hedefler elektriksel stimülasyon türleri ve klinik sonuçlar arasındaki farklar için çözümlerin gerekli olduğunu ileri sürdüler (211).

Au ve arkadaşları myokardiumda major hücre popülasyonu ve kardiyomiyositlerle fibroblastların oryantasyonu ve uzamasındaki temas ve elektrik alan stimülasyonunun etkileşim etkilerini incelemek için yaptıkları çalışmada; aşınmamış yüzeylerde fibroblast ve kardiyomiyosit uzamasının elektrik alan

stimulasyonu ile anlamlı bir şekilde arttığını, aşınmanın, elektrik alan hattına düşey olduğunda elektrik stimulasyon, fibroblastların oryantasyonunu desteklediğini, topografik sıraların kardiyomiyosit oryantasyonunda, elektrik alan stimulasyonundan daha belirleyici olduğunu gözlemlemişlerdir (212).

Christ ve arkadaşları elektromanyetik alana maruz bırakılan insan gövdesini incelemişler ve her zamanki dalga etkilerinin ve eşleşmiş reaktif alan parçalarının, homojen dokulara göre, spesifik absorpsiyon oranının yükselmesine neden olduğunu izlemişlerdir. Bunun yanı sıra değişik iç organlarda ısı artışı görülmüştür. Vücut düzeyindeki gözlenen doku ısısının, idiyopatik durumlarda anlamlı olabileceği, buna karşılık iç organlardaki ısı artışının önemsiz olduğu tespit edildi (213).

Christ ve arkadaşları 30 MHz ve 6000 MHz aralığındaki frekansta, biyolojik doku katmanlarında elektromanyetik yakın alan nitelendirmesini araştırmak için bu çalışmayı yaptılar. Çalışmalarında iki farklı etkiyi tespit ettiler: Doku ve anten arasındaki mesafe uzunken, devamlı verilen dalga etkilerinin frekansa ve yağ doku kalınlığına bağlı olduğunu ve mesafe yakınken ise elektromanyetik alan reaktif parçalarının deride yüksek bölgesel absorbeye neden olduğunu gördüler (214).

Marzec ve Warchol seçilmiş hayvan dokularında (tendon, kemik ve boynuz) dielektrik spektroskopi uygulayarak protein-su sistemlerini incelemişlerdir. Sonuç olarak ta interfasyal polarizasyonun ve polarizasyon mekanizmalarının su molekülleriyle bağlanmasında etkileşim içinde olduklarını ileri sürdüler (225).

Jaffe ve arkadaşları 30 gün boyunca yetişkin erkek ratları 100 kV/m'de 60 Hz elektrik alana maruz bırakarak nöromuskular fonksiyonlarını incelediler. Yorgunluktan toparlanmanın sadece slow-twitch kaslarında olduğunu, devamlı ve anlamlı bir şekilde elektrik alandan etkilendiğini tespit ettiler. Etkinin, kas kan akışını düzenleyen mekanizmalarda veya metabolizmada ikinci derecede olduğu öne sürüldü (227).

Martino ve arkadaşları SaOS-2 osteoblast benzeri hücrelerin hücresel aktivitelerinde PEMF etkilerini incelemişler ve elde ettikleri bulgular ve gözlemler tekrarlanan PEMF'nin hücresel metabolizmayı etkilemediğini buna karşılık SaOS-2 hücre mineralizasyonunun artmasında rol oynayabileceğini göstermiştir (228).

## 2.9. Doku Onarımı

Organizmanın ölü hücrelerinin yenilenmesi ve lokal zedelenmede onarım gücü yaşam için kritiktir. Onarım iltihabı olayda çok erken başlar ve belirgin iki olayı içerir: zedelenen hücre aynı tipte parankimal hücreler tarafından yenilenir, bazen ilk zedelenmeden iz dahi kalmaz ve kalıcı nedbe dokusunun oluşması durumunda bağ dokusunun zedelenen dokunun yerini alması veya fibroblazi. Genellikle her iki olayda onarımı sağlar. Ek olarak hem yenilenme (rejenerasyon) ve hem de fibroblazi temelde, hücre büyüme ve farklılaşmasını içeren hücre matriks ilişkisi (interaksiyon) gibi benzer mekanizmalarla sağlanır. Bu sonucusu özellikle önemlidir. Deri ve iç organlardaki epitelin düzenli çoğalması bazal membranın (BM) devamlılığına bağlıdır. Bu özel hücre dışı matriks fonksiyonu (HDM) Önceki yapıların doğru yenilenmesi için bir taslak oluşturur. BM'nin bütünlüğünün korunması hücre tipinin özelliği ve kutuplaşmasını ve onarım sırasında; hücre göçü; büyümesi ve morfogenezi etkiler (265).

### 2.9.1. Yenilenme (Rejenerasyon)

Bildiğimiz gibi hücre büyüme siklusu, G1 (yapım öncesi), S (DNA yapımı), G2 (mitoz öncesi) ve M (mitoz) evrelerinden oluşur. Dinlenen hücreler fizyolojik olarak G0 olarak adlandırılır. Organizmadaki hücreler yenilenebilme güçlerine ve hücre siklusu ile ilişkilerine göre üç gruba ayrılırlar.

- Sürekli bölünen hücreler (Labil hücreler olarak da adlandırılır) bir mitozdan diğerine kadar hücre siklusunu izlerler ve yaşam boyunca çoğalırlar, sürekli harap olan hücrelerin yerlerini alırlar. Labil hücreler içeren dokular deri, ağız boşluğu, vajina ve serviks yüzey çok sıra yassı epiteli, organizmanın dış salgı kanallarını döşeyen mukoza, (türkük bezleri, pankreas, safra kanalı vb.) sindirim kanalı, uterus ve fallop tüplerinin kolumnar epiteli, üriner kanalın transisyonel epiteli ve dalak, lenfoid ve hematopoetik doku hücreleri.
- Sessiz (stabil) hücreler çoğunlukla düşük çoğalma düzeyindedir; buna karşın bu hücreler çeşitli uyaran biçimlerine karşı hızlı bölünerek yanıt verirler ve köken aldıkları dokuyu yeniden oluşturma gücündedirler. G0

dadırlar, fakat uygun bir uyarı ile uyarıldıklarında G1 e girerler. Bu grupta karaciğer, böbrek ve pankreas gibi organizmanın bezleri, fibroblastlar düz kas hücreleri ve damar endotel hücreleri gibi mezenkimal hücreler bulunur. Stabil hücrelerin yenilenme güçlerine en iyi örnek hepatektomi ve toksik, viral veya kimyasal zedelenmeden sonra karaciğerde görülür.

- Bölünmeyen (permanant) hücreler hücre siklusunu terk etmiştir ve doğumdan sonraki yaşamda mitoz bölünmeye uğramazlar. Bu grupta sinir hücreleri ve iskelet ve kalp kası hücreleri bulunur, yenilenme gücünün (en azından memelilerde) pratik önemi yoktur.

Tümü ile (ya da büyük ölçüde) bölünmeyen hücrelerden oluşan dokular dışında çoğu yetişkin dokusu genellikle sürekli bölünen ve dinlenme evresindeki hücrelerin karışımından oluşur. Nadiren dinlenme evresindeki hücreler hücre siklusuna geri döner ve sonra dinlenmeye çekilirler (266).

### **2.9.2. Hücre Büyümesinin Kontrolü**

Mekanik doku deformitesi, zedelenme ve hücre ölümü hücre çoğalmasını uyarır; Buna karşın hücre büyümesinin büyük ölçüde hücre çoğalması veya inhibisyonunu sağlayan çevresel kimyasal faktörlerle kontrol altında tutulduğu artık açıkça bilinmektedir. Uyarı fazlalığı veya inhibitör azlığı büyümeye yol açar ve kanserde de kontrolsüz büyüme bulunur. Büyüme hücre siklusunun kısılması veya hücre kayıp hızının azalması (tümörlerde olduğu gibi) ile sağlanırsa da en önemli faktörler G0 hücrelerini hücre siklusuna sokanlardır.

Her ne kadar birçok kimyasal maddeler hücre büyümesini etkiliyorsa da en önemlileri hücreler tarafından yapılan ve serumda bulunan polipeptid büyüme faktörleridir. Bu maddelerin bazıları uzmanlık etkenleri (kompetan faktörler) olup DNA yapımını uyarır fakat G0 veya G1 dönemindeki hücreleri bölünme için hazırlar (kompetan hücre); diğerleri progresyon etkenleridir, Bunlar hazırlanmış hücrelerde DNA yapımını uyarırlar. Bazı büyüme faktörleri hücre göçü, farklılaşması ve doku taslağının yeniden oluşturulmasını uyarır ve yara iyileşmesinin çeşitli evrelerini etkiler (266, 267).

### 2.9.3. Hücre Büyümesinde Moleküler Olaylar

Son zamanlarda; 1980'lerin ilk yıllarında ki kanser oluşumunu sağlayan onkogenler ve bunlarla ileri derecede homolog normal büyüme kontrolünü sağlayan protoonkogenler hakkındaki keşiflerin yol açtığı büyüme faktörlerinin uyardığı hücre çoğalmasındaki moleküler olaylar hakkında bilgilerimiz çok ileri düzeye varmıştır. Burada onarım ve neoplazi de kritik olan hücre bölünmesini sonuçlayan moleküler olaylar zinciri ve hücre büyümesini kontrol eden proteinlerdir.

Spesifik hücre büyümesi; hem hücre içindeki hem yüzeyindeki reseptörlere büyüme faktörü (ligan) bağlanması ile uyarılır. Büyüme faktörlerinin çoğunun plazma mebranlarında reseptörleri vardır, fakat steroid reseptörler hücre içidir, lipofilik yapılarla ilişkiye girerek hücre membranından geçerek çekirdek veya sitoplazmada reseptörlere bağlanırlar.

Çoğu büyüme faktörü reseptörleri (epidermal büyüme faktörü [EBF] ve platelet türevi büyüme faktörü [PTBF] reseptörleri gibi), ligan bağlanması ile aktifleşen intrinsek protein tirozin kinaz aktivitesi içerirler. Bu reseptör protein kinazların büyük glikosilli hücre dışı ligan bağlayan alanları, tek hidrofobik transmembran bölgeleri ve sitoplazmik alanları tirozin kinaz aktivitesi içerir (268).

Endojen kinaz aktivitesi uymayan diğer transmembran büyüme faktör reseptörleri hücre içi protein kinazları hücre periferine iterler. Her iki olayın net sonucu dinlenme evresindeki hücreyi büyüme siklusuna sokan protein fosforilasyon kaskadını aktive etmeleridir.

Tirozin kinazlar sinyal transdüksiyonu için zorunludur ve böylece hücre proliferasyonu için sinyallerin taşınmasında kritik olan bir veya bir kaç hedef proteine tirozin arlıklarının fosforilasyonu sağlanır. Tirozin kinazın etkili olduğu çeşitli maddeler saptanmıştır. Birincisi; fosfotidil -4, 5 bifosfat parçalanmasının katalizleyen fosfolipaz C-y sonuçta İki tane mesaj taşıyıcı kuşağı; hücre içi kalsiyum depolarını serbestleştiren inositol 1, -4, 5-tirofosfat ve diasil gliserölü (DG) oluşturur. DG; kinaz reseptörleri ile aynı perimembran bölgesindeki kısmen plazma membranına bağlı; serin tireonin kinaz ailesinin bir üyesi olan protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder.



Sitoplazmik tirozin kinaz ve reseptörlerini fosforilize eden ikinci enzim guanozin trifosfat proteini (GAP) ile aktive olan guanozin trifosfatazdır (GTP-az). Bu protein iki GTP-az'dan biri olan hücre çoğalmasını düzenleyen ras p21 aktivitesini uyarır diğeri ise çok iyi bilinen G proteinleridir (265).

Bu proteinlerden ikisi de hücre dışı sinyalleri (büyüme faktörü gibi) guanozin difosfat (GDP) – GTP değişimi aracılığı ile (adenilsiklaz ve fosfolipaz gibi) efektörlere bağlama görevi vardır. Sinyalin efektör proteine geçişini izleyerek GDP bağlarının hidrolize olması ile aktif G proteinleri kendilerini etkisizleştirirler. Tirozin kinaz reseptörleri ile GAP'ın fosforilasyonu (aktivasyonu) GAS-ras bileşkesinden çıkan sinyalleri düzenler.

Fosfatidil inositol 3 kinase (P1-3 kinaz)da içeren diğer maddeler (süstratlar) sinyal transdüksiyonunda potansiyel önemli olan inositol fosfat serisinde artışa neden olurlar ve bir serin tireonin kinaz olan Raf-1 çok sayıda transkripsiyon faktörünü fosforile eder. Protein fosforilasyonu hücre büyümesinde düzenleyici olarak giderek daha fazla ilgi çeken hücresel fosfatazlara karşıt etki eder. Bu fosfatazların aktifleşmesi veya inaktifleşmesi hücre büyümesi uyarımı ve inhibisyonu ile paralellik göstermektedir.

Sitoplazmada taşınarak mitozu hangi sinyalin yol açtığı bilinmemektedir. Buna karşın, dinlenme evresindeki hücreler de büyüme faktörleri etkisiyle çok sayıda hücre geninin uyarıldığı bilinmektedir. Bunlar; hücre siklusunda orta G1 den önce mRNAs arttıran, protein yapımının olmadığı dönemde uyarılan erken büyüme-düzenleyici genler ve orta G1 veya G1-Gs sınırında mRNAlar artmaya başlayan ve protein yapımına bağımlı geç büyüme-düzenleyici genler olarak ayrılabilir. Bu genlerin görevlerinin çoğu bilinmemektedir ve muhtemelen çoğu hücre çoğalması düzenlenmesinden doğrudan sorumlu değildir. Buna karşın büyüme düzenleyici genlerin arasında çok sayıda proteoonkogenler malign transformasyonlara eşlik eden mutasyonlar gösterebilir. Myc, fos, jun, gibi bazıları transkripsiyon faktörü için koddur ve DNA yapımının ve muhtemelen hücre bölünmesinin düzenlenmesinden sorumludur. Örneğin; jun protoonkogeni AP-1 transkripsiyon faktörünün bir kısmını kodlamakta ve fos jun u bağlayarak tüm AP-1, protein bileşkesini oluşturan bir proteini kodlamaktadır. Bu protoonkogenlerin normal hücre büyümesindeki

önemi sıçanlarda parsiyel hepatektomiden sonra karaciğer rejenerasyonunda en iyi şekilde örneklenmektedir. Parsiyel hepatektomi arta kalan karaciğer hücrelerinde proliferasyonu uyarmakta, böylece karaciğer cerrahi işleminden iki hafta sonra normal boyutlarına dönmektedir. Bu hücrelerde DNA yapımı; fos, myc, diğer protoonkogen transkriptleri ve ras la birlikte ekspresyonların zirveye çıkması ile artmaya başlar.

Büyüme faktörü uyarılması ile başlayan hücresel olaylar tartışılmıştır, fakat DNA replikasyonu, mitotik ipliklerin oluşumu, çekirdek ve hücre bölünmesine yol açan sinyallerin ne olduğu kesinlik kazanmamıştır. Açıkça bilinen bu olayların hücre siklusu sırasında oluşan siklinler denen bir grup proteinin kontrolünde olduğudur. G1 siklinlerinin düzeyi hücre S evresine girmeden önce birdenbire yükselir. Daha sonra parçalanarak S evresinin sonunda bazal düzeye iner. G2 evresinde genler G2 veya B siklinler olarak adlandırılan ikinci siklin seti oluşur, bölünmeyi izleyerek G2 siklinleri parçalanır ve uyarı ile yavru hücreler yeni hücre siklusuna başlarlar. Her iki siklin p34cdc kinaz ve siklin–kinaz bileşkesi fosforile olarak DNA replikasyonu ve mitoz ipliklerinin oluşumundaki proteinleri sağlarlar.

Özetle; polipeptid büyüme faktörleri reseptörlerine bağlanarak aktive ederler, bu olayların çoğu kinaz aktiviteleridir. Aktivasyonları çok sayıda maddeyi fosforilize ederek ikinci mesaj taşıyıcıları oluşturur. Bu sinyallerin çekirdeğe taşınmasını sağlar, burada transkripsiyon faktörleri DNA yapımını başlatır ve sonuçta hücre bölünür. Bu siklus olayları siklinler denen bir protein grubu tarafından düzenlenir.

#### **2.9.4. Büyüme İnhibisyonu**

Hücre büyümesi diğer taraftan büyüme inhibisyonu ile kontrollüdür. Büyüme inhibisyon sinyallerinin doku bütünlüğünün devamındaki etkisi yıllardır tartışılmaktadır. Doku kültürü veya in vivo gözlemler; bir hücre grubunun diğerinin büyümesini sınırladığını kanıtlamaktadır. Kontakt inhibisyon; kültürde büyüme inhibisyonunun bir göstergesidir. Büyümenin baskılandığına ait in vivo gözlemler de bulunmaktadır. Daha önce tartışılan parsiyel hepatektomi modelinde karaciğer normal preoperatif boyutu ve biçimini alınca karaciğer hücrelerinin bölünmeyi durdurmaları inhibitör sinyal etkisine bağlanmaktadır. Son zamanlarda bir bulgu da; tümör süpresör genlerin (veya antionkogenler) bazı kanserlerde kaybolduğunun gösterilmesidir, böylece hücresel inhibitör yolları kodlayan genlerin rolü

belirtilmektedir. Büyüme inhibisyonu, büyümenin uyarılması gibi polipeptid faktörlerden yararlanır. Bunlar, hücre yüzey reseptörlerini de içeren sinyal transdüsörler, hücre yüzey reseptörleri, sitoplazmik ikinci mesaj taşıyıcılar ve transkripsiyon düzenleyicilerdir. Her ne kadar tümör süpresör genler hakkında bazı bilgiler varsa da bu mekanizmaların çok azı tanımlanmıştır. Birçok hücre tipinde transforme edici büyüme inhibitör faktörü –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) büyüme inhibitörü olarak etkileyen bir polipeptiddir. Lokal doku mikroçevresinde solubl mitojenlere karşı hücrenin cevabını engelleyen hücre dışı insolubl matriks molekülleri de süprese edicidir. Her iki faktör de daha sonra tanımlanacaktır.

Son olarak büyüme inhibisyonu ve uyarılması olmak üzere her ne kadar çeşitli hücre içi metabolik yollar boyunca iç içe girse de iki yol olduğu hatırlanmalıdır. Nörofibromatoziste süpresör gen (NF-1)nin normal ras p21 proteini ile interaksyonu sonucu p21 proteinini etkisizleştirme buna bir örnektir.

### 2.9.5. Büyüme Faktörleri

Ağırlıkları 4.000–60.000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrel aktiviteyi etkileyebilen proteinlerdir. Farklı faktörlerin görevleri ve etkileri ile ilgili yeni buluşlar sürmektedir.

- Büyüme faktörleri, hücrel fonksiyonları endokrin, parakrin, otokrin veya intrakrin mekanizmalarla sağlar.
- Endokrin yolla etkileyen faktörler hedef hücreye kan yoluyla gider ve uzaktaki hücreleri de etkiler.
- Parakrin yolla etki eden faktörler salgılandıkları bölgede etkilidirler.
- Otokrin faktörler, tarafından salgılandıkları hücrenin fonksiyonlarını etkiler.
- Bazı transforme fibroblastlar, hiç salgılanmamış faktörlere hücrenin kendi içinde, intrakrin mekanizma ile yanıt verirler.

Büyüme faktörlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o faktör için reseptöre sahip olup olmamasına bağlıdır. Reseptöre bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla

tirozinkinaz uyarılarak sağlanır. Her hücrenin farklı büyüme faktörleri için farklı sayıda reseptörü bulunur. Büyüme faktörlerinin o bölgedeki konsantrasyonu ve reseptöre bağlanan miktarı, elde edilecek sonucu belirler. Matriks de, büyüme faktörlerinin çözünebilirliğini değiştirerek, hücrel aktiviteyi düzenleyecek faktör konsantrasyonunun değişmesini sağlayabilir. Ayrıca matriks, büyüme faktörlerinin bağlanıp çözülmesini ayarlayarak, ortamdaki faktörler için rezervuar görevi görür. Yine matriks, herhangi bir hücrenin, herhangi bir büyüme faktörüne vereceği yanıtı belirleyebilir (157).

Yara iyileşmesinde etkili olan tanımlanmış büyüme faktörleri;

- Epidermal Büyüme Faktörü (EGF),
- Trombositlerce salınan Büyüme Faktörü (PDGF)
- Asidik ve bazik Fibroblast Büyüme Faktörü (FGFs),
- Transforming Büyüme Faktörü alfa ve beta (TGF  $\alpha$ ,  $\beta$ ),
- Interlökin 1 (IL-1),
- Interlökin 2 (IL-2),
- Tümör nekroz faktör alfa (TNF  $\alpha$ )'dır.
- Epidermal Büyüme Faktörü (Epidermal growth factor, EGF); Urogastron gibi 53 aminoasitlik bir polipeptittir. Birçok dokuda bulunur ve trombosit degranülasyonu sırasında salınır. Hücrelerin çoğunda EGF'e ait reseptörler bulunur. En çok sayıda reseptör epitel hücrelerde bulunur; ancak endotel hücreler, fibroblast ve düz kas hücrelerinde de reseptörler vardır. Epitel hücreler, endotel ve fibroblastlar için kemotaktik özelliği vardır. Anjiogenezi ve kollajenaz aktivitesini uyarıcı özelliğe sahiptir.

Farklı yara modellerinde EGF'lerin etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. EGF, her gün topikal uygulandığında, tavşankulağı yara modeli, split-thickness epidermal yaralar ve parsiyel kalınlıktaki yanıkların epitelizasyonunu arttırmıştır. Kobaylarda, EGF ile desteklenen yaralarda, desteklenmeyenlere oranla, daha fazla kollajen ve glikozaminoglikan toplandığı gösterilmiştir. Kobaylarda, EGF desteği, kollajen birikimini hızlandırmıştır. EGF, sistemik uygulanan metilprednizolon'un yara iyileşmesini geciktirici etkisini geri döndürebilmiştir.

- Fibroblast Büyüme Faktörü (Fibroblast growth factor, FGF); Mezenkimal hücreler için mitojen olarak ilk kez bulunan bu faktörün anjiogenezi uyardığı ve yara iyileşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. Hem asidik hem de bazik olmak üzere iki tip FGF tanımlanmıştır. Bazik FGF'ün damarlanmayı uyarıcı özelliği yaklaşık 10 kat fazladır. Endotelial hücreler FGF'yi hem sentezler hem de ona yanıt verirler. Her iki tip FGF de endotel proliferasyonu ve motiliteyi artırarak neovaskülarizasyonu hızlandırır. Heparinin etkilerini güçlendirir. Bazik FGF, ayrıca kollajen sentezini de uyarır; yara kontraksiyonunu, epitelizasyonu, fibronektin ve proteoglikan sentezini uyarır.

FGF de çeşitli hayvan modellerinde incelenmiş; kobay kulağındaki yaraya topikal uygulanımı sonrası, bazik FGF'nin epitelizasyonu hızlandığı gösterilmiştir. Kobaylara subkütan enjeksiyon ile hücre sayısı ve kollajen içeriği artmıştır. Topikal bazik FGF, farelerde enfeksiyon ve diyabetin neden olabileceği yara iyileşmesi sorunlarına olumlu etki eder.

- Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü(Platelet-derived growth factor, PDGF); Trombositlerin alfa granülleri içinde bulunur. 32000 dalton ağırlığında bir glikoprotein olan PDGF, 2 disülfid bağıyla bağlanmış bölümden oluşur. A ve B adını alan bu üniteler % 56 oranında benzerlik gösterirler. AA, AB ve BB şekillerinde ifade edilen faktörün her üç formunun biyolojik aktiviteleri temelde benzer olup B ünitesi mitogenezi biraz daha güçlü uyarabilir. Tümörler, endotel hücreler, makrofajlar, düz kas hücreleri ve trombositler PDGF benzeri büyüme faktörleri salgırlar.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; makrofajlar ve polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini uyarır. Fibroblast ve düz kas hücrelerinde hem kemotaksis hem mitogenezi uyarır. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, kollajen, hyalüran ve fibronektin sentezini uyarır; ayrıca kollajenaz aktivitesini artırır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörünün bir alandaki konsantrasyonu, hangi hücrelerin ona daha çok yanıt verme yeteneğinde olduğunu gösterir, çünkü farklı hücreler, farklı PDGF konsantrasyonları ile o ortama çekilirler.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, hayvan modellerinde, etkili bir yara iyileşmesi destekleyicisi olarak gösterilmiştir. Tavşankulağı modelinde epitelizasyon hızını arttırdığı saptanmıştır. Farelere yerleştirilen subkütan gazlara hergün PDGF beta enjekte edilmiş ve enjeksiyon yapılmayanlara oranla, yapılanlarda, tedavinin 7. gününde hücre miktarında ve kollajen içeriğinde artma saptanmıştır. Farelerdeki insizyonel yaralanmalara kollajen vehikül içinde PDGF–BB uygulandığında, 7 hafta sonunda, kontrollere oranla, yara iyileşmesi daha belirgin olarak saptanmıştır. Radyasyon uygulanmış kobaylardaki insizyonel yaralar, kollajen içinde PDGF–BB ile desteklendiğinde, 7 ve 12. günlerde, yaranın sağlamlığında belirgin artma olduğu gösterilmiştir. Diyabetik farelerde eksizyonel yaralar, PDGF’ün topikal uygulanımı ile desteklendiğinde daha hızlı kapanmıştır.

- Somatomedinler (veya insülin benzeri büyüme faktörleri); esas olarak hepatosit ve fibroblastlarca sentezlenir ve fibroblast proliferasyonunu uyarmada PDGF ile birlikte çalışır.

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve FGF gibi maddeler, hücrelerin, hücre siklusuna erken girmelerini sağlar (G0 ve G1); kompetans faktörü olarak davranırlar. İnsülin, EGF ve somatomedinler de progresyon faktörü olarak davranır ve hücre siklusunun diğer basamaklarının ilerlemesini sağlar (S1, G2, M).

- Transforme Edici Büyüme Faktörü  $-\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ , TGF  $-\beta$ ); trombositler, makrofajlar, lenfositler, kemik, böbrek gibi farklı dokulardan izole edilmiştir. Trombositlerin alfa granülleri içinde yoğun miktarda bulunur, hasarlanan bölgeye salınır.
- Makrofajlar tarafından kendi üretimini otokrin yolla düzenler. Ayrıca monositleri uyurarak FGF, PDGF, TNF  $-\alpha$ , IL-1 gibi büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Hemen hemen tüm hücrelerin TGF- $\beta$  için reseptörü vardır ve en azından teorik olarak TGF  $-\beta$  ile uyarılabilirler.

Transforme edici büyüme faktörü  $-\beta$ ’da, yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Tavşankulağı modelinde epitelizasyonu hızlandırdığı kanıtlanmamıştır. Ancak kollajen sentezini uyarır. Yenidoğan farelerde subkütan enjeksiyon ile kollajen sentezi ve anjiogenezi uyardığı saptanmıştır. Gine domuzlarındaki yaralar açık

bırakılmış ve TGF- $\beta$  içeren gazlarla muamele edilmiş, sonuçta, 8. günde, bu tedaviyi görmeyenlere oranla, daha fazla granülasyon dokusu içerdikleri saptanmıştır. Farelerdeki insizyonel yaralara kollajen içinde TGF- $\beta$  uygulandığında, 3 ve 14. günler arasında, yaranın sağlamlığında, kontrollere oranla artma saptanmıştır. Transforme edici faktör  $\beta$  desteği, Adriamycin'e bağlı yara iyileşmesindeki zaıflamanın üstesinden gelebilmektedir. Glukokortikoide bağlı yara iyileşmesi zaafını, kollajen içinde TGF  $\beta$  desteği, 7. günden itibaren ortadan kaldırmaktadır.

Transforme edici faktör  $\beta$ , makrofajlar için kemotaktiktir; fibroblast kemotaksisi ve proliferasyonunu uyarır. TGF  $\beta$ , kollajen sentezinin en güçlü uyarıcısı olarak bilinir. Ayrıca kollajenazı aktive eden diğer faktörlerin uyarıcı etkisini azaltır. TGF  $\beta$  fibroblastlarca fibronektin ve proteoglikan sentezini; keratinositlerce de fibronektin sentezini uyarır. Yara kontraksiyonun da rol oynar. Matriksi organize edebilme özelliği nedeni ile remodeling olayında görev yapar.

Transforme edici faktör  $\beta$  tek başına, endotel hücre proliferasyonunu inhibe ederken, başka bir kofaktörle birlikte anjiogenezi stimüle eder. Ayrıca epitelyal hücre proliferasyonunu uyarır.

- Transforme Edici Faktör – Alfa (Transforming growth factor–alpha, TGF  $\alpha$ ); hem EGF hem de vaccinia büyüme faktörüne (VGF) benzer. Epidermal büyüme faktörü ile % 30 yapısal benzerlik gösterir; EGF'nin daha otokrin çalışabilen bir varyantı olarak kabul edilebilir. Uyarılmış makrofajlar, trombositler ve keratinositler ve vücuttaki diğer bazı hücrelerce sentezlenir. Biyolojik etkilerini EGF reseptörlerine bağlanarak gösterir.

Mezenkimal, epitelyal, endotelyal hücre büyümesini ve endotel hücre kemotaksisini uyarır. Endotelial hücre proliferasyonunu sağlaması açısından EGF ile aynı güçte; ancak anjiogenezi stimüle etmesi açısından 10 kat daha güçlüdür. Agar plaklarında fibroblast uyarımı sağlar.

- Interlökin – 1 (Interleukin – 1, IL-1); ilk olarak endojen bir pirojen ve lenfosit proliferasyon uyarıcısı olarak tanımlanmıştır. Makrofajlar tarafından olduğu gibi, bazı başka hücrelerce de, bakteriyel ürünler, C5a, immün kompleksler, gama interferon ve prostaglandinlerin uyarımı ile salgılanır. Epitel hücreleri, polimorf nüveli lökositler, monosit ve lenfosit-

ler için kemotaktik; fibroblastlar için değildir. IL-1, fibroblast proliferasyonunu, araşidonik asit metabolizmasını, kollajen sentezini, kollajenaz ve hyalüronidaz aktivitesini uyarır. Vasküler endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder.

- Interlökin – 2 (Interleukin-2, IL-2); esas görevi T hücre büyüme faktörü olarak davranmaksa da, yara iyileşmesinde rol oynayabilir.
- Tümör Nekroz Faktörü – Alfa (Tümör necrosis factor- $\alpha$ , TNF $\alpha$ ); adını ilk olarak, in vitro tümör hücreleri için sitostatik veya sitosidal bulunduğu için almıştır. Carswell tarafından yumuşak doku sarkomlarında nekroz oluşturabilmesi ile dikkatleri üzerine çekmiştir. Kanser kaşeksisi, endotoksik şokta da rol oynadığı düşünülmektedir. Sonraları, tümör hücrelerinin olduğu kadar, normal hücrelerin de TNF reseptörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Kaşeksiye neden olan kaşektin gibi ateş yükseltici özelliği olduğu gösterilmiştir.

Tümör nekroz faktörü-alfa; TNF  $\beta$  ile uyarılmış makrofajlar tarafından sentezlenen, 157 aminoasitli bir polipeptittir.. In vitro, endotel proliferasyonunu inhibe etmesine rağmen anjiogenezi uyarıcı etkisini, ikinci bir mesaj yoluyla yaptığı sanılmaktadır.

Büyüme faktörlerinin, birçok hayvan modelinde yara iyileşmesini hızlandırdığı açıkça gösterildiği için, insan çalışmalarına geçilmesi konusunda yapılacak araştırmalar desteklenmektedir. İlk araştırmalar, otolog trombosit ekstratlarının kollajen içinde uygulanması suretiyle yapılmıştır. Trombosit kaynaklı yara iyileştirme faktörü (Platelet derived wound healing factor, PDWHF), kronik yaraları olan bazı hastalarda hergün topikal olarak uygulanmış, kronik, iyileşmesi güç yaraların ortalama 10,6 haftada kapandığı görülmüştür (Tablo 3)(157).



**Tablo 3. Büyüme Faktörleri**

Büyüme Faktörü	Kaynağı	Görevleri
Trombosit–kaynaklı büyüme faktörü (Platalet–derived growth factor, PDGF)	Trombositler, makrofajlar endotel hücreleri, düz kas hücreleri	Fibroblast proliferasyonu nötrofil ve makrofaj kemotaksisi ve proliferasyonu, anjiogenez
Transforme edici büyüme faktörü beta (Transforming growth factor $\beta$ , TGF $\beta$ )	Trombosit, nötrofil, lenfosit, makrofaj, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kemotaksis indirekt anjiogenez, diğer büyüme faktörlerinin etkilerine yardım
Epidermal büyüme faktörü (Epidermal growth factor, EGF)	Trombositler(?), tükürük, idrar, anne sütü, plazma	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu ve granülasyon dokusu oluşumunun uyarılması
Transforme edici büyüme faktörü alfa (Transforming growth factor $\alpha$ , TGF $\alpha$ )	Aktive makrofajlar (?), trombosit, keratinosit, bazı dokular	EGF'ye benzer
İnterlökinler (Interleukins 1–2, IL–1, 2)	Makrofaj, lenfosit, birçok doku ve hücre	Fibroblast proliferasyonu, kollajenaz, nötrofil kemotaksisi
Tümör nekroz faktörü (Tümör necrosis factor, TNF)	Makrofaj, mast hücresi, T lenfositler	Fibroblast proliferasyonu
Lökosit kaynaklı büyüme faktörü (Leucocyte derived growth factor, LDGF)	Makrofaj, mast hücresi T lenfositleri	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Bağ dokusu büyüme faktörü (Connective tissue growth factor, CTGF)	Endotel hücreler, fibroblastlar	Bağ dokusu hücreleri için kemoatraktan ve mitojen
Fibroblast büyüme faktörleri (Fibroblast growth factors, FGF)	Beyin, pitüiter bez, makrofaj diğer doku ve hücreler	Epitel hücre ve fibroblast proliferasyonu, matriks depolanmasını uyarır, anjiogenez, yara kontraksiyonu
Keratinosit büyüme faktörleri (Keratinocyte growth factors, KGF)	Fibroblastlar	Epitel hücre proliferasyonu
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (İnsülin–like growth factor–1, IGF–1)	Karaciğer, plazma, fibroblastlar	Sülfath proteoglikanlar ve kollajen sentezini, fibroblast proliferasyonunu uyarır
İnsan büyüme hormonu (Human growth hormone, HGH)	Pitüiter bez, plazma	Anabolizma, IGF–1'i uyarır
İnterferonlar (Interferons, IFN)	Lenfositler, fibroblastlar	Fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezinin inhibisyonu

İleri araştırmalar için PDWHF ve plasebo, randomize, prospektif bir çalışmada, kronik deri ülserleri olan hastalara uygulanmıştır. PDWHF ile tedavi edilen hastaların % 81'i 8 haftada iyileşirken, aynı süre içinde plasebo grubunda düzelme % 15 oranında bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

nc bir çalışmada, ülserasyonlar önce serum fizyolojik veya Silvadene krem ile 3 ay boyunca tedavi edildikten sonra, Silvadene taşıyıcısı içinde PDWHF ile tedaviye geçilmiştir. İlk 3 aylık sürede lezyonların sadece % 11'inde iyileşme grlmştir. PDWHF eklendikten sonra ortalama 9,67 hafta içinde % 100 düzelme saptanmıştır (158).

Başka bir çalışmada, diyabetik nöropatik ülserleri olan 13 hastaya, PDWHF veya plasebo, prospektif, çift-kör olarak uygulanmış; PDWHF ile tedavi edilen 7 hastanın 5'inde tam iyileşme saptanırken, plasebo uygulanan 6 hastadan sadece 1'inde düzelme grlmştir. PDWHF ile tedavi edilen lezyonların küçülme miktarı 6,2 mm<sup>2</sup>/gün iken, plasebo grubunda aynı oran 1,8 mm<sup>2</sup>/gün olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Prospektif randomize çift-kör bir başka çalışmada PDWHF topikal solüsyon içinde, 26 adet alt ekstremite ülserasyonu olan 18 hastaya uygulanmış ancak bu çalışmada her iki grup arasında anlamlı olabilecek bir fark bulunmamıştır.

Bazı ülserlerin tedavisinde, saflaştırılmış PDGF-BB topikal olarak sıvı taşıyıcı içinde denenmiştir. 100 mikrogram/ml gibi yüksek bir konsantrasyon ile tedavi edilen lezyonlar; çalışma öncesi boyutlarının % 4'ne ulaşırken, kontrol grubu çalışma öncesi alanının % 21,8'ine ulaşmıştır. Pozitif bir etkiye işaret etmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Epidermal büyüme faktörünün, deri grefti donör bölgelerine, Silvadene taşıyıcı içinde, topikal uygulandığı çift-kör başka bir çalışmada, epitelizasyon ortalama 1,5 gün kısalmıştır. Başka bir çalışmada, iyileşmeyen ülserasyonları olan 9 hasta, Silvadene ile 3 hafta-6 ay tedavi görmüş ve çok az iyileşme elde edilmiştir. Silvadene içine EGF eklenip tedaviye geçildiğinde 9 hastanın 8'inde ortalama 34 gün içinde iyileşme saptanmıştır (159).

Venöz staz ülserlerinin tedavisinde büyüme faktörlerinin kullanımını araştırmak için yapılmış çift kör bir çalışmada, sıvı taşıyıcı içinde EGF topikal olarak uygulanmış; 10 haftalık çalışma süresinin sonunda EGF ile tedavi olan grupta % 35, kontrol grubunda % 11'lik düzelme saptanmıştır. Ülserasyonların küçülmesi, çalışma grubunda haftada % 7 oranında bulunurken; kontrol grubunda haftada % 3 oranında bulunmuştur.

Bazık fibroblast büyüme faktörü, çok merkezli, çift kör bir çalışmada bası ülserlerinde kullanılmış; dört hafta süreyle yatan hastalarda, sıvı taşıyıcı içinde FGF kullanılmış ve plaseboya oranla düzelme, anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. Histolojik olarak da FGF uygulanan hastaların yaralarında, fibroblast ve kollajen miktarında artma görülmüştür (161, 162).

Büyüme faktörleri ile yapılan insan deneyleri, ne yazık ki hayvan deneyleri kadar başarılı bulunamamıştır. Tüm araştırmacılar, PDVVF ile olumlu sonuçlar elde etmiştir. PDGF insanlarda bası ülserlerinde belirgin bir etki sağlayamazken, FGF dekübitis ülserlerinde, plaseboya oranla, istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme sağlayabilmiş, ancak çalışma sonunda yine bazı hastaların lezyonlarının devam etmesini engelleyememiştir. Staz ülserlerinde EGF kullanımı, tek olumlu sonuç veren çalışma olarak görünmektedir. Sonuç olarak büyüme faktörlerinin insanlarda kullanımının deneme aşamasında olduğu söylenebilir (160).

Yara iyileşmesinin bozulabildiği durumlarda, eksik olan faktörlerin yerine konması, iyileşmeyi hızlandırır.

Deneyisel modellerde, faktörlerin tek tek kullanımının, kombine şekilde kullanılmalarından daha az etkili olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, Büyüme faktörlerinin tedaviyi desteklemek amacıyla kullanılması klinik açıdan çok önemlidir ancak kullanım dozu formülasyonu ve zamanlaması gibi pratik bilgilerden yoksun olmamız, tedavinin standardizasyonunu maalesef engellemektedir.

Yaralanma sonrası ortaya çıkan doku defekti fibrin, eritrosit ve lökosit içeren kan pıhtısı ile dolar. İyileşme erken dönemde inflamasyon ile başlar. Makrofajlar mikroorganizmaları, ölü parankim hücreleri ve nötrofillerin nekrotik debrislerini ortadan kaldırır. Genellikle 3–5. güne kadar, bazen ise 24 saat gibi çok kısa bir süre

sonra fibroblastlar ve vasküler endotel hücreleri prolifer olarak yara iyileşmesinin temel özelliği olan özel bir tip dokuyu, "granülasyon dokusu"nu meydana getirirler. Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun pembe granüler görünümünden gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapiller vasküler yumağı temsil eder. Eski damarlardan tomurcuklanma yoluyla yeni damarlar oluşur (114).

Bu damarlar geçirendirler, protein ve kırmızı kürelerin ekstraselüler aralığa çıkmasına izin verirler (115). İyileşen yaralarda akut inflamasyon son bulunduğu halde görülen ödemin sebebi bu geçirgenliktir.

Granülasyon dokusundaki prolifer fibroblastlar artmış miktarda granüler endoplazmik retikulum içerir ve histolojik kesitlerde iri ve tombul yapıda izlenirler. Fibroblastların görevi proteoglikan ve kollajen sentezlemektir. Bazısı ise çentikli nükleus yapısı, periferde yoğunlaşan sitoplazmik fibril demetleri ve kontraktil proteinler gibi düz kas hücre özellikleri kazanırlar ve myofibroblast olarak isimlendirilirler.

Granülasyon dokusunda hemen her zaman bulunan makrofajlara ek olarak uygun kemotaktik stimulus varlığında nötrofiller, eozinofiller, mast hücreleri ve lenfositler de görülür. İyileşme ilerledikçe kollajende, fibroblast ve damar sayısında artma gerçekleşir. Damarların büyük kısmında trombozis ve dejenerasyon gelişir. Sonuçta, granülasyon dokusu inaktif görünümde iğsi şekilli fibroblastlar, yoğun kollajen demetleri, elastik doku fragmanları, ekstraselüler matriks ve az sayıda damardan oluşan skar dokusuna dönüşür (116).

Temiz bir insizyon olduğunda ve yara ağzları dikişle yanyana getirildiğinde görülen iyileşme yara iyileşmesinin en az komplike örneğidir ve primer iyileşme olarak adlandırılır. İnsizyon sınırlı sayıda epitel ve bağ dokusu hücresi yıkımına sebep olur, insizyon alanı dardır, hemen fibrin ve kan hücreleri içeren pıhtı ile dolar. Yüzeydeki pıhtının dehidrate olmasıyla kabuk meydana gelir. Kabuk yarayı örter ve dış çevreden izole eder.

Akut inflamasyon hızla başlar, 24 saat içinde insizyon kenarları nötrofiller ve monositlerce infiltre edilir ve eksuda sıvısı ile ödemlenir. Ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktiviteleri nekrotik doku, debris ve kırmızı kan kürelerini

ortadan kaldırmaya başlar. Hemoglobinin, hemosiderin ve hematidine dönüşür. Primer iyileşmede epidermis önemli rol oynar (117).

Her iki yara kenarındaki epidermis saatler içinde kalınlaşır, kesi yerleri boyunca insizyon aralığının derinliğine doğru ilerler ve 24–48 saat içinde yüzey krutunun altında orta hatta birleşerek devamlı ancak ince bir tabaka oluşturur. Epidermis invazyonunda göç eden hücreler bölünmezler, mitotik aktivite yara kenarındaki bazal tabaka hücrelerine sınırlıdır.

Üçüncü güne kadar nötrofillerin yerini büyük oranda makrofajlar almıştır. Granülasyon dokusu insizyon bölgesini giderek doldurur. Fibroblastlar ve kapiller tomurcuklanma görülmeye başlar. Kollajen lifleri üretilir. Ancak ilk lifler vertikaldir, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Epiteyal hücre proliferasyonu devam eder, yüzeydeki epidermal tabaka kalınlaşır.

Beşinci günde insizyon alanı granülasyon dokusu ile tamamen dolmuştur. Neovaskülarizasyon maksimumdur. Kollajen lifleri artar ve yatay düzlemde yer alarak kesi yerlerini birbirine bağlar. Epidermis normal kalınlığa ve matürasyona ulaşır ve yüzey keratinizasyonu görülür.

İlk 2 hafta içinde sürekli bir kollajen akümüasyonu ve fibroblast proliferasyonu vardır. Bu süre sonunda lökositik infiltrasyon, ödem ve artmış vaskülarite büyük oranda kaybolmuştur. Lezyonun rengi solmaya başlar. Birinci ayın sonunda inflamatuvar hücrelerden yoksun sellüler konnektif dokudan oluşan ve intakt epidermisle çevrili skar dokusu yarayı tümüyle doldurmuştur. İnsizyon hattı üzerindeki harap olan deri eklerinde rejenerasyon gerçekleşmez. Yara gerilme gücündeki artım ilk 6 ay boyunca devam eder ve orijinal gücün %80 ine ulaşır.

Dikiş materyali uzamış ve kompleks bir reaksiyona sebep olmaktadır. İlk 3 gün içinde epidermis ve deri eklerinin epiteli yabancı cisim varlığına reaksiyon göstererek dikiş boyunca ilerleyen 2–3 cm kalınlığında inkomplet bir epitel tüpü oluşturur. Epiteyal tüp ile sütür arasında fibrin, nötrofil ve eritrositler vardır. Bir ya da iki gün içinde mononükleer hücreler dermisteki tüpü çevreler. Tüpün oluşmadığı alt kısımlarda dikiş lökositler, nükleer debris, yabancı cisim dev hücreleri ve makrofaj içeren granülasyon dokusu ve genç kollajen ile çevrelenir.

Dikiş yaklaşık onuncu günde alınmasıyla, epitelyal tüp sütür traktı boyunca dermis içinde izole olarak kalır ve güçlü bir yabancı cisim reaksiyonu uyandırır. Bir sonraki hafta içinde ise tamamen absorbe edilir. Dikişlerin yüzeyde epidermiste bıraktığı defekt rejenerasyonla iyileşir (117).

Sekonder iyileşme, infarkt, inflamatuvar ülserasyon, abse oluşumu ve geniş doku defektleri olan yüzey yaralanmalarında olduğu gibi aşırı miktarda hücre ve doku kaybı varlığındaki iyileşme sürecidir. Yine de temel olaylar "primer iyileşme" ile benzerdir. Aradaki farklar, inflamatuvar reaksiyonun daha şiddetli, granülasyon dokusunun daha fazla miktarda oluşudur (118).

Granülasyon dokusunun gelişimi ile eş zamanlı olarak myofibroblastların fonksiyonuyla iyileşmeye büyük katkısı olan yara kontraksiyonu gerçekleşir. Progresif kontraksiyon yara boyutunu küçültür, ilerleyen epidermis sonuçta granülasyon dokusunun tümüyle örter. Gelişen skar dokusu başlangıçta pembe, damarsal yapıların azalmasıyla ileri aylarda giderek solar (119).

Son yıllarda yara iyileşmesinde sadece mikroskopik olarak hücrelerin incelenmesinin yetmediği, diğer biyolojik moleküllerin de görev aldığı gösterilmiş ve yara iyileşmesi için gerekli optimal koşullar yavaş yavaş berraklaşmaya başlamıştır. Böylelikle hücreler arası ve hücre iç olaylar da daha anlaşılır duruma gelmektedir.

Yara iyileşmesinin değişik basamaklarında çeşitli hücre tipleri, sitokinler, koagülasyon faktörleri, büyüme faktörleri, kompleman aktivasyonu ve matriks proteinleri değişen oranda görev alırlar (121). İlk iki dönemde yara alanında dolaşımın düzenlenmesi ve pıhtı gelişimi ile kan kaybı azalır ve biyolojik moleküllerin devreye girmesiyle iyileşme kolaylaştırılmış olur. Üçüncü basamak olan fibroplazi ve granülasyon döneminde fibroblast proliferasyonu ile dördüncü basamakta reepitelizasyon ve yara iyileşmesinin son basamağı olan beşinci basamakta da karşımıza çıkan kollajen fibrillerinin üretilmesi yeni iyileşen yaranın sağlamlaşmasında görev alırlar (122).

### **2.9.6. Bağ Dokusu İle Onarım**

Çoğalamayan parankima hücrelerinin hasarında bağ dokusu ile onarımında hücre büyüme ve farklılaşması iki merkezi önemli olaydır. Bu sonuçta skarı

oluşturur. Bu olayın dört birimi vardır: Fibroblastların göçü ve proliferasyonu, hücre dışı matriks depolanması, yeni kan damarları oluşumu (anjiogenezis), skarın yeni bir model oluşturmak üzere organizasyonu ve olgunlaşması (matürasyon).

Onarım olayı inflamasyon erken döneminde başlar. Bazen zedelenmeden 24 saat geçince fibroblast ve damar endotel hücreleri çoğalmaya başlayarak (üç-beş gün içinde) iyileşmenin belirtisi olan özel bir dokuyu (granülasyon dokusu) oluşturur. Granülasyon dokusu terimi yara yüzeyinde pembe, yumuşak granüllü görünümünden türetilmiştir, fakat histolojik niteliği yeni küçük kan damarları ve fibroblast çoğalması ile belirlenir.

Zedelenme kenarlarında fibroblastların göçü kuşkusuz PTBF, EBF, FBF, TBF–Beta gibi büyüme faktörleri ve iltihaba katılan makrofajlardan köken alan fibrojenik sitokinlerce sağlanır. Bu büyüme faktörlerinin bazıları aynı zamanda kollajen yapımını ve diğer bağ dokusu moleküllerinin yapımını uyarır. Erken evrelerde öncelikle proteoglikanlar oluşur; daha sonra kollajen hakim olur (265, 269).

Yeni damarlar önceden bulunan damarların dallanması veya tomurcuklanması ile oluşur ve bu olay angiogenezis veya neovaskülerizasyon olarak adlandırılır.

Angiogenezis göreceğimiz gibi önemli bir biyolojik olaydır, tümörün ilerleyici büyümesinde de ortaya çıkar. Yeni bir kapiller damar oluşumu en az dört evrelidir: kapiller dallanmaya ve hücre göçüne izin veren ana damarın bazal membranın proteolitik parçalanması; anjiogenik uyarıya doğru endotel hücre göçü; göç eden öncü hücrelerin hemen arkasında endotel hücre çoğalması ve endotel hücre olgunlaşması ve kapiller kanallar içine ilerlemesi. Bu yeni damarların endotelleri arasındaki bağlantıların zayıf olması damar dışı mesafelere proteinlerin ve eritrositlerin geçişine izin verir (268).

Bu yeni granülasyon dokusu genellikle ödemlidir. Gerçekten de, endoteller arası ilişkinin zayıflığı iyileşen yaralarda akut iltihabi yanıtın azalmasından çok daha uzun süre ödemin devamını sağlar.

FBF ve yeni tanımlanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) nü içeren çeşitli faktörler in vivo ve in vitro anjiogenezisi uyarır, FBF anjiogenezisi yönlendiren en iyi örnektir; bu bazal membran parçalanması için gerekli olan, endotel hücrelerinden proteinaz salgılanmasını uyarır; ayrıca yeni damar oluşumu

için gereken endotel hücre göçü ve çoğalmasını uyarır ve uygun matriks yapıların varlığında çoğalıp göç eden hücreler için kanallar oluşturur. FBF bazal mebranlara hasarlanan membranlardan serbestleşen heparini bağlar (264).

Granülasyon dokusunda hücre dışı artıklar, fibrin ve diğer yabancı maddelerin bulunduğu alana doğru giden makrofajlar hemen daima bulunur ve eğer uygun kemotaktik uyaran varsa nötrofüler, eozinofiller ve lenfositlerde görülür. Çok sayıda mast hücreleri de bulunur. İyileşmenin daha ilerisinde hücre dışı kapsam çoğunlukla kollajen artar ve aktif fibroblastlar ve yeni damarların sayısı azalır. Erken evreye özgü kan damarlarının çoğu trombozis ve erimeye uğrar hücreleri de makrofajlarca yutulur ve sindirilir. Granülasyon dokusunun sonucunda inaktif görünümlü, işsel-biçimli fibroblastlar yoğun kollajen, elastik doku parçalan ve hücre dışı matriks (HDM) ve çok az sayıda damardan oluşan skar gelişir (265, 269).

### **2.9.7. Yara İyileşmesinin Tanımı**

Normal yara iyileşmesi, birçok hücrel aktivitenin düzenli ve ard arda çalışması ile gerçekleşir. Bu aktiviteler arasında; fagositoz; polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar, primer fagositik hücrelerdir. Kemotaksis; kemotaksis hücrelerin bir engeli karşı göçü olup inflamatuvar hücreler, fibroblast ve anjiogenezde rol oynayan hücreleri etkileyen kemotaktik ajanlar, iyileşme olayına katkıda bulunur. Mitogenez; Mitogenezi uyaran ajanlar yara iyileşmesi için gerekli hücre bölünmesini sağlar. Kollajen sentezi; Esas olarak fibroblastlarca sentezlenen protein ve glikoproteinler, kollajen ve ara maddeyi oluşturarak yara iyileşmesinde kritik bir noktanın tamamlanmasını sağlar.

Diğer matriks komponentlerinin sentezi; yara kontraksiyonu ve skar remodeling yara iyileşmesinin son basamaklarını oluşturur. Bu hücrel aktiviteler gelişigüzel değil düzenli ve uyumlu bir şekilde sürer (265).

Yaralanmayı hemen takiben trombositler, hasarlanan dokuya yapışıp pıhtılaşma faktörleri ve granülleri içindeki büyüme faktörlerini salgırlar. Ortaya çıkan vazodilatasyonu, vazokonstriksiyon takip eder. Fibrin olgunlaştıkça yaralanan bölge kurumuş pıhtı ile hem daha fazla sıvı ve elektrolit kaybını, hem de çevreden gelebilecek kontaminasyonu önler. Trombositlerce salgılanan büyüme faktörleri iyileşme olayını başlatır (266).



Kısa bir süre içinde polimorf nüveli lökositler çevredeki kan damarlarının endoteline yapışmaya (marjinasyon) ve damar duvarı içinden geçmeye (diapedez) başlarlar. Polimorf nüveli lökositleri yara bölgesine çeken; hasarlanan doku, bakteri ve inflamatuvar ürünlerin oluşturdukları kemotaktik sinyallerdir (265).

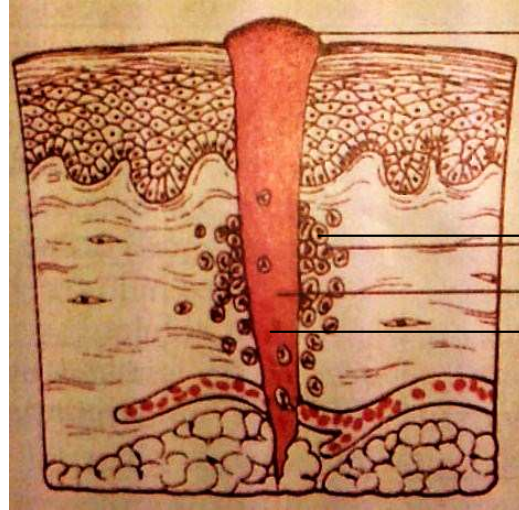
Polimorf nüveli lökositlerin ana görevi; yaralanan bölgeden bakteri ve yabancı cisimleri uzaklaştırıp enfeksiyon gelişimini engellemektir. Bu sürede epitelyal hücreler pıhtının altına doğru hareket eder ve çoğalarak epitel yüzeyini yeniden oluşturmaya başlarlar.

Doku iyileşmesinin bir sonraki aşaması, makrofajlar ile karakterizedir. Makrofajlar sadece debris, bakteri ve konağın dejenere hücrelerinin ortamdaki uzaklaştırılmasından sorumlu değil ayrıca zengin bir büyüme faktörü kaynağıdır. Makrofajlar yara iyileşmesi olayında hücrelerin, büyüme faktörlerinin ve matriks komponentlerinin düzenli bir şekilde davranmalarını sağlayan orkestra yönetmenleridir (267, 269).

İyileşmenin bir sonraki basamağında, epitelyal köprüler tamamlanınca, epitel hücrelerden enzimler salınıp, oluşmuş kabuğun hareketlenmesini sağlar. Epitel hücreler çoğalmaya devam edip epitel katlarını oluştururlar (156).

Doku tamirinin son fazı örneklemedir (remodeling); yaralanma öncesi doku bütünlüğü sağlanıncaya dek, hatta yıllar boyunca sürebilir.

Çeşitli yönleriyle sekonder iyileşme primer iyileşmeden farklıdır: kaçınılmaz olarak büyük doku defektleri; başlangıçta uzaklaştırılması gereken daha fazla fibrin, nekrotik doku ve eksüda içerir. Sonuçta iltihabı reaksiyon daha yoğundur. Daha fazla granülasyon dokusu oluşur. Büyük defektler iç organ gibi derin dokularda oluşursa granülasyon dokusu ile içinde fagozilik beyaz hücreler kapanmanın tüm sorumluluğunu taşırlar çünkü yüzeyden akış yoktur. Büyük yüzey yaralarında görülen yara büzüşmesi (kontraksiyon) belki de primeri sekonder iyileşmeden açıkça farklıdır en iyi niteliklerdir. Büzüşme fibroblastlardan farklı ultrastrüktürel ve fonksiyonel birçok nitelikleri düz kas hücresi ile eşdeğer myofiblastlar tarafından sağlanır (265, 268, 269)(şekil 8. a, b, c)(şekil. 9. a, b, c).

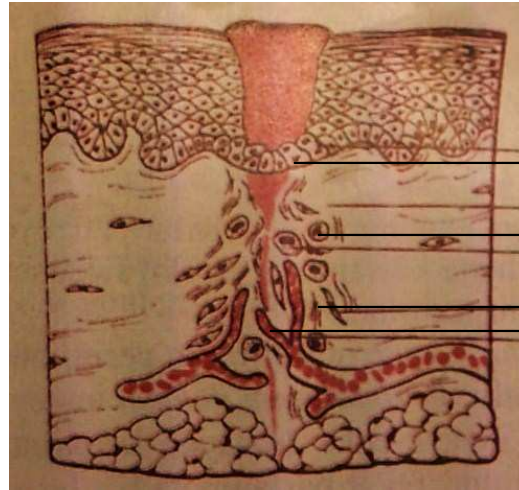


**24 SAAT**

nötrofil

pıhtı

Şekil: 8 a



**3 -7 GÜNLER**

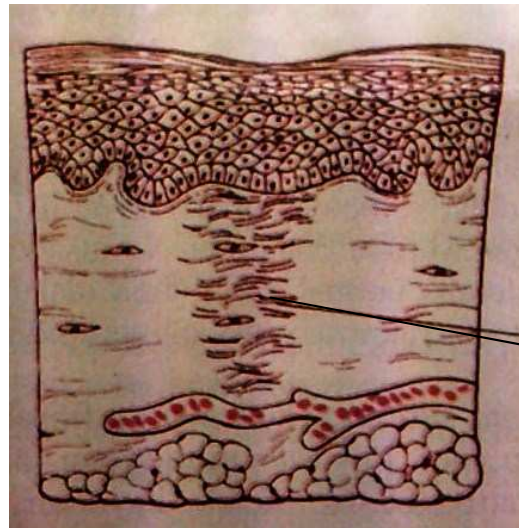
mitozlar

makrofaj

fibroblast

Yeni kapiller

Şekil: 8 b

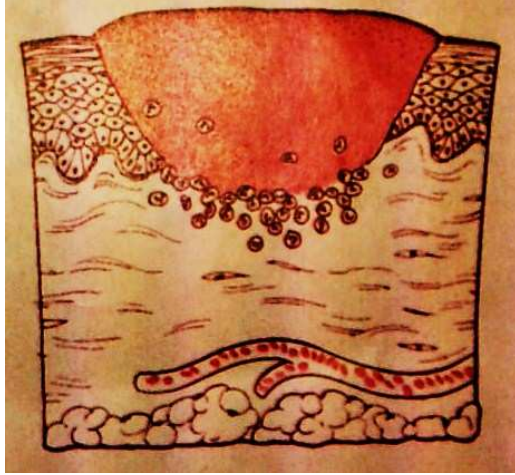


**HAFTALAR**

Fibröz birleşme

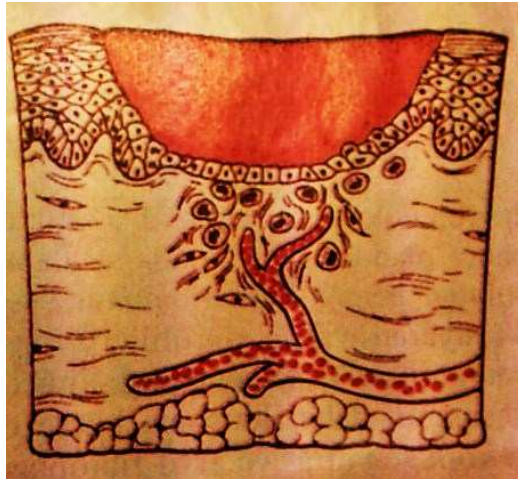
Şekil: 8 c

Şekil 8. (a, b, c): Primer Yara İyileşmesi (265)



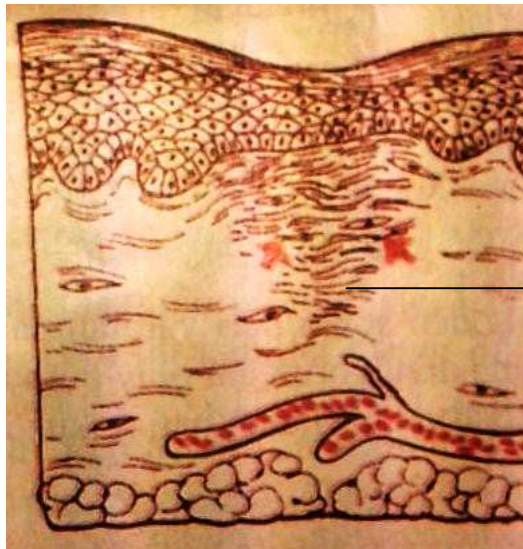
**24 SAAT**

Şekil: 9 a



**3 -7 GÜNLER**

Şekil: 9 b



**HAFTALAR**

Yara Büzüşmesi

Şekil 9. (a, b, c): Sekonder Yara İyileşmesi(265)

### 2.9.8. Yara İyileşmesinin Mekanizmaları

Yara iyileşmesi belirli bir düzen içinde karmaşık çok iyi yönetilen parankimal hücrelerin rejenerasyonu, hem parankimal hem bağ doku hücrelerinde çoğalma ve göçü, proteinlerin yapımı bağ dokusu ve parankimal elemanlarının yeniden model oluşumu kollajenizasyon ve yara gücünün kazanılmasını içeren bir olaylar dizisidir. Bu olayların altındaki mekanizmalar embriyogenez sırasında olanlara benzer ve aynı zamanda kanserdeki anormal büyüme ile de ilişkilidir. Epitel hücrelerinin göçü, çoğalması ve farklılaşmasında, bağ dokusu oluşumunda ve yeni damarların oluşumunda büyüme faktörlerinin rolü vardır. Eşit derecede yara iyileşmesinde hücreler arası ve aynı olayda hücre dışı matriks ilişkileri göç, çoğalma ve farklılaşma önemlidir (266).

Herhangi bir doku hacminin büyük kısmının oluşturan ve proteoglikanlar ve glikozamino glikanlardan oluşan bir jel içine gömülü fibröz yapısal proteinler ve yapıştırıcı (adeziv) glikoproteinler içeren ESM'dir. ESM iki biçimdedir; bağ dokusu interstisyel matriksi ve epitel ve bazı mezenkimal hücreleri (endotel ve düz kas) çevresindeki bazal membran olmak üzere. Çok iyi bilinen yumuşak doku turgoru ve iskelet dokusu rijiditesini sağlama görevi dışında ESM hücrelerin üzerinde oturacağı, göç edeceği ve çoğalacağı bir madde oluşturarak doğrudan doğruya hücrelerin biçim ve görevlerini etkiler. Çoğu ESM nin üç birimi vardır: Gly-x-y tekrarlayan dizilimine sahip üç polipeptid alfa zincirinin üçlü heliksinden oluşan kollajen 30 ayrı alfa zinciri, 15 kollajen tipini oluşturur. Bazı kollajen tipleri fibriller yapar (interstisyel veya fibriller kollajenler, tip I, III ve V gibi), diğerleri (tip IV gibi) fibrilsizdir ve bazal membrana katılırlar (265).

İnterstisyel kollajenler iyileşen yaradaki bağ dokusunun özellikle skarın büyük kısmını oluştururlar. Adeziv glikoproteinler bir taraftan büyük çoğunluğu hücre dışı matriks komponentlerini tutan diğer taraftan spesifik integral hücre membran proteinlerini bağlayan farklı iki yapısal protein niteliği taşır, böylece ESM komponentlerini birinden diğerine ve hücrelere bağlar. Bu grup fibronektin, laminin, trombospondin, tenascin ve diğerlerini içerir.

Fibronektin büyük (400.000 kd) multifonksiyonel birbirlerine disülfid bağlarıyla bağlı iki zincirden oluşan bir glikoproteindir. Hücre yüzeyleri, bazal

membranlar periselüler matriksler ile ilişkili fibronektin fibroblastlar, monositler, endotel hücreleri ve diğer hücreler tarafından oluşturulur. Fibronektin özel yollarla ve integrin reseptörleri aracılığıyla diğer çok sayıda ESM komponentlerini (kollajen, fibrin, heparin ve proleoglikanlar) bağlar (265).

Bu reseptörler transmembran glikoproteinleridir ve hücre içi özel yollarla hücre iskeleti elemanlarıyla etkileşerek hücre hareketi veya farklılaşmasını uyarır. Çoğu integrin hücre adhezyonunda anahtar rol oynadığı düşünülen tripeptit arginin–glisin–aspartik asit (RGD) spesifik aminoasit zincirlerini farkedenden matriks proteinlerine bağlanır. Bu nedenle fibronektin doğrudan hücrelerin tutulması, yayılması ve göçüne etkir. Ek olarak FBF gibi büyüme faktörlerinin proliferatif etkisine karşı kapiller endotel hücreleri gibi. Bazı hücrelerin duyarlılığının oluşmasına da yardımcıdır. Bu fibronektinin hücre içi kimyasal uyarı yollarını aktive etmesi ve hücre biçimini değiştirmesine bağlanmaktadır. Bu nedenle fibronektin çoğalan endotel hücreleri tarafından aktif olarak yapılmaktadır (269).

Bazal membranlarda en fazla bulunan ve yara iyileşmesinde diğer bir önemli glikoprotein de laminindir. Bu büyük (800–1.000 kd) çapraz biçimli yapı bir taraftan bazal membranı geçerek hücrelerin yüzeyindeki spesifik reseptörlere ve diğer taraftan kollajen tip IV ve heparin sülfat gibi matriks komponentlerine bağlanır. Lamininin aynı zamanda hücrelerin bağ dokusu maddelerine bağlanmasını yönlendirdiğine inanılır; kültürde çeşitli hücre tiplerinin büyümesi, yaşamım sürdürmesi, yapısı, farklılaşması ve hareketini etkiler. FBF etkisi ile endotel hücre kültürlerinde laminin anjiogeneziste çok kritik olan endotel hücrelerinin dizilmesi ve sonuçta kapiller tüp oluşumunu ayarlar. Diğer ESM'ler de kapiller tüp oluşumunu uyarabilirler; hücre biçim ve fonksiyonunu kontrol eden ESM kompozisyonuna bağlı moleküler yollar önceden tanımlanan hücre büyümesini etkileyenlerden daha az bilinmektedir. Büyük olasılıkla büyüme faktörleri ve farklı ESM molekülleri reseptörleri genel hücre içi sinyal mekanizmalarını kullanmaktadır. Proteoglikanlar ESM'nin üçüncü komponentini oluşturur (266).

Proteoglikanlar bir protein çekirdeğe kovalan bağlanan glikozaminoglikanlar (dermatan sülfat ve heparin sülfat gibi) içerir. Hyaluronik asit gibi protein kor olmaksızın glikoz aminoglikanlar da dokuda bulunabilir. Bağ dokusu yapı ve

permeabilitesini düzenlemede farklı rol oynarlar. Proteoglikanlar aynı zamanda hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenleyen integral membran proteinleridir. Örneğin; sindekan temel fibroblast büyüme faktörü gibi bazı büyüme faktörlerinin ve kollajen, fibronektin, trombospondin bağlayan bir integral membran glikoproteinidir. Hücre iskeletindeki aktin ile ilişkilidir ve epitel tabakaları yapısını korumaktadır.

Özetle, yara iyileşmesi biri solubl ve diğeri insolubl olmak üzere en az iki sinyal içerir. Solubl moleküller büyük potipeptid büyüme faktörleri ve büyüme inhibitörleridir. İnsolubl faktörler laminin, fibronektin ve kollajen gibi hücre dışı matrikslerdir ve genellikle hücre büyüme ve farklılaşmasını düzenlerler.

### **2.9.9. Kollajen Yapımı ve Yara Gücü**

Yara iyileşmesinde yaranın gücü ve skarlaşma primer olarak kollajen depolanması ile ilişkilidir. Daha önce tanımlandığı gibi fibroblastlar tarafından kollajen yapımı yara iyileşmesinde 3–5 günde erkenden başlar ve yaranın boyutuna bağlı olarak haftalar boyunca sürer. Kollajen yapımı; iyileşen yarada lökositler tarafından salgılanan büyüme faktörleri (PKBF, FBF) ve sitokinleri(İL–1, TNF) de içeren çeşitli faktörlerce uyarılır.

Kollajen birikimi yalnızca yapıma bağlı değil fakat aynı zamanda kollajen parçalanmasına da bağlıdır.

Kollajen parçalanması içlerinde en fazla çalışılanı kollajenaz olmak üzere çinkolu metalloproteinaz ailesi ile gerçekleşmektedir. Bu metalloproteinler yalnızca yara iyileşmesinde değil aynı zamanda normal embriyonik gelişimde de dokunun modelini oluşturmakta önemlidir. Çeşitli hücre tipleri tarafından (fibroblast, makrofajlar, nötrofiller, sinoviyal hücreler ve bazı epitel hücreleri) yapılan kollajenaz normal fizyolojik koşullarda kollajeni üçlü heliks yapısından eşit olmayan ve diğer proteazların sindirimine daha duyarlı iki parçaya ayırır. Bu organizma için potansiyel bir tehlikedir, fakat bu enzim bazı kimyasal maddeler (HOC1) ve enzimlerle (plazmin, proteazlar) la aktive olan latent (zimogen) halde serbestleşir. Ayrıca metallo proteinlerin spesifik doku inhibitörleri (DİMP) ile hızlı bir şekilde aktive kollajenazlar inhibe olabilir. Böylece bu proteinazların kontrolsüz etkilerine karşı çok sayıda önlem alınmıştır. Nötrofiller, makrofajlar ve fibroblastlar tarafından yapılan kollajenazlar inflamasyon ve yara iyileşmesinde kollajenin parçalanmasında

rol oynar. Parçalanma zedelenen alanda artıkların uzaklaştırılması ve defektin kapatılmasında gereken bağ dokusu onarımı için model oluşturmada yardımcıdır (269).

Dikkatle dikilmiş yaralar cerrahiden hemen sonra özellikle dikiş alanlarında bu gücün % 70 ini kazanırlar. Dikişler çoğu kez birinci haftanın sonunda alınınca yara gücü % 10 kazanılır, fakat sonraki 4 hafta içinde bu hızla artar. Artış hızı daha sonra yavaşlar orijinal insizyondan ortalama 3 ay sonra bir plato oluşturur. Bu plato zedelenmemiş derinin % 70–80 i gücündedir, bu da yaşamın devamı için yeterlidir (267).

Gücün yeniden kazanılması sonuçla zedelenmemiş derinin orijinal düzeyinin altında sonuçlanan (S) harfi şeklinde bir eğri ile gösterilebilir. Bu eğrinin yapısal veya biyokimyasal açıklaması tartışmalıdır. Yalnızca kollajen yapımına bağlanamaz, çünkü bu güç eğrisi yaranın kollajen artışına paralel değildir, fakat oluşan kollajen tipi ile ilişkili olabilir. Her ne kadar yetişkin doku kollajeni tip I ise de granülasyon dokusunda ilk biriken kollajen embriyo derisine özgü tip I'dir. Skar olgunlaşırken Tip III kollajenin yerini Tip I almaktadır.

Yara iyileşmesi tartışmasını toparlarken yara iyileşmesinde kollajenizasyonun dinamik ve çevreyi değiştiren doku onarımındaki diğer olayların bir proto tipidir. Bir iltihabın erken evresini fibroplazi, bunu da dokunun yeniden biçim kazanması ve skarlaşma izler. Farklı zamanlardaki farklı mekanizmalar düzenli olarak hücrelerin göç etmesi (migrasyon), çoğalma (proliferasyon) ve farklılaşma (differansiasyon) ile hücre dışı matriks proteinlerinin yapım ve parçalanması için gerekli kimyasal uyarıları başlatır. Bu proteinler doğrudan doğruya hücresel olayları etkiler ve büyüme faktörlerine hücrelerin cevap vermesini düzenler. Bu senaryodaki moleküler ayrıntıların çoğu bilinmemektedir, fakat etkinliklerin büyük kısmı birbirleriyle ilişkisiz gibi görünse de, yara iyileşme olayı iyi şekilde koordine edilmektedir (269).

### **2.9.10. Yara İyileşmesini Etkileyen Unsurlar**

Bir kısmı bilinmeyen bir kısmı ise çok sayıda etkenler bu yara iyileşmesi olaylarını değiştirebilir, bazen de onarım olayının kalitesini ve yeterliliğini bozar.

Konakçaya ait birçok sistemik lokal etkenler– onarım yanıtının yeterliliğini etkiler. Beslenme yara iyileşmesinde belirgin etkiye sahiptir. Örneğin, protein

yetersizliği ve özellikle C vitamin yetersizliği kollajen yapımını inhibe ederek iyileşmeyi geciktirir. Glukokortikoidlerin fibroplaziye etkilerine bağlı olarak antiinflamatuvar güçleri iyi bir biçimde belgelenmiştir. Lokal faktörler içinde infeksiyon yara iyileşmesini geciktiren tek en önemli etkindir. Karın içi basıncının artması gibi, mekanik etkenler karın yaralarında rüptüre yol açarak yara açıcı olarak adlandırılır. Arterioskleroz veya venöz akışı geciktiren venöz anomaliler yetersiz kanlanmaya yol açarak yara iyileşmesini bozarlar. Son olarak gereksiz dikişler veya çelik, cam ve hatta kemik parçaları gibi yabancı cisimler iyileşmeyi bozar (265).

Zedelenmenin olduğu doku da dikkate alınmalıdır. En iyi onarım stabil ve labil hücrelerden oluşan dokulardadır. Permanant hücrelerden oluşan dokuların zedelenmeleri kaçınılmaz olarak skarlaşmaya yol açar ve çok hafif oranda hücreler restore olur. Bu myokard infarktüsünün iyileşmesindeki durumdur. Zedelenme alanı veya dokunun niteliği ana belirleyicilerdir. Organizmada çeşitli durumlarda doku içinde veya boşluklarındaki (plevra, periton, sinovya boşlukları) ihtihaplarda aşırı eksuda görülür. Bu durumlarda onarım eksudanın eritilmesi ile başlatılır. Sabit doku hücrelerinde nekroz yoksa önceki yapı çok iyi şekilde geri kazanılır. Karşıt olarak nekroz varsa eksuda alanında granülasyon dokusu gelişir ve onu fibröz dokuya dönüştürür, buna organizasyon denir.

Normal yara iyileşmesinde bile büyüme değişiklikleri oluşabilir. Aşırı miktarda kollajen birikimi keloid olarak adlandırılan tümoral skarların oluşumunu sonuçlar. Keloid oluşumu kişisel eğilime bağlıdır ye bilinmeyen nedenlerden ötürü zencilerde daha sık görölmektedir. Henüz keloid oluşumunun mekanizmasını bilmiyoruz. Yara iyileşmesinde diğer bir farklılık aşırı miktarda granülasyon dokusu oluşumudur. Çevre deri üzerine ilerler ve epitelizasyonu engeller. Bu aşırı granülasyon olarak adlandırılır. Aşırı granülasyon yakılarak veya cerrahi çıkarılarak uzaklaştırılır, böylece epitel bütünlüğünün sağlanmasına izin verilir. Son olarak (nadiren) insizyon skarları veya travmatik zedelenmeleri aşırı fibroblast ve diğer bağ dokusu elemanları proliferasyonları izler, gerçekten de eksizyondan sonra tekrarlar. Agresif fibromatozis olarak adlandırılan bu çizgideki lezyonlar benign proliferasyonla, düşük dereceli malign tümör oluşumları arasında bir geçiş oluşturur. Gerçekten de onarımın benign karakteristik hiperplazisi ile neoplazm arasındaki çizgi göreceğimiz gibi çok incedir (268, 269).



Yara onarımında fibroplazinin mekanizmaları–hücre çoğalması, hücreler arası ilişkiler, hücre matriks ilişkileri ESM depolanması–romatoid artrit, akciğer fibrozisi ve hepatik siroz gibi hastalıklarda kronik iltihabi fibrozise benzemektedir. Aynı büyüme faktörlerini (PTBF, TBF–Beta gibi) içerir ve fibronektin ve diğer ESM komponentlerinin önemli bir rolü vardır. Düzenli yara iyileşmesinden farklı olarak bu hastalıklar fibroplazinin uyarılması ya da büyüme faktörleri ve fibrojenik sitokinlerin yapım ve salgılanmasını sağlayan lenfosit monosit ilişkisindeki immün ve otoimmün reaksiyonların gelişimi veya enzimler ve diğer monojik aktif moleküllerin kontrolsüz etkileriyle birlikte Örneğin; normal yara iyileşmesinde model oluşumu için önemli olan kollajenin kollajenazlarla parçalanması romatoid artritde eklem harabiyetine yol açar (266).

### **2.9.11. Yara İyileşmesinde Kollajenin Yeri**

Bağ dokusunun en önemli yapısal protein komponenti kollajendir. Yara iyileşme süreci, birçok basamaktan geçen çok dinamik bir olay olduğundan kollajenin hangi dönemde görev aldığı söylemek zor olabilir. Birden fazla mekanizmanın söz konusu olduğu ileri sürülmektedir (120).

Klinik uygulamada, kollajen değişik amaçlarla kullanılabilir. Jel veya sellüloz şeklindeki kollajenin hemostatik etkili oluşu hemofili tanısı alan hastalarda kullanımında tercih nedeni olmaktadır (123). Lif şeklindeki kollajen sütür maddesi olarak kullanılabilir. Saflaştırılmış tip I sığır kollajeninin steril süspansiyonu, kırışıklıkların ve akne sekellerini tedavisinde yer almaktadır.

Farmasötik açıdan bakıldığında en ilginç form kollajen süngerlerdir. Kollajenin yapı matriks proteini olarak doku tamirinde fizyolojik bir modulator olduğu bilinmektedir. Heterolog liyofilize kollajen de aynı rolü terapötik olarak oynar (123).

Sığır tendon kollajeninin liyofilize süngerlerinin mekanik bir destek gibi davrandığı deneylerle gösterilmiştir (123). Kollajen ile hücreler (trombositler, lenfositler, makrofajlar), büyüme faktörleri, sitokinler, diğer matriks proteinleri (örneğin fibronektin ve hyaluronik asit) ve koagülasyon faktörleri arasındaki ilişkiler tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak kollajen implant uygulaması ile hastanın durumunda iyileşme oluşu ve iyi tolere edilişi klinik olarak gözlenen bir gerçektir (123). Hayvan deneylerinde; belirgin debride edici etkisi olduğu, bakteri sayısını

azalttığı, yüzeysel yaralarda epitelizasyon alanını arttırdığı saptanmıştır. İnflamatuar fagositik hücreleri aktive ettiği ve tamir dokusun damarlanmasını arttırdığı iddia edilmektedir (124).

Yara alanında ilk olay hemostaz, damarların büzülmesi ve trombosit agregasyonudur. Trombositlerin kollajene bağlanması, trombosit agregasyonunu arttırmada önemli rol oynar.

Kollajen ayrıca Faktör XII'ye direkt etki ederek de kanamının durmasında yardımcı olur. Heterolog kollajen uygulamasının yara alanında fibronektin miktarını da arttırdığı iddia edilmektedir. Fibronektinin kemotaktik özellikleri vardır (125).

Fibrin, stabilizan faktör (Faktör XIII) yardımıyla fibrini bağlayabilir ve pıhtı oluşumunda önemli bir rol oynar. Yara iyileşmesindeki fibrozis, skar kontraksiyonu ve bağ dokusu yapımında fibroblast ve kollajen etkileşiminin söz konusu olduğu öne sürülmektedir. İn vitro bir çalışmada fibroblast ortamlı kollajen jel kontraksiyonun, fibronektin–alfa 5 beta 1 etkileşiminden bağımsız olduğu ama beta 1 integrin matriks reseptörleriyle kollajen fibrilleri etkileşiminden etkilendiği gösterilmiştir (126).

Hayvan deneylerinde, yapay olarak oluşturulan yaralara kollajen sünger uygulanması, eksüda yapımında ve lökosit sayısında da artışa neden olmaktadır.

Eksüda artışıyla fagositozu sağlayan ve antibakteriyel etkisi olan maddeler ve ek olarak doku tamirinin başlangıç döneminde önemli yer tutan çeşitli plazma faktörleri de ortama girmiş olur. Bu faktörlerin tetiklediği olaylar zinciri sonucunda oluşan trombin ve fibrin, yara alanında geçici stabilizasyonu sağlar. Hücresel, fibroblastik ve epitelyal proliferasyon gerçekleşir.

Lökosit sayısındaki artış hem granüosit, hem de mononükleer hücre artışı şeklindedir. Polimorf nüveli lökositler yara iyileşmesinde çok önemli rol oynamasalar da doku artıklarını ve mikroorganizmaları yok eder, kollajeni kemotaktik etki gösteren parçacıklara ayırırlar. Makrofajlar ise yara iyileşmesinde rol alan en önemli inflamatuvar hücrelerdir. Neovaskülarizasyon ve yara debridmanı oluşturmanın yanısıra hücre çoğalmasını ve aktivasyonunu sağlayan ve yapı proteinleri sentezini tetikleyen sayısız proteik faktörleri salgırlar (127).

Ülserli bölgeye uygulanan kollajen sünger, fibrin köprüler ve yeni sentezlenen kollajen yardımıyla ülser zeminine yapışır. Sonuçta kollajen fibriller arasında lökosit, makrofaj, fibroblast ve epitel hücrelerinin canlı tutulması sağlanır. Immunglobulinler ve kompleman depolanır. Heterolog kollajen aynı zamanda yarı-kapalı bir ortam oluşturduğu için enfeksiyonlara karşı engel oluşturur, yara yatağında da yeterince nem ve oksijen olmasını sağlar, termostatik etkisi vardır. Topikal uygulama sırasında irritasyon, intolerans veya sensitizasyon gözlenmemiştir. Tedavi edilen hastaların hiçbirinde genel olarak toksik, allerjik veya idiosenkrazik bulgulara rastlanmamıştır. Sığır aşıl tendonundan elde edilen tip I kollajen, asitle çözünmediği ve liyofilizasyon öncesi herhangi bir kimyasal çapraz bağlanma işlemine maruz bırakılmadığı için uygulama sırasında başka maddelerin de dokuya geçmesi engellenmiş olur (128).

Kollajenin yara iyileşmesindeki açıklığa kavuşan etki mekanizmaları aşağıda özetlenmiştir:

- Hemostatik etki
- Trombositlerle etkileşim
- Fibronektin ile etkileşim
- Eksüda artışı
- Hücresel komponent (özellikle makrofaj) artışı
- Fibroblast proliferasyonuna destek

Heterolog sığır kollajeni ile birçok çalışma yapılmıştır. Sedlarik ve arkadaşlarının hayvan derisi üzerinde yaptığı çalışmada, hayvanlar iki kontrol grubuna ve iki deneysel gruba ayrılmıştır. Deneysel grupları, doğal olarak ve kimyasal olarak hazırlanmış kollajen sünger ile kapatılan yaralar oluştururken, kontrol gruplarını havaya maruz bırakılanlar ve parafin örtü ile kapatılanlar oluşturmuştur. Sonuçlar karşılaştırıldığında havaya maruz bırakılanlar 50 günde, derisinde yapılan, okluzif bandajla karşılaştırmalı bir çalışmada yara iyileşmesi kollajen süngerle 21-7 günde olurken, okluzif bandaj uygulananlarda 39-13 günde gerçekleşmiştir.(129) Aynı araştırmacının, insan derisinde, değişik nedenli deri ülserleri tedavisinde dextranomer ile karşılaştırmalı yaptığı çalışmada liyofilize heterolog kollajenin, iyileşme zamanını istatistiksel anlamlı olarak kısalttığı ve özellikle ağrının giderilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir.

Hayvan derisinde, poliüretan süngerle karşılaştırmalı yapılan başka bir çalışmada da kollajen süngerle iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (130).

Kollajen sünger uygulananlarda iyileşmenin diğer uygulamalardan hızlı olduğu histopatolojik olarak da ispatlanmıştır (131).

Son yıllarda sığır kollajeni ürünlerine alternatif olarak domuz kollajeninden üretilen ürünler dış ülkelerde piyasaya verilmiştir. Hayvan deneylerinde implantasyon sonrasında kalsium depolanmasının görülmemesi memelilerin bu maddeyi daha iyi tolere ettiğini göstermektedir (132, 133).

### **2.9.12. Yara İyileşmesinde Beslenmenin Etkileri**

Deney hayvanlarında normal beslenmenin % 60 oranında kısıtlandığı durumlarda bir hafta içinde kollajen çapraz bağlarında bozulma, 4 ay içinde de kollajen sentezinde azalma tespit edilmiştir (134). Protein eksikliği (malnutrisyon veya Kwashiorkor), yara iyileşmesinin gecikmesinde önemli bir rol oynar. Üstelik yara iyileşmesinin tüm boyutları bu durumda aksar.

Nitekim proteinsiz bırakılan deney hayvanlarında fibroplazi, matriks formasyonu, anjiogenez defekt gösterir (135). Protein eksikliğinde konakçının hücresel ve humoral bağışıklık sistemleri de bozulur. Ayrıca hipalbuminemiye bağlı olarak gelişen ödem, normal yara çevresinde de blokajlar yaratır. Karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki anormallikler ise, yara iyileşmesini direk veya indirek mekanizmalarla bozar. Endojen olarak sentezlenmeyen, bazı doymamış yağ asitleri, yeni hücre membranının oluşumunda ve prostaglandinlerin sentezindeki temel yapı taşlarıdır.

Karbonhidrat ve yağ gereksinimleri yeterli olmadığı durumlarda enerji kaynağı olarak aminoasitler oksitlenir. Ve zamanla, aminoasitlerin tüketimi sekonder protein eksikliğine neden olur. Genelde tek başına protein eksikliği (malnutrisyonu) nadir görülür. Hastaların çoğunluğu kombine enerji ve protein malnutrisyonu olarak karşımıza çıkar. Vitamin, iz elementler ve mineral eksiklikleri de yara iyileşmesinin spesifik boyutlarını bozabilir. Keratinizasyon ve fibroblast maturasyonuna olan etkilerinden dolayı, A-vitamini epitelizasyonu, kollajen sentezini ve stabilitesini uyarır. Ayrıca makrofajların çoğalma ve aktivasyonunu da sağlar.

Vitamin-C (askorbik asit) demir ve oksijenle beraber kollajen sentezi sırasında, lizin ve prolinin hidrolizasyonu için gereklidir. C-vitamini eksikliğinde kollajen demetler unstabl ve kolay degrade olduklarından derinin gerginliği ve kapiller frajilite azalır. A vitamini gibi, C-vitamini de inflamatuvar cevabı uyarır ve eksikliğinde konakçının infeksiyonlara direnci düşer. Vitamin eksikliği olmayan hastalarda bu vitaminin ek olarak verilmesi yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olmaz. Ancak özellikle ağır yanık yaralarında günde 1-2gr. C-vitamini verilmesi yaygın bir pratik uygulamadır.

K- vitamini pıhtılaşma faktörlerinin üretiminde önemli bir unsur olduğundan, eksikliğinde yetersiz hemostazdan dolayı hematoma oluşumu kaçınılmazdır. Diğer vitaminlerin yara iyileşmesindeki rolleri belirgin değildir. B-kompleks vitaminleri farklı metabolik yollarda kofaktör olarak görev yaparlar. Ve hayvan çalışmalarında protein ve kollajen sentezini azaltabilirler (E vitamini takviyesinin etkileri ise çelişkilidir. Ancak eksikliği yara iyileşmesinde aktif bir rol oynamaz.) (135, 136).

İz elementler ve mineraller iyileşmede etkili enzimler için kofaktörlerdir. Çinko metalloenzimler, serbest oksijen radikallerini parçalayan superoksit dismutaz ve protein sentezi ile hücre bölünmesini sağlayan DNA ve RNA polimerazları içerirler. Çinko ayrıca hücre membranını stabilize eder ve retinol taşıyan proteinlerle A-vitaminin transportunu kolaylaştırır.

İyonize radyasyonun doku ile etkileşimi dokudaki iyonizasyon doğrudan veya dolaylı yoldan olabilir. Işınım enerjisi yeterince yüksek olduğunda, bir atom veya molekülden bir veya daha fazla elektronu fırlatabilir. Işınımın hücre içindeki oksijen ve su molekülleri ile karmaşık etkileşimi sonucu hızla hareket eden elektrik yüklü serbest radikallerin oluşması, çevresindeki organik maddelerin kimyasal, yapısal ve fonksiyonel özelliklerini değiştirerek, hücreyi dolaylı olarak iyonize eder. İyonizasyon sırasında açığa çıkan enerji hücreye zarar verir. Hücre içindeki hasara hedef yapı, DNA'dır. Sonuçta; anatomik ve fonksiyonel bozukluğa yol açmayan yapısal değişikliklerden, hücre ölümüne kadar varabilen farklılıkta hasarlanmalar görülebilir. Bazen hücre bölünme yeteneğini kaybedebilir. Radyasyon tipi ile biyolojik etkinlik değişmektedir. Yüksek enerjili  $\alpha$  parçacıkları yoğun iyonizasyona neden olurken, düşük enerjili x-ışınlarının biyolojik aktivitesi daha düşüktür (139).

Normal ve tümörlü dokuların çoğalma ve onarım yetenekleri birbirinden farklıdır. Bu özelliklerden faydalanılarak normal dokular yerine tümörlü dokuların ortadan kaldırılması işlemi radyasyonun terapötik kullanımında başarılabilmektedir (137, 139).

## **2.10. Doku Hasarı Onarımında Fizik Güçlerin Yeri:**

### **2.10.1. Radyasyonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi**

Modern radyasyon tedavisi in vivo ve in vitro deneylerle gelişmiştir. Tedavinin etkinliği çeşitli faktörlerle değişebilmektedir. Tedavi edici radyasyon tipleri;

- **Brakiterapi:** Radyoaktif kaynağın, direkt tümör içine veya üzerine konularak kullanılmasıdır. Bu yöntemin avantajı, radyasyon dozunun çok sınırlı bir alana uygulanarak, çevresindeki normal dokuların gereksiz yüksek dozlardan korunmasıdır (138, 139).
- **Teleterapi:** Radyoaktif kaynağın ( $\gamma$  veya x-ışınları veya parçacık radyasyonu) tümöre dışardan yönlendirilmesidir. Işın enerjilerinin farklı olması nedeniyle tümöre özgü radyoterapi tipini seçebilmek önem kazanmaktadır (138, 139).

Işın enerjisi arttıkça doku penetrasyonu da artmaktadır. 1950'lere kadar düşük enerjili ışınlar yayan ortovoltaj cihazları kullanılırken, bugün tümörlerin çoğu, yüksek enerjili ışınlar üreten mega-voltaj cihazları ile tedavi edilmektedir. Megavoltajın avantajı, bu yüksek enerjili ışınların deri ve yüzeysel yapıları tam doz radyasyondan koruyarak, derin dokulara nüfuz edebilmesidir (139).

Maksimum radyasyonun depolanabildiği doku derinliği  $D_{max}$  olarak gösterilmektedir. Bu noktadan sonra ışınım miktarı doku tarafından azaltılmaktadır.  $D_{max}$  kavramının anlaşılmasında birikim dozu da önemlidir. Işınım enerjisi arttıkça, birikim dozu da artmaktadır. Örneklerle açıklanacak olursa; yüksek enerjili fotonlar, doku içinde yüzeyden derine doğru yol alırken hücre tabakalarından elektronlar fırlar. Fotonlar giderek yavaşlarken, enerjileri de yüzeyden belli bir uzaklıkta depolanmış olur. Bu, doku tarafından emilen dozdur ve mesafenin artmasıyla  $D_{max}$ 'a ulaşılır.

İşte fotonun enerjisine bağlı olmak üzere yüzeysel ve derin dokular arasında oluşan depolanmış enerji farkı, megavoltajın deriyi koruyucu etkisinden sorumludur. Megavoltaj ışınlarında maksimum doz, 0,5–3 cm derinlikte oluşmaktadır ve deri yüzeyindeki doz maksimum doza göre çok daha düşüktür. Böylece derin yerleşimli tümörler tam doz radyasyon alır. Ortovoltaj için bunun tam tersi doğrudur. Dmax, deri yüzeyinde veya çok yakınındadır ve birikim dozu farkı da ihmal edilebilir düzeydedir. Buna göre ortovoltaj ışınları, sadece yüzeysel yerleşimli deri tümörlerinin tedavisi için uygun bir seçenek oluşturmaktadır. Yüksek enerjili ışınlar, bazen yüzeysel deri tümörleri ve eşlik eden lenf nodlarının birlikte tedavilerinin amaçlandığı durumlarda kullanılmaktadır. Bu durumda yüzeysel dokuların aldığı radyasyon dozunu arttırabilmek için, deri üzerine bolus denilen ve doku yerine geçen maddeler uygulanır (138, 139).

Radyasyona karşı doku cevabının moleküler oksijenle değişebileceği uzun zamandan beri bilinmektedir. Elementer oksijen varlığında gerçekleşen ışınım sonucu hücre duyarlılığı, anoksik bir ortama göre 2 veya 3 kat daha fazladır (139). Oksijenin bu etkisini, serbest oksijen radikalleri ile DNA hasarını sabitleştirerek, onarımın olanaksız hale getirmek yoluyla gösterdiği düşünülmektedir. Oksijen yokluğunda hasarlı organik moleküller suyla birleşerek zedelenmeyi geri çevirir. Oysa oksijenle birleştiklerinde oluşan karboksil grupları moleküle kalıcı hasar verir (140). Bununla birlikte radyasyon tedavisini takiben kısa sürede oluşan yeni oksijenlenme, hipoksinin önemini azaltmaktadır (138). Yalnız  $\gamma$  ve x-ışınları gibi düşük enerjili radyasyonlar için oksijenizasyonun önemi büyüktür. Hücre döngüsünün değişik dönemlerinde radyasyon duyarlılığının değiştiği gösterilmiştir. Bu bulgu kemoterapi seçimi ve radyoterapinin planlanmasında önemlidir. Genel olarak hücreler, G2 aralığı ve mitoz dönemlerinde radyasyon hasarına açık, sentez döneminde ise dirençlidir (138, 139).

Belirli bir radyasyon dozunda ışınlanan hacim arttıkça normal doku toleransının azaldığı ve yan etkilerin arttığı bilinmektedir (138, 139).

Radyoterapi esnasında toplam tedavi süresinin uzatılması, erken reaksiyonları belirgin derecede azaltırken, geç reaksiyonlar üzerinde çok fazla bir etkisi yoktur. Ayrıca bölünmüş doz miktarlarının azaltılarak tedavi süresinin uzatılması, geç

radasyon yan etkilerinde azalma olmaksızın tümörün ortadan kaldırılamaması riskini de taşımaktadır. Bölünmüş doz miktarlarının arttırılarak toplam tedavi süresinin kısaltılması ise çok daha ciddi geç reaksiyonlara neden olmaktadır. Çok sayıda ve karmaşık faktörlerin radasyon cevabını değiştirebilmesi nedeniyle, tecrübelerden faydalanılarak toplam doz, tedavi süresi ve kaç bölümde verileceğine ilişkin tablolar oluşturulmuştur.

Radasyonun bölünmüş dozlar halinde verilmesinin çeşitli üstünlükleri vardır. Bu uygulama ile hücrelerin radasyona duyarlı devrede yakalanmaları amaçlanmaktadır, ikinci bir neden; 6–8 saat arayla verilen dozların, normal dokuların onarımı için iyi bir fırsat oluşturmasıdır. Tümör dokusu aynı mahareti gösteremeyeceğinden, kısmen seçici bir etki meydana gelecektir. Ayrıca tek dozla karşılaştırıldığında, geç radasyon komplikasyonları da daha azdır. Buna karşın, tümör hücrelerinin bu doz aralıklarında bir dereceye kadar yeniden çoğalabilmesi de istenmeyen bir etkidir (139, 140).

Dokunun aldığı radasyon enerjisi miktarı aynı olsa da farklı radasyon tipleri farklı miktarlarda biyolojik hasara neden olur (140). Örneğin nötron radasyonu, deri ve subkütan yağ dokusunda megavoltaja göre daha şiddetli hasara neden olur (141).

Radasyonun deri üzerindeki etkiler intraoperatif radyoterapi hariç, tüm radasyon tedavileri ve radasyon yaralanmalarının da çoğu, zorunlu olarak deriyi ilgilendirmektedir. İyonize radasyonun dokularda oluşturduğu biyolojik etkiler rad veya Gray ile ölçülür. Rad, 1 gram dokuya 100 erg enerji taşıyan ışınım miktarıdır. 1 Gray 100 rad'a eşittir (141). Derideki gözlem kolaylığı, bu konu ile ilgili yoğun çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Radasyonun yumuşak dokular üzerindeki yan etkisi doğal ortamı değiştirmesiyle olur. Derideki her hücre tipi radasyon hasarına kendine özgü bir şekilde cevap verir. Derinin radasyona cevabı, 6 aydan kısa sürede ortaya çıkıyorsa erken reaksiyon, 6 aydan uzun sürede ortaya çıkıyorsa geç reaksiyon olmak üzere iki grupta incelenebilir. Bu değişikliklerin şiddeti doz–zaman–hacim faktörlerine bağlıdır.

Erken reaksiyonlar; eritem, kuru deskuamasyon, ıslak deskuamasyon, olmak üzere üç türdür.



Eritem, en erken görülen yan etkidir ve ışınım alanına sınırlıdır. Gy'lik tek doz radyasyonu takip ederek 1–24 saat içinde beliren erken eritem 2–3 gün içinde ve genellikle fark edilemeden gözden kaybolur. Bu etkinin, proteolitik enzim aktivasyonu ile kapiller geçirgenliğin artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Hafif bir pigmentasyon kalabilir veya hiç olmaz. Yoğunlukla gözlenen esas eritem, 8 Gy'lik tek doz radyasyonu takip ederek yaklaşık 8 gün sonra ortaya çıkar. İzleyen 8 gün için de en belirgin hale gelir. Eritemin ortaya çıkış zamanı, yoğunluğu ve izlenme süresi doza bağlıdır. Bu eritem genellikle pigmentasyonla sonuçlanır. Esas eritemin, epidermin bazal tabakasındaki hücrelerin zedelenmesine bağlı olarak gelişen inflamatuvar reaksiyondan kaynaklandığı sanılmaktadır. Radyasyondan 6–7 hafta sonra bazen eritemin 3. devresi gelişebilir ki, bu da 2–3 hafta devam edebilir (137, 138, 141).

Kuru deskuamasyon; epidermin bazal hücreleri, bölünmekte olan diğer hücreler gibi radyasyona oldukça hassastır. Günde 1 Gy gibi düşük dozlar bile mitoz hızını azaltarak epitelde geçici bir incelemeye neden olur. Eğer canlılığını koruyan hücreler 3–4 hafta zarfında ölü hücreleri telafi edebilirse kuru deskuamasyon görülür. Bu deskuamasyon, koyu hatta bazen siyah renktedir. Koyu renk, radyasyon etkisi ile melanositlerde spesifik enzimatif aktivitenin artmasına bağlıdır (142).

Islak deskuamasyon, daha yüksek dozlarda bazal hücrelerin hemen hemen tamamı kaybedilir. Yaklaşık 4 haftalık süre içerisinde skuamöz hücrelerin tümü stratum korneuma ulaşarak dökülmüş olacağından, dermiş açığa çıkar ve yüzeyde seröz bir sızıntı oluşur (142).

Her erken reaksiyonu bir dereceye kadar kalıcı olarak tanımlanabilecek geç reaksiyonlar izler. Eritem, pigmentasyon ve hatta kuru deskuamasyon düzelebilir; ancak bu, hiçbir zaman derinin iyileştiğini göstermez. Ayrıca radyasyon doz ve kalitesine bağlı olmak üzere erken reaksiyonlar görülmeksizin, ülserasyon ve karsinom gibi ciddi geç reaksiyonlar da oluşabilir (138).

Geç reaksiyonlar; hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon, fibrozis, telenjiektazi, sebace ve ekrin bezlerde disfonksiyon, nekroz, tümör gelişimi, ana başlıkları altında incelenmektedir.

Bağ dokusu genel olarak radyasyona geç cevap verir. Hasar boyutu bölünmüş doz miktarıyla orantılıdır. 200 cGy üzerindeki dozlarda fibrosis ve atrofi görülebilir (140). Tam doz radyasyon ile endotel hücreleri mezenkimal hücreler ve epitel hücrelerinin çoğalma yeteneği kaybolur. Geç devrede epidermal–dermal atrofi, vaskülarizasyonda azalma, fibrosis ve hatta doku yıkımı ile nekroz oluşabilir (143). Radyoterapiye bağlı kronik radyasyon hasarının görüldüğü alanlarda geç devrede tümör gelişebilir. Bu risk yüksek dozlara göre, 2–10 cGy gibi orta dozlarda, hücre ölümü yerine DNA'nın kısmen zedelenecek mutasyonlar oluşturması nedeniyle daha fazladır (138).

Keratinositler; epidermin ana elemanı olan keratinositler dört tabaka halinde dizilim gösterirler İlk tabakayı oluşturan bazal hücreler mitoz ile çoğalarak diğer tabakalardaki skvamöz hücreler için kaynak teşkil eder. Böylece hücreler bir taraftan günlük aktiviteler sonucu kaybedilirken, diğer taraftan yerine konabilir. Epidermal yenilenme için gerekli zaman 59–72 gündür. Daha önce de sözü edildiği gibi, bölünmekte olan bazal keratinositler G2 ve M devrelerinde radyasyona maruz kaldıklarında ölürlür. Çok sayıda epidermal hücre ölümü eğer 1 ay içinde telafi edilebiliyorsa kuru deskuamasyon, tüm bazal hücrelerin ölümü ise ıslak deskuamasyon ile sonuçlanır (138).

Radyasyonun hücre düzeyinde oluşturduğu hasar başlıca üç grupta tariflenebilir:

- Letal hasar: Geri dönülmez hücre harabiyetidir.
- Subletal hasar: Hücrenin zedelenmesi için belirli bir süre içinde iki kez radyasyon verilmesi gereklidir. Bu hasarın onarımı için gerekli süre yaklaşık 2 saattir,
- Potansiyel letal hasar: Radyasyon hasarının, radyasyona maruz kaldıktan sonra hücre ortamındaki değişiklikler sonucu meydana gelmesidir. Genellikle tedavi edici radyasyon sonucu ani hücre ölümü görülmez; fakat bazal keratinositlerin çoğalma kapasitesi yok olur. Bu hücrelerin farklılaşarak korneositleri oluş–turabilmeleine rağmen; deskuamasyon hızı yavaşlamıştır. Örnekten de anlaşılacağı üzere radyasyon dozu ile hücre kaybı eş zamanlı değildir.

Onarım bazal tabaka veya folikül epitelinden göç eden hücreler ile başlar. Radyasyon alanında mitoz yeteneğini koruyan hiçbir hücre kalmadıysa onarım için yara kenarlarından hücrelerin gelmesi beklenir ki, bu durumda iyileşme çok daha yavaş olacaktır.

Erken devrede yoğun radyasyon hasarı bül oluşumu ve epidermal nekroza neden olur. Geç devrede ise stratum korneumda hiperkeratoz veya atrofi, stratum malpighii'de dejenerasyon oluşabilir. Telenektatik damarlar etrafında epidermis aşağı doğru düzensiz olarak uzanır. Böyle bir zeminde fiziksel, kimyasal veya enfeksiyöz yaralanmalar kolayca oluşur ve tümör gelişimine eğilim vardır. Bu ilişki çeşitli araştırmalarla da gösterilmiştir (138, 139).

Radyasyon tedavisi sırasında güneşe maruz kalan alanların ışınlanması sonucu, bu bölgelerde tümör gelişme riski yüksektir. Çocuklarda ve erişkin yaş gurubundaki hastalarda Tinea kapitis nedeniyle radyoterapi uygulanan saçlı derinin kanserlerinde artış saptanmıştır. Deri kanseri olan hastaların % 88'inde radyasyon dermatiti bulunmuştur. 20 Gy üzerindeki radyasyon dozlarının tümör sayısını da arttırdığı gösterilmiştir. Sıklıkla skuamöz hücreli karsinom. bazal hücreli karsinom görülür.

İyonize radyasyon, erken devrede kan damarlarının bazal membranında dejeneratif değişikliklere ve geçirgenliğin artmasına neden olur. Kapiller konjesyonun, direkt hasara veya çevre bağ dokusu hasarına bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Geç devrede ise damar duvarında ödem, tıkanma ve tromboz oluşabilir. Nihayet yavaş yavaş ilerleyen damar kaybı yerini, radyasyon hasarından etkilenmemiş derin yerleşimli damarlarda rekanalizasyon hasarından etkilenmemiş derin yerleşimli damarlarda rekanalizasyon ile birlikte fibröz dokuya bırakır (138, 139, 142). Yüzeyel kan damarlarında subendotelyal fibröz hiperplazi ile birlikte telenjektazi görülebilir. Ülserasyon alanında büyük damarlar tamamen tıkanabilir. Papiller dermiste lenfödem belirgin olabilir.

Her kıl follikülü anagen, katagen ve telogen evrelerden geçerek gelişimini tamamlar. Saçların % 85'i anagen, % 14'ü telogen, % 1'i katagen safhada bulunur. Kıl follikülünün radyasyona en duyarlı olduğu zaman, mitotik aktivitenin yoğun olduğu anagen devredir. 5 Gy'lik bir radyasyondan 3 hafta sonra kıllar dökülür. Sonuçta kıl kaybı, alopesi veya kıl displazisi oluşur. Tekrar çıkan kıllar eski

yoğunluğuna veya uzama hızına ulaşamaz. Doza bağlı olmak üzere kıl follüküllerindeki melanositlerde etkileneceğinden hiper veya hipopigmentasyon oluşabilir. Ayrıca radyasyon sonrası çıkan kıllar daima daha ince yapıdadır ve bazen de düz özelliğini kaybederek kıvrılabilir. Kronik radyasyon dermatitindeki kıl follüküllerinin yerini skar dokusunun almasıyla kalıcı saç kaybı görülebilir. Bu durumda; keratinosit kaynağı olarak görev yapan kıl follükülleri ortadan kalkmış olacağından, epidermal yaralanmaların iyileşmesi çok zordur (138, 139, 142).

Ter bezleri, deri ekleri içinde radyasyona en dirençli yapıdır; ancak yüksek dozlarda (30 Gy/3 hafta) terleme fonksiyonu kaybolur.

Sebase bezler, ter bezlerine göre radyasyona daha duyarlıdır. Sebase bezlerin fonksiyonunun kaybolmasıyla deri kurur ve fissürler için zemin hazırlanmış olur. İnfeksiyonu önlemek için derinin esnekliğinin korunması özel bir önem taşır (142).

Melanositler epidermiste pigment yapımından sorumludur. Sentezlenen melanin, melanositlerin dendritik uzantıları vasıtasıyla keratinositlere aktarılır. Bir melanosit yaklaşık 36 keratinosit ile bağlantılıdır. İyonize radyasyon, ultraviyole radyasyonuna benzer şekilde tirozinazı aktifleştirerek pigmentasyonu arttırmaktadır. Pigmentasyon aynı zamanda toleransın azaldığına işaret eden bir bulgudur (142).Radyasyonun hasara uğrattığı deride oluşabilecek herhangi bir yaralanma da, dermiste pigment depolanmasına neden olur. Kronik radyodermatitli deride hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, telenjektazi ve atrofinin oluşturduğu poikiloderma tablosu sıklıkla görülür (138, 139, 142).

Bağ dokusunun radyasyona duyarlılığı orta derecededir. Dermal bağ dokusunun başlıca hücresi fibroblastlardır. Bu hücrelerin yerine konmamak üzere kaybı, ekstrasellüler matrikste azalmaya neden olur. Histolojik olarak izlenebilecek ilk değişiklik, kollajen demetlerindeki ödem ve dermal inflamasyondur. Dermisin tamamen nekroze olması durumunda ülser oluşur (152,153).

Geç devrede dermiste geniş, yıldızvari radyasyon fibroblastları, mevcut kollajende şişme ve hyalinizasyon, ayrıca yeni kollajen oluşumu ve fibrosis gözlenir. Fibrosis deriye tahta gibi sert bir yapı kazandırır. Bu reaksiyon, şişman bireylerde veya alt karın duvarı, üst servikal ve paramandibular bölgelerde sıklıkla görülmektedir (142).

Yara iyileşmesinin radyasyon hasarlı deride nasıl olduğunu incelemeyen önce daha önce uzun uzun değindiğim, normal yara iyileşmesini bilmek gereklidir. Bu, karmaşık dinamik bir süreçtir ve başlıca üç devrede incelenebilir: akut inflamatuvar evre, yeni doku oluşumu ile karakterize onarım evresi ve yeniden şekillenme evresi (138).

Akut inflamatuvar evre; vasküler reaksiyon, öncelikle vazokonstriksiyon ve bunu takip eden reaktif vazodilatasyon sonucu lenfatik ve vasküler sıvı dokuya geçer. Bu süreçte histamin, serotonin, kininler, PGE1 ve PGE2 gibi mediatörler rol oynamaktadır.

Hücrel reaksiyon, kanamayı durdurmak üzere yara alanına başta trombositler olmak üzere kanın şekilli elemanları göç eder. Trombosit kümelenmesi fibrin tıkaç oluşumu ile sonuçlanır. Ayrıca trombositlerden salgılanan çeşitli proteinler (TGF- $\alpha$  trombosit kaynaklı büyüme faktörü, TGF  $\alpha$   $\beta$  -transforme edici büyüme faktörü, trombosit faktör 4, fibronektin) farklı aşamalarda fonksiyon görür. Nötrofiller antibakteriyel etki gösterir ve canlılığını kaybetmiş dokuyu eritir. Lenfositler, salgıladıkları lenfokinlerle fibroplaziyi uyarır veya inhibe eder. Yara alanına ortalama 5. günde gelen makrofajlar ise yara iyileşmesinin başlıca hücreleridir; bakteri, yabancı cisim, nekrotik materyal vb. fagosite ettikten başka yeni doku oluşumu için gerekli olan TGF, TGF $\alpha$ , b, İL-1 (Interlökin 1), TNF (Tümör nekroz faktörü), FGF (Fibroblast büyüme faktörü) gibi sitokinleri salgırlar. Ayrıca anjiogenetik faktörlerle neovaskülarizasyona öncülük ederler (138).

Epitel onarımı, ilk 24 saat içinde yara kenarlarından veya zedelenmemiş kıl folliküllerinden bazal keratinositler yaranmış alana göç eder. Trombosit, makrofaj ve fibroblastlardan salgılanan epidermal faktörlerin etkisiyle keratinositler çoğalarak yara yüzeyini kaplar.

Dermal onarım, fibroblastların, 3. günde fibronektin yapılar boyunca yara alanına göç etmesiyle başlar. Fibroblastlar ve genellikle makrofajlardan salgılanan büyüme faktörlerinin katkısıyla kollajen, elastin, fibronektin ve başta proteoglikanlar olmak üzere ekstrasellüler matriks bileşenleri sentezlenir. Fibroblastların, düşük oksijen seviyelerinde canlılığını sürdürebilmelerine rağmen; kollajen sentez hızı, doku perfüzyon ve oksijenizasyonunun iyi olmasına bağlıdır. Yaralanmadan 1-2 gün sonra, trombosit ve makrofajların salgıladığı anjiogenetik faktörlerin etkisiyle,

bölgeye yara iyileşmesinde gerekli maddeleri taşımak üzere neo–vaskülarizasyon başlar. Endotel hücreleri çoğalarak kapiller tomurcukları oluşturur. 2. haftada yara kenarları merkeze doğru büzüldükten sonra nedbe dokusu oluşur (138, 139, 140).

Yeniden Şekillenme; 3. haftada başlar, aylar hatta yıllar boyunca devam edebilir. Epidermis ve yeni oluşan ekstrasellüler matrikste bazı değişiklikler meydana gelir. Bu süreç içerisinde, bazal membran ve matriks üzerinde dizilmiş olan bazal hücreler, normal tabakalanmayı oluşturmak üzere farklılaşırlar. Reepitelizasyonu takiben ekstrasellüler matrikste de değişiklikler meydana gelir.

Yeni oluşan kollajen liflerin çatısını oluşturan hyalüronik asit, kondroitin sülfatla yer değiştirir; kollajen liflerin çapraz bağları artar; kollajenaz ile fazla miktarda sentezlenen kollajen yıkılır; tip III kollajen, tip I ile yer değiştirir. Ayrıca devaskülarizasyon olur (143).

Yara iyileşmesinde rol oynayan makrofaj, fibroblast ve endotel hücrelerinin onarım kapasitesi; dokunun oksijenizasyonu, laktat düzeyleri ve ortamdaki büyüme faktörlerinden başka beslenme ve endokrin durum gibi sistemik faktörlerden de etkilenir (142, 143).

Tedavi edici radyasyon, yara iyileşmesinde çeşitli basamakları değiştirerek etkisini gösterir. Derideki geç radyasyon etkilerinin, yara iyileşmesi üzerinde belirgin engelleyici etkisi bilinmektedir. Ancak latent devrenin uzunluğu nedeniyle hayvan modeli oluşturmada karşılaşılan güçlükler, araştırmacıların çoğunlukla radyasyonun yara iyileşmesine erken etkileri üzerinde yoğunlaşmalarına neden olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular şöyle özetlenebilir (139).

- İskemi: Damarların bazal membranlarında meydana gelen dejeneratif değişiklikler, damar geçirgenliğinin artması, tromboz ve fibrosis, iskemi ile sonuçlanır. Endotel hücrelerinin radyasyon nedeniyle çoğalma yeteneğini kaybetmesi, uzun vadede kan damarlarının ortadan kalkmasıyla sonuçlanmaktadır. Normal olarak yara iyileşmesi basamaklarından birini oluşturan anjiogenez radyasyon etkisiyle bozulmuştur,
- Hipoksi: İskeminin doğal sonucu olarak doku hipoksisi ortaya çıkar. Yara iyileşmesinde oksijen perfüzyonunun gerekli olduğu basamaklar durur. Bunlar: Nötrofillerin antibakteriyel aktivitesi, kollajen sentezi, epitel hücre

replikasyon hızı ve anjiogenezdır. Oksijen, lizil hidroksilasyonu ve çapraz bağlanma sırasında gereklidir. Hipoksik alanda anjiogenezin artması için, periferde oksijen perfüzyonunun yüksek olması gerekmektedir. Hipoksi, dokuyu infeksiyonlara açık hale getirir (143).

- Hematopoezin azalması: Tüm vücut radyasyonundan sonra 2 gün içinde kemik iliğindeki radyosensitif hücreler ölür. Çeşitli kan elemanları yara iyileşmesi sırasında rol oynamaktadır. Lenfositler hariç dolaşımdaki hücreler, ömürleri ile orantılı olarak sayıca azalır. Sırasıyla etkilenen hücreler nötrofiller, monositler, trombositler ve eritrositler olarak sayılabilir. Özellikle makrofaj prekürsörlerinin azalması, yara iyileşmesindeki gecikmeden sorumlu olabilir (138, 139, 143).
- Fibroblastlara toksik etki: Bağ dokusunun radyasyona duyarlılığı orta derecededir; ancak fibroblastlar onarılmaz şekilde zedelenir. Fibroblastlar, başta kollajen sentezi olmak üzere dermal onarım ve yeniden şekillenme evrelerinde en önemli hücrelerdir. Klinikte, kontraktürle sonuçlanan dermal atrofi ve fibrosis görülür. Kronik radyasyon etkilerini araştırmak amacıyla radyoterapi uygulanan hastalardan hazırlanan fibroblast kültürlerinde büyümenin normal kontrollere göre çok daha yavaş olduğu görülmüştür (139, 143).
- Epitel hücrelerinde ölüm veya mitotik aktivitenin bozulması: Radyasyon etkisiyle, anormal mitozlar, büyük, şekli bozulmuş hücreler oluşur. Epitel hücrelerinin çoğu ölür, epidermis tamamen ortadan kalkar (143).

Yara iyileşmesinde rol oynayan çok çeşitli büyüme faktörlerinin, salınımının radyasyon etkisiyle arttığı gösterilmiştir. Ancak biyolojik aktivitelerinin ne şekilde etkilendiği henüz bilinmemektedir. Bazı büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF-P), hipoksik etkileri geri çevirmede etkili olduğu bilinmektedir (143).

Araştırmalar yara iyileşmesinde azalmaya neden olan eşik dozu 8 Gy, maksimum dozun ise 20 Gy olduğunu göstermiştir. Tedavi edici radyasyonun bölünmüş ufak dozlarda verilmesi, yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Radyoterapinin yara iyileşmesini geciktirdiği anlaşıldıktan sonra bu bilgilerden günlük kullanımda nasıl faydalanılacağı önem kazanmıştır. Araştırmalar,

yaralanmadan bir hafta sonra verilen radyasyonun yara iyileşmesini etkilemediğini göstermiştir. Radyoterapi ile cerrahinin birlikte kullanılacağı durumlar için de bu planlama önemlidir. Radyoterapi, orta dozlarda ve cerrahiden 3–6 hafta önce uygulandığında komplikasyonları arttırmaz. Ancak dozun 50 Gy'den fazla olması veya radyoterapinin 10 Gy gibi düşük dozda bile olsa cerrahiden 24 saat önce verilmesi, komplikasyonları arttırmaktadır. Radyoterapi cerrahiden sonra verilecekse 8–10 gün yara iyileşmesi için beklenmelidir (141).

Henüz araştırılmakta olan yeni yöntemler içinde; elementer oksijen, elektriksel uyarım ve ekzojen büyüme faktörleri sayılabilir. Bu amaçla TGF  $\beta$  ve PDGF araştırılmaktadır. Çalışmalar, TGF  $\beta$  'nın direkt fibroblastları uyararak kollajen sentezini arttırdığını, PDGF'ün ise ancak makrofajların varlığında etkili olabildiğini göstermiştir. Trombin ve trombin kaynaklı oligopeptitler yara iyileşmesi ve neovaskülarizasyonu arttırmaktadır. Buna dayanılarak özgün fonksiyon görecektir sentetik peptitler, deney aşamasında kullanılmaktadır. Elektriksel uyarımın ise, pozitif yükler oluşturarak, makrofajlara bağımlı bir mekanizma ile yara iyileşmesini arttırdığı sanılmaktadır (138, 140).

### **2.10.2. Elektrik Stimülasyonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi**

Yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuvar hücreler, trombositler, mediatörler, hücre dışı matris v.b. gibi) etkileyerek, bu süreci kısaltmayı ve ideal skar oluşumunu sağlamayı hedefleyen yeni yöntemler araştırılmaktadır.

Elektrik akımı, lazer ışınları, ultrason gibi fizik güçlerin doku hasarı onarımındaki etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Teknolojik gelişmeler ile bu enerji tipleri, yara iyileşmesinde önemli katkılarda bulunacak yararlı yöntemler haline gelecektir. Ancak optimal etkiyi sağlayabilmek için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

İyileşmeyen yaralarda elektrik stimülasyonunun kullanımı yeni bir kavram değildir. Bu tekniğin yara iyileşmesine katkıda bulunduğu 1960'lı yıllardan beri yapılmakta olan çalışmalarda gösterilmiştir (145). Son 10 yıldır özellikle kemik iyileşmesinde standardize edilmiş uygulamalar ile başarılı sonuçlar alınması, yumuşak doku iyileşmesinde de elektrik stimülasyonunun rolünü yeniden gündeme getirmiştir (146).



Araştırmalarda hasara uğramış deride biyolojik bir elektrik akımı meydana geldiği gösterilmiştir (147). Hasarı takiben dokuda ortaya çıkan iyonik sıvılar bu elektrik akımının devamlılığını sağlamakta ve yara kuruyunca bu akım da kesilmektedir. Bu nedenle nemli ortamda yara iyileşmesinin hızlanması dokudaki elektrik akımının devamlılığı ile de açıklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda elektrik akımı ile stimüle edilen yaralarda, yara iyileşmesinde temel rol oynayan fibroblastların sayıca çoğaldığı, yüksek elektrik akımı verilen fibroblastlarda akımın yoğunluğuna göre kollajen ve DNA sentezinin arttığı gösterilmiştir (145). Öte yandan yara iyileşmesi sırasında görülebilen komplikasyonlarda (hipertrofik skar oluşumu gibi) rolü olduğu düşünülen mast hücrelerinin de elektrik Stimülasyonu sonucu sayıca azaldığı gözlenmiştir (148). Bu yüzden istenmeyen kötü skar oluşumunun önlenmesinde de elektrik stimülasyonunun olumlu etkisi olduğu ileri sürülmektedir.

Elektrik stimülasyonunun yara iyileşmesinde önemli katkısı bulunduğu gösterilmiş olmakla birlikte, uygulanacağı yara tipi, uygulama biçimi, yoğunluğu, süresi, polaritesi gibi değişkenler henüz standart bir biçimde belirlenmemiştir. Optimal kullanımı bugün hala araştırma konusu olmakta ve elde edilen sonuçlar ümit verici gözükmemektedir. Örneğin çalışmalarda "pulse" elektrik stimülasyonunun sürekli stimülasyona göre daha etkili olduğu, dokuda yanma ve irritasyon yapmadığı, vasküler akımı da artırdığı gözlenmiştir (149). Uygulama sırasında pozitif veya negatif polarite seçimi ile ilgili farklı görüşler olmakla birlikte, negatif polaritenin antibakteriyel etkiye sahip olduğu, kan akımını artırdığı ve nekrotik materyalin debridmanını sağladığı gösterilmiştir. Tedaviye önce negatif polarite ile başlanıp daha sonra pozitif ve negatif uygulamalara devam edilmesi önerilmektedir (150). Bir başka çalışmada da tedavi süresi ele alınmış ve günde bir saat ve 24 saat sürekli tedavi arasında bir fark olmadığı saptanmıştır (145). Tüm bu çalışmalar sonucunda gelecekte belki de hastaların kendi kendilerine uygulayabilecekleri uygun elektrik stimülasyonu veren aygıtların ve standart yöntemlerin geliştirilmesi ile kronik yarası olan hastalar, hastaneye yatırılmadan da tedavi olabileceklerdir.

### 2.10.3. Ultrasonun Doku Hasarı Onarımında Etkisi

Ultrason temelde elektrik enerjisini ses dalgalarına çevirerek yüksek frekanslı titreşim veren bir sistemdir. Doku tarafından absorbe edilen ultrason enerjisi, dokuda ısı artışı veya ısı dışı birtakım fizyolojik yanıtlara neden olur. Isı artırıcı etkisi yüksek yoğunlukta sürekli ultrason uygulanması ile elde edilir. Ancak ultrason enerjisinin ısı artırıcı etkisinin, yara iyileşmesinde önemli bir katkısı olmadığı, hatta dolaşımın yeterli olmadığı dokularda ödem ve doku hasarına neden olduğu bilinmektedir (145). Bu nedenle yara iyileşmesinde ultrasonun ısı artışı ile ilgili olmayan diğer etkilerinin görüldüğü düşük yoğunlukta "pulse" uygulama biçimi kullanılmaktadır.

Düşük yoğunlukta "pulse" ultrason uygulandığında dokuda mikroskopik düzeyde hava kabarcıkları meydana gelir. Bu hava kabarcıkları stabil bir biçimde titreşim oluşturarak hücre membran geçirgenliğinde geçici değişikliklere neden olur. Ultrasonun dokuda yaptığı bir diğer etki de ölçülebilir kararlı bir mekanik güç oluşturmasıdır. Bu güç dokunun pek akışkan olmayan sıvı kısmında bir dolaşım akımı oluşturur. Bu akım hücre membranını geçerken yine membran geçirgenliğinde değişikliğe neden olur ve difüzyon düzeyi artar. Hava kabarcıklarının ve mekanik akımın oluşturduğu bu hücre membran geçirgenliğindeki değişikliğin ve difüzyon artışının yara iyileşmesindeki olumlu etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (145). Ayrıca fibroblast, makrofaj gibi hücreleri ve yeni damar oluşumunu da direk olarak stimüle ettiği gösterilmiştir. Ancak ultrasonun tedavi başlığının sabit tutulmasından veya sürekli yüksek yoğunlukta ultrason uygulanmasından kaynaklanabilecek doku hasarı etkisinin de tedavi sırasında gözardı edilmemesi gerekmektedir.

### 2.11. Tendon İyileşmesinin Evreleri

Her yaşta insanda meydana gelen spordan kaynaklanan tendon hasarlanmalarında bir artış vardır. Hasarlanmış tendonun tedavisinde diğer yumuşak doku yaralanmalarının tedavisine benzer. Tendon yaralanmasında yer alan hücresel olaylar iyi karakterize olmuştur.

Makroskobik olarak bakıldığında normal bir tendon, ince yumuşak doku ile çevrelenmiş beyaz parlak yüzeye sahiptir. Histolojik olarak incelendiğinde ise,

dağınık fibrositlerden oluşan, dalgalı kollajen lifler içeren yapısı vardır. Yüzeyi boyuna lifler ve yetersiz kan damarları ile örtülüdür. Tendon iyileşmesi, inflamatuvar hücrelerin vasküler sistemden süzülmesi ile başlar.

Hasarlanmadan 2 saat sonra paratenon içindeki tendon şişer ve kan damarlarının genişlemesi ile hiperemik hal alır. Tendondaki ödemin nedeni artmış damar geçirgenliği ve buna sekonder, interstisyel alana oluşan hücre göcüdür.

İlk gündeki makroskobik görüntü de benzerdir. Mikroskobik olarak ise ödem ve hipersellürite görülür. Daha fazla sayıda ekstravasküler polimorfnüvelilöositler (PNL) genişlemiş kılcal damarlardan sızarlar. Makrofaj ve nötrofiller ölü hücreleri uzaklaştırır.

Üçüncü günde; mikroskop altında birçok kılcal damar subakut inflamasyon görüntüsündedir. Makrofajlar ve monositler görülmeye başlar. İnflamasyon paratenondan tendonun kendisine ulaşmaya başlar. Intratendinöz plazma hücreleri ve lenfositler görülür. Hasarlanmadan 3-4 gün sonra, yüksek miktarda fibroblast ve kollajen üretilir. Ekstraselüler matriksin diğer parçaları hasarlı bölümde sentezlenir ve depolanır. Aynı zamanda vasküler desteği tekrar sağlamak için angiogenez başlar. Yapıyı mümkün olduğunca çabuk tamir etmek ve hasarlı tendonun fonksiyonunu tekrar kazandırmak için tendon hücreleri ve kollajen lifler sentezlenir.

Yedinci günde, paratenonda yapışıklıklar oluşmaya başlar ve paratenon vaskuleritesi azalır. Bol makrofaj, fibroblast, yeni damar oluşumlarını içeren granülasyon dokusu görülür. Bu dönemde PNL önemli ölçüde azalır. Plazma hücreleri ve lenfositlerde artış olur. Intratendinöz kan pıhtıları vardır ki; bunlar damar dışına göç etmiş hücrelerin yeniden absorbe edilmiş halidir. İnflamasyonun özelliğinden dolayı hemosiderin yüklü hücreler vardır.

İki hafta sonra ise; tendon makroskobik olarak anormal ve kısmen yapışıktır. Fibroblast ve kollajen liflerde belirgin bir artış vardır. Damarlanma belirgindir, tendonun periferinde yeni oluşan vasküler yığınlar vardır. Makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinin sayısında belirgin azalma oluşur (151).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda ağırlıkları 250–350 gram(gr) arasında olan 30 adet; erkek Winstar–Albino türü rat kullanılmıştır. Tüm ratlar standart laboratuvar koşulları altında üretim yapan Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarından temin edilmiştir. Ratlara özel bir besleme uygunmamış ve ilaç tatbiki yapılmamıştır. 50x50x15 cm boyutlarında, havalandırma delikleri bulunan kafeslerde standart kemirgen yemi ile beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Ratlar; 900 MHz elektromanyetik grubu(n=10), 1800 MHz elektromanyetik grubu (n=10) ve kontrol grubu (n=10) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (Resim: 1).



Resim 1. Deney Hayvanları

#### 3.2. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kullanılan kimyasal maddeler Entellan, % 37 Formaldehit, % 4 Formikasıit, Parafin, Anilin mavisi, Oranj–G, Xylol, Eosin–Y, Eter, % 96, Etilalkol, Na–fosfat monofazik ve difazik, Fosfotongisikasit, Ketamin(Ketalar), Xylazın(rompun),

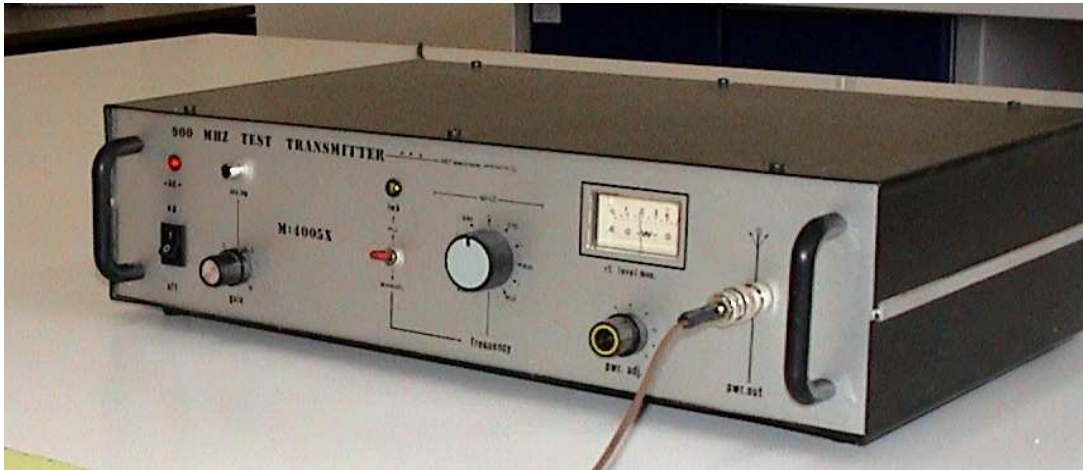
Nitrikasit, Di-ethylether, Prokain Penicilin G (Pronopen 800 U), Light-Green çözültisi, % 2,5 luk NaFenobarbutal ve orijinal rat yemi olup bunlar Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Bölümü Yönetim Biriminin “Proje Destek Fonu” katkıları ile sağlanmıştır.

### 3.3. Deneyde Kullanılan Malzemeler

Rodajlı lam, lamel, plastik rat saklama kafesleri, disposable microtom bıçağı, pudrasız cerrahi non-steril ve steril eldivenler, 3-0 vicrly suture materyalleri, 4-0 subcutan rapid vicrly suture materyalleri, rat sulukları, 98,24 gr ağırlığında metal ağırlık.

### 3.4. Deney Düzenegi

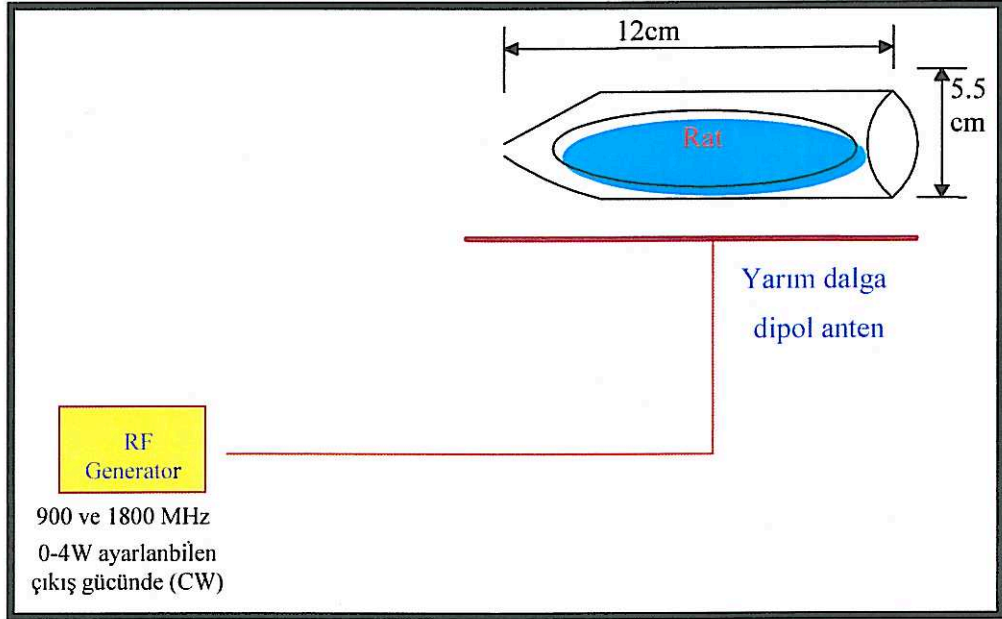
RF kaynağı olarak 900 ve 1800 MHz’de çalışan ve 0-4 Watt çıkış verebilen (CW=Continuous Wave) RF jeneratörü kullanılmıştır. 900-1800 MHz yarım dalga dipol anten ile ratlara RF elektromanyetik radyasyon uygulanmıştır. SDÜ, Elektronik ve Haberleşme Mühendisliği Araştırma Laboratuvarında yapılan ölçümler sonucu; EMA grubundaki ratların; RF jeneratör 2 Watt güçte çalışırken, ortalama 1,04 mW/cm<sup>2</sup> güç ortalama SAR 0,008 W/kg bulundu (Resim: 2).



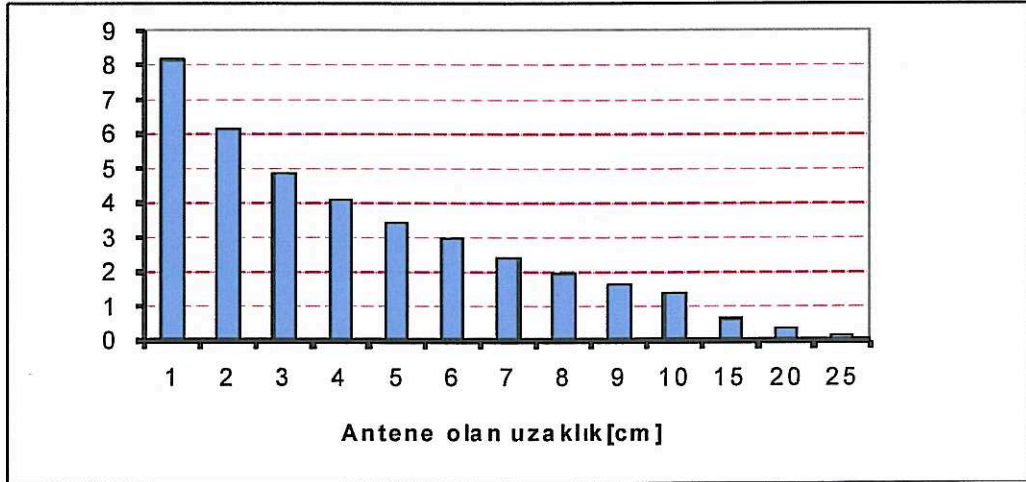
Resim 2. 0-4 Watt çıkış verebilen (CW=Continuous Wave) RF jeneratörü

RF jeneratör 2 Watt güçte çalıştırılarak dipol anten yakın alanındaki güç yoğunluğunun değişimi Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Elektromanyetik Kirlilik Araştırma laboratuvarında hassas bir şekilde ölçülmüştür. Ölçüm sonucu Grafik 1’de verilmiştir. Şekilde görüldüğü gibi dipol anten yakın

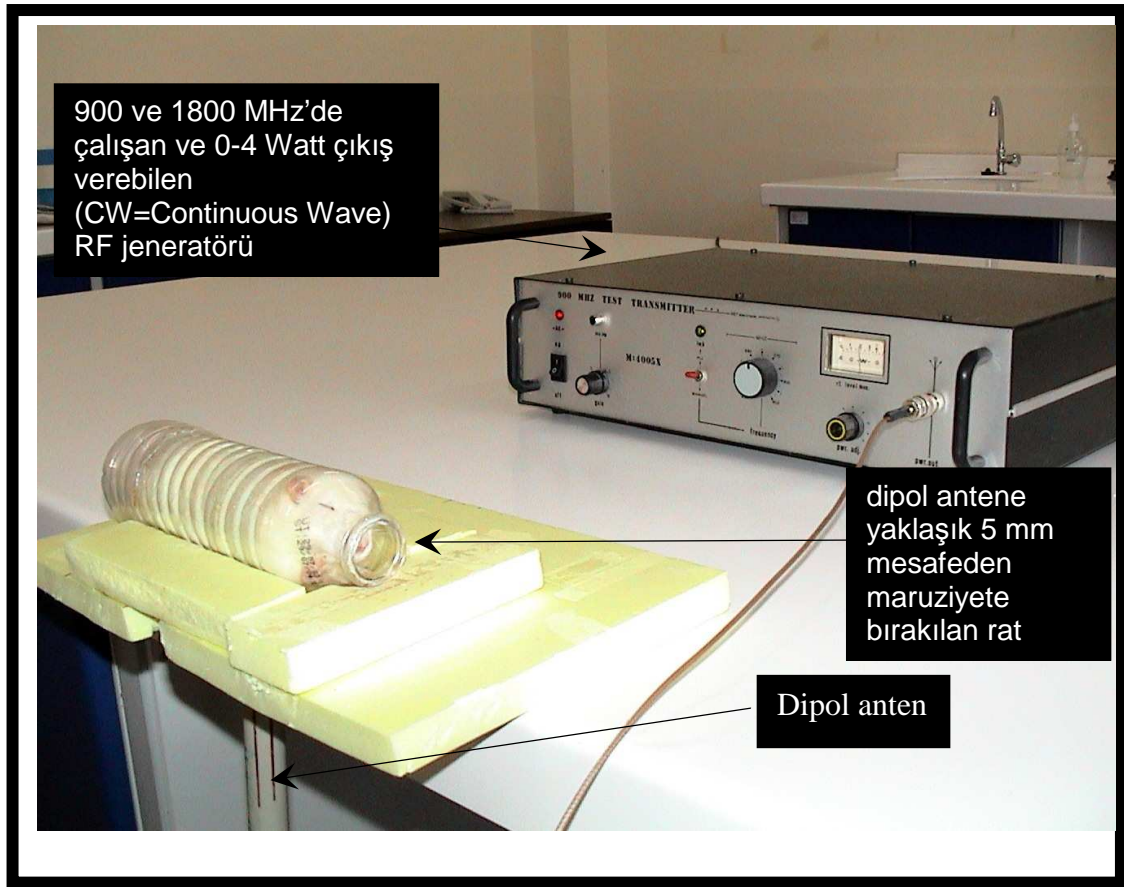
alanına maruz kalan ratlar ortalama  $1,04 \text{ mW/cm}^2$  güç yoğunluklu radyasyona maruz bırakılmışlardır. Ratlar 5,5 cm çapındaki plastik tüplere konulmuştur. Plastik tüpün uzunluğu ortalama rat boyu ile orantılı yaklaşık 12 cm olarak seçilmiştir (Resim: 3). Tüp içerisine konan ratlar dipol antene yaklaşık 5 mm mesafede tutulmuşlardır. Deney düzeneği blok şema olarak resim 3’de gösterilmiştir (Resim 3–4).



Resim 3. 900 ve 1800 MHz radyofrekans maruz kalma deney düzeneği



Grafik 1. Dipol anten doğrultusunda güç yoğunluğunun (W/m<sup>2</sup>) mesafeye göre değişimi.



Resim 4. 900 ve 1800 MHz radyofrekans maruz kalma deney düzeneği

### 3.5. Anestezi ve Proflaktik Antibiyotik Uygulanması

Tüm sıçanlara intraperitoneal (10 mgr/100 mgr vücut ağırlığına) Ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve (0,25 mg/100 mg vücut ağırlığına) Xylazine HCl (Alfazyne®, EgeVet. Tic.Lit. Şti, İzmir) uygulaması ile genel anestezi sağlandı. Tüm ratlara profilaktik amaçlı cerrahi girişimden iki saat önce intramusküler 15 mg/kg dozunda tek doz sefazolin sodyum (Sefazol®) uygulandı (Resim: 5).



Resim 5. İntraperitoneal anestezi uygulanması

### 3.6. Deney Gruplarının Oluşturulması

250–350 gram (gr) (ortalama 310 gr) ağırlığında, 4–6 aylık yetişkin erkek Winstar Albino türü 30 adet rat kullanılmıştır. 5 adet rat ise çalışma öncesi cerrahi deneme amacı ile kullanılmıştır. Gruplardaki ratların ortalama ağırlıkları, deneye başlamadan önce 300–310 gr arasında değişmekteydi. Gruplar arasında ortalama ağırlık bakımından anlamlı bir fark yoktu. Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Laboratuvarında yürütülmüştür. Deney grupları her bir grupta 10 rat olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Sıçanlar çalışma boyunca: Isısı ve ışığı kontrol edilen ( $22\pm 2$  °C, % 30–70 nem, 12 saat aydınlık/karanlık) ortamda, 50x50x15 cm boyutlarında, havalandırma delikleri bulunan, yem–su gereksinimlerini rahatça giderebilecekleri propilen plastik kafeslerde 3'lü gruplar halinde tutuldu. Standart kemirgen yemi(HasyemLtd., Isparta, Turkey–Rat diet) ve musluk suyu ile beslendiler.

#### 1–Grup: 1800 MHz Elektromanyetik Alan Grubu (EMA 1800 MHz)

Bu gruptaki ratlara (10 mgr/100 mgr vücut ağırlığına) Ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve (0,25 mg/100 mg vücut ağırlığına) Xylazine HCl (Alfazyne®, EgeVet. Tic.Lit. Şti, İzmir) uygulaması ile genel anestezi sağlandı. Ardından steril ortamda ratların her iki arka topuk bilek aralığı traşlanarak midlateral kesi ile tendo calcaneus communis'ları açığa çıkarıldı (Resim. 6). Tendonun merkez kısmı çevreleyen dokudan ayrıldı ve metal düz bir yüzeye kondu (Resim. 7a, b). 35 cm yükseklikten 98,24 gr olan ağırlık metale dik olacak şekilde bırakıldı. Ağırlığın temas bölgesi 2.54x1.27 lik bir dikdörtgendir ve direkt olarak tendona temas eder. Hasarlanma sağlandıktan sonra cilt kesisi 4–0 subkutan suture ile kapatıldı(Resim 8).

Elektromanyetik alan maruziyetini sağlamak için yukarıdaki şekilde şeması gösterilmiş olan dipol anten ve içine ancak bir ratın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafes kullanılmıştır.

Bu grup ratlar, pleksiglas kafes içerisinde  $1,04 \text{ mW/cm}^2$  gücündeki 1800 MHz frekanslı manyetik alana (maksimum gücü: 2 W, ortalama güç yoğunluğu:  $1,04 \text{ mW/cm}^2$ , SAR değeri: 0,008 W/kg) yaklaşık 5 mm uzaklıktan günde 30 dakika, haftada 5 gün olmak üzere 4 hafta boyunca maruz bırakılmışlardır. Birbirini takip eden 5 gün boyunca manyetik alana maruz bıraktıktan sonra 2 günlük bir ara verilmiş



ve 4 hafta boyunca bu işlem aynen tekrar edilmiştir. Her bir ratın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılması sağlanmıştır. Elektromanyetik alana maruz kalmadıkları dönem boyunca diğer gruplarla aynı ısı ve ışık ortamında ( $22\pm 2$  °C, % 30–70 nem, 12 saat aydınlık/karanlık),

Diyet kısıtlaması veya ilaç uygulaması yapılmamıştır. 4 hafta sonunda grubun tüm ratları belirlenen süre ve dozda EMA'a maruz bırakıldıktan sonra aynı genel anestezi yöntemi ile cerrahi prosedür tekrarlanarak tendonlar eksize edildi. Ardından ratlar intrakardiyak yüksek doz anestetik madde uygulanarak dekapite edildiler. Eksize edilen tendonlar formalin tampon içine prefixlenip parafine yerleştirildi. Ardından materyaller uygun kalınlıkta kesilmek, boyanmak, kodlanmak ve ışık mikroskopunda incelenmek için patoloğlara gönderildi. Kodlar ancak çalışma bittikten sonra kırıldı.

## **2– Grup: 900 MHz Elektromanyetik Alan Grubu (EMA 900 MHz)**

Bu gruptaki ratlara (10 mgr/100 mgr vücut ağırlığına) Ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve (0.25 mg/100 mg vücut ağırlığına) Xylazine HCl (Alfazyne®, EgeVet. Tic.Lit. Şti, İzmir) uygulaması ile genel anestezi sağlandı. Ardından steril ortamda ratların her iki arka topuk bilek aralığı traşlanarak, midlateral kesi ile tendo calcaneus communis'leri açığa çıkarıldı (Resim. 6). Tendonun merkez kısmı çevreleyen dokudan incecik ayrıldı ve metal düz bir yüzeye kondu (Resim 7. a, b). 35 cm yükseklikten 98,24 gr olan ağırlık metale dik olacak şekilde bırakıldı. Ağırlığın temas bölgesi 2,54x1,27 lik bir dikdörtgendir ve direkt olarak tendona temas eder. Hasarlanma sağlandıktan sonra cilt kesisi 4–0 subcuticular suture ile kapatıldı (Resim 8).

Elektromanyetik alan maruziyetini sağlamak için yukarıdaki şekilde şeması gösterilmiş olan dipol anten ve içine ancak bir ratın sığabileceği büyüklükteki pleksiglas kafes kullanılmıştır.

Bu grup ratlar, pleksiglas kafes içerisinde  $1,04 \text{ mW/cm}^2$  gücündeki 900 MHz frekanslı manyetik alana (maksimum gücü: 2W, ortalama güç yoğunluğu:  $1,04 \text{ mW/cm}^2$ , SAR değeri: 0,008 W/kg) yaklaşık 5 mm uzaklıktan günde 30 dakika, haftada 5 gün olmak üzere 4 hafta boyunca maruz bırakılmışlardır.

Birbirini takip eden 5 gün boyunca manyetik alana maruz bıraktıktan sonra 2 günlük bir ara verilmiş ve 4 hafta boyunca bu işlem aynen tekrar edilmiştir. Her bir ratın her gün aynı saatte manyetik alana maruz bırakılması sağlanmıştır. Elektromanyetik alana maruz kalmadıkları dönem boyunca diğer gruplarla aynı ısı ve ışık ortamında (22±2 °C, % 30–70 nem, 12 saat aydınlık/karanlık), 50 x 50 x 15 cm boyutlarında, havalandırma delikleri bulunan kafeslerde standart kemirgen yemi ile beslenmişlerdir. İçme suyu olarak musluk suyu verilmiştir. Diyet kısıtlaması veya ilaç uygulaması yapılmamıştır. 4 hafta sonunda grubun tüm ratları belirlenen süre ve dozda EMA'a maruz bırakıldıktan sonra aynı genel anestezi yöntemi ile cerrahi prosedür tekrarlanarak tendonlar eksize edildi. Ardından ratlar intrakardiyak yüksek doz anestetik madde uygulanarak dekapite edildi. Eksize edilen tendonlar formalin tampon içine prefixlenip parafine yerleştirildi. Ardından materyaller uygun kalınlıkta kesilmek, boyanmak, kodlanmak ve ışık mikroskopunda incelenmek için patoloğlara gönderildi. Kodlar ancak çalışma bittikten sonra kırıldı.

### **3– Grup: Kontrol Grubu (K) :**

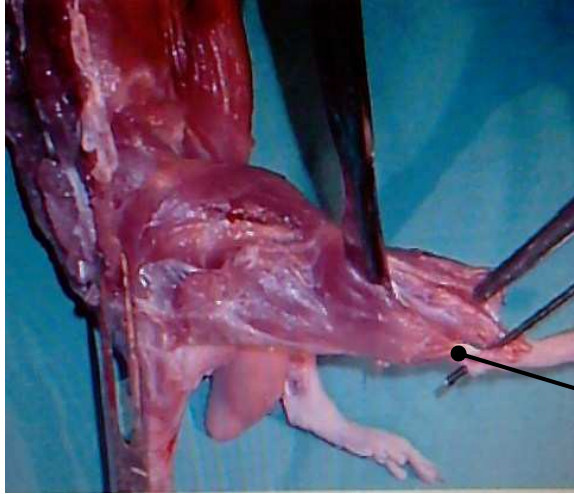
Bu gruptaki ratlara (10 mgr/100 mgr vücut ağırlığına) Ketamin (Ketalar®, Eczacıbaşı, İstanbul) ve (0,25 mg/100 mg vücut ağırlığına) Xylazine HCl (Alfazyne®, EgeVet. Tic.Lit. Şti, İzmir) uygulaması ile genel anestezi sağlandı. Ardından steril ortamda ratların her iki arka topuk bilek aralığı traşlanarak midlateral kesi ile tendo calcaneus communis'ları açığa çıkarıldı (Resim. 6). Tendonun merkez kısmı çevreleyen dokudan ayrıldı ve metal düz bir yüzeye kondu (Resim 7a, b). 35 cm yükseklikten 98,24 gr olan ağırlık metale dik olacak şekilde bırakıldı. Ağırlığın temas bölgesi 2,54x1,27 lik bir dikdörtgendir ve direkt olarak tendona temas eder. Hasarlanma sağlandıktan sonra cilt kesisi 4–0 subcuticular suture ile kapatıldı (Resim 8).

Bu grup ratlar 4 hafta boyunca diğer gruplarla aynı ısı ve ışık ortamında (22±2 °C, % 30–70 nem, 12 saat aydınlık/karanlık), 50x50x15 cm boyutlarında, havalandırma delikleri bulunan kafeslerde bulunduruldu. Standart kemirgen yemi ile 4 hafta süresince beslendi. Diyet kısıtlaması yapılmadı. İçme suyu olarak, 4 hafta süresince musluk suyu verildi. Bu grup EMA'a maruz bırakılmadı. 4 hafta sonunda aynı genel anestezi yöntemi ile cerrahi prosedür tekrarlanarak tendonlar eksize edildi.

Ardından ratlar intrakardiak yüksek doz anestetik madde uygulanarak dekapite edildiler. Eksize edilen tendonlar formalin tampon içine prefixlenip parafine yerleştirildi. Ardından materyaller uygun kalınlıkta kesilmek, boyanmak, kodlanmak ve ışık mikroskopunda incelenmek için patoloğlara gönderildi. Kodlar ancak çalışma bittikten sonra kırıldı.

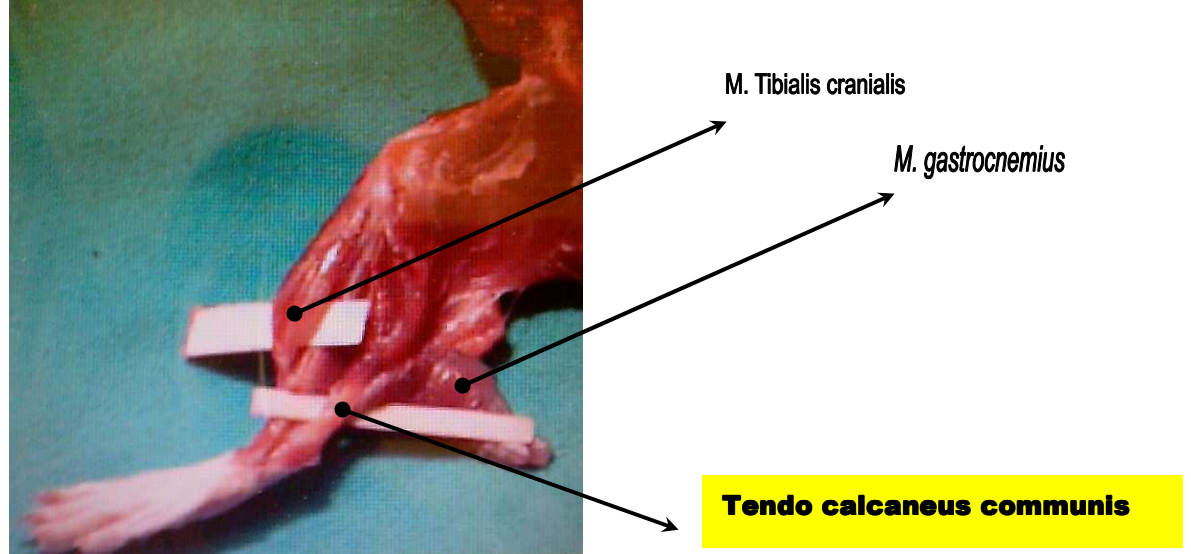


Resim 6. Midlateral kesi ile tendo calcaneus communis'ların açığa çıkarılması



**Tendo calcaneus communis**

Resim 7-a. Deney hayvanında tendo calcaneus communis



Resim 7-b. Deney hayvanında tendo calcaneus communis ve alt ekstremite kasları

Resim 7. a-b. Deney Hayvanında tendo calcaneus communis



Resim 8. Deneysel hasarlanmış tendonun tamiri

### 3.7. İstatistiksel Değerlendirmeler

İstatistiksel değerlendirmeler, "SPSS® 11,0 for Windows" (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız farklı iki grubun karşılaştırılması ki-kare ( $\chi^2$ ) testi ve Fisher kesin olasılık testi ile yapıldı. Üçlü grup karşılaştırılması ise çok gözlü ki-kare( $\chi^2$ ) testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlı fark  $p < 0,01$  ileri düzeyde anlamlı fark,  $p < 0,001$  çok ileri düzeyde anlamlı fark olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR:

Çalışmamızın sonunda yapılan histopatolojik çalışmada dev hücre infiltrasyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu, bağ dokusu artışı, tendondaki vasküler yapılarda proliferasyon, paratenondaki vasküler yapılarda proliferasyon ve hemosiderin varlığı incelenmiştir.

900 MHz grubundaki 10(n=10) deney hayvanından, 2 tanesinde bağ dokusu artışı, 8 tanesinde dev hücre infiltrasyonu, 4 tanesinde iltihabi hücre infiltrasyonu, 6 tanesinde hemosiderin varlığı, 7 tanesinde tendonda vasküler proliferasyon ve yine 7 tanesinde paratenonda vasküler proliferasyon saptanmıştır (tablo 4)(Grafik 3–4–5).

**Tablo 4. 900 MHz EMA grubu bulguları**

Deney Hayvanı	Bağ dokusu artışı	Dev hücre infiltrasyonu	İltihabi hücre infiltrasyonu	Tendonda Vasküler Proliferasyon	Paratenonda Vasküler proliferasyon	Hemosiderin varlığı
1	-	+	-	-	+	+
2	+	+	-	-	+	-
3	-	+	-	+	+	+
4	-	+	+	+	+	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	+	+	+	-	+
7	-	+	-	+	+	+
8	-	-	+	+	-	-
9	-	+	+	+	+	+
10	+	+	-	+	+	+

Diğer bir grup olan 1800 MHz grubundaki 10 (n=10) deney hayvanından; 4 tanesinde bağ dokusu artışı, 6 tanesinde dev hücre infiltrasyonu, 3 tanesinde iltihabi hücre infiltrasyonu, 8 tanesinde tendonda vasküler proliferasyon, 6 tanesinde paratenonda vasküler proliferasyon, 7 tanesinde hemosiderin varlığı saptanmıştır (Tablo 5).

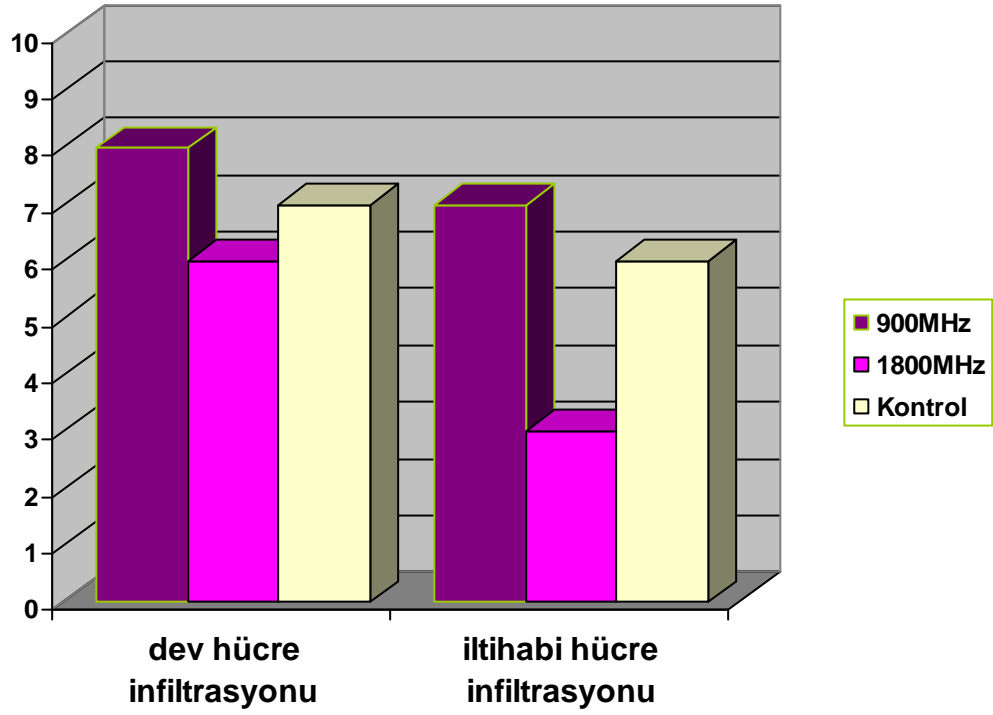
**Tablo 5. 1800 MHz EMA grubu bulguları**

Deneysel Hayvanı	Bağ dokusu artışı	Dev hücre infiltrasyonu	İltihabi hücre infiltrasyonu	Tendonda Vasküler proliferasyon	Paratenonda Vasküler proliferasyon	Hemosiderin varlığı
1	-	-	-	+	-	+
2	+	+	-	+	+	-
3	-	+	-	+	-	+
4	+	-	-	+	-	-
5	-	+	-	-	-	-
6	-	+	+	+	+	+
7	+	-	+	-	+	+
8	+	-	-	+	+	+
9	-	+	+	+	+	+
10	-	+	-	+	+	+

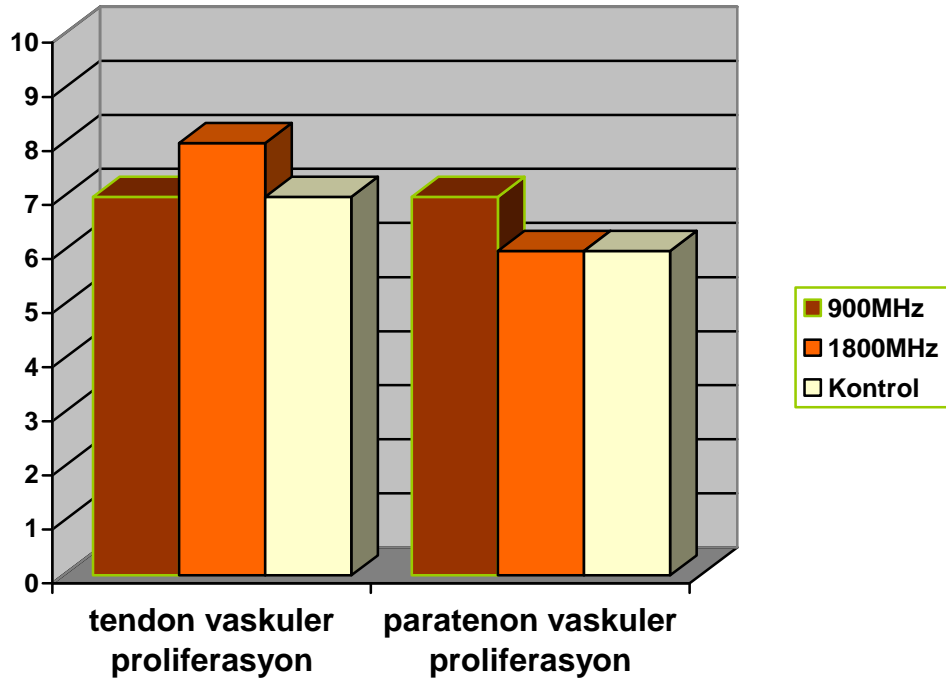
Kontrol grubundaki 10(n=10) deney hayvanının ise hiçbirinde bağ dokusu artışı ve hemosiderin artışı saptanmamış iken; 7'sinde dev hücre infiltrasyonu, 6'sında iltihabi hücre infiltrasyonu, 7'sinde tendonda vasküler proliferasyon ve 6'sında paratenonda vasküler proliferasyon saptanmıştır (Tablo 6).

**Tablo 6. Kontrol grubu bulguları**

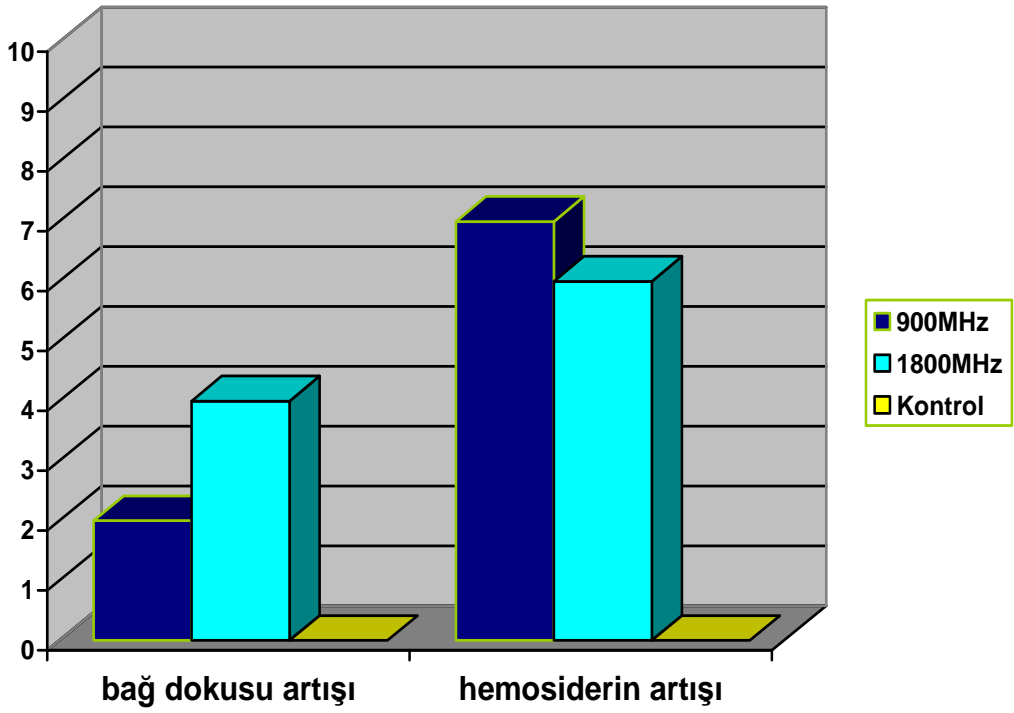
Deneysel Hayvanı	Bağ dokusu artışı	Dev hücre infiltrasyonu	İltihabi hücre infiltrasyonu	Tendonda Vasküler proliferasyon	Paratenonda Vasküler proliferasyon	Hemosiderin varlığı
1	-	+	+	+	-	-
2	-	+	+	+	-	-
3	-	+	+	+	-	-
4	-	+	-	+	+	-
5	-	+	-	-	+	-
6	-	+	+	+	+	-
7	-	-	-	+	+	-
8	-	-	+	+	-	-
9	-	-	-	-	+	-
10	-	+	+	-	+	-



Grafik 2. Üç gruptaki dev hücre ve iltihabi hücre infiltrasyonunun karşılaştırılması

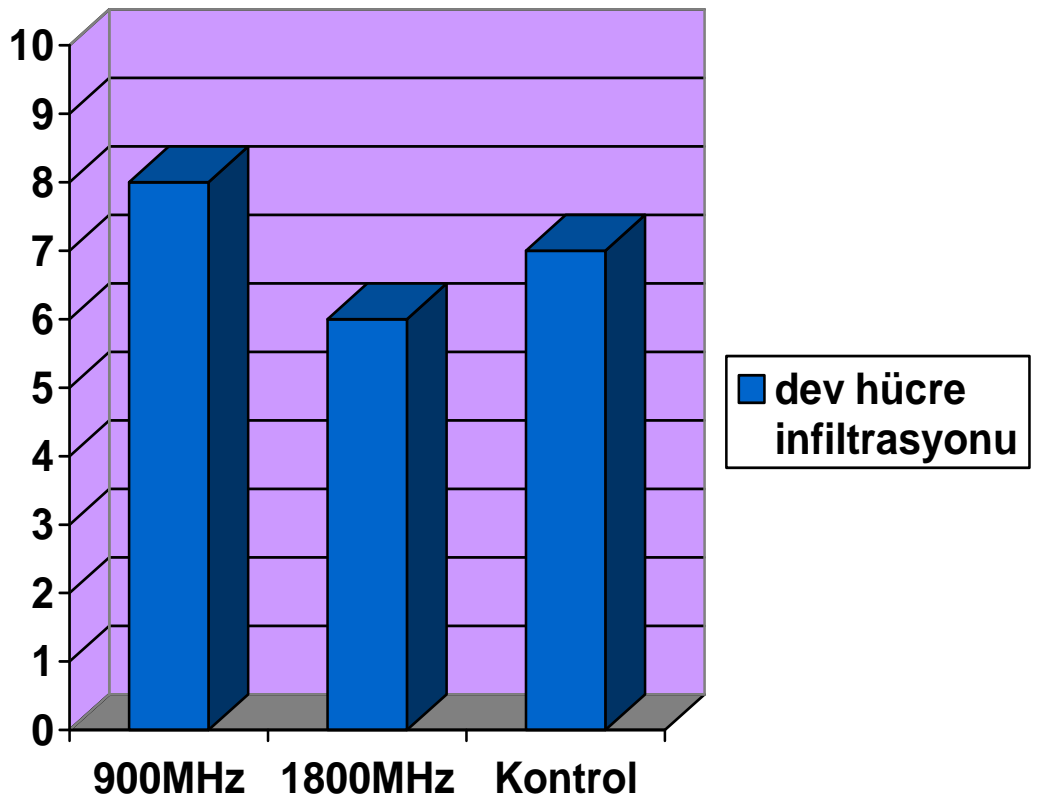


Grafik 3. Üç gruptaki tendon ve paratenon vaskuler proliferasyonunun karşılaştırılması



Grafik 4. Üç gruptaki bağ dokusu artışı ve hemosiderin artışının karşılaştırılması

#### 4.1. Dev Hücre İnfiltrasyonu



Grafik 5. Dev hücre infiltrasyonunun üç grup arasında değerlendirilmesi



**Tablo 7. 900 MHz grubunda dev hücre infiltrasyonunun istatistiksel analizi**

Gruplar	Dev Hücre infiltrasyonu var		Dev Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	8	80,0	2	20,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	15	75,0	5	25,0	20	100,0

Dev hücre infiltrasyonu açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 8. 1800 MHz grubunda dev hücre infiltrasyonunun istatistiksel analizi**

Gruplar	Dev Hücre infiltrasyonu Var		Dev Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	13	65,0	7	35,0	20	100,0

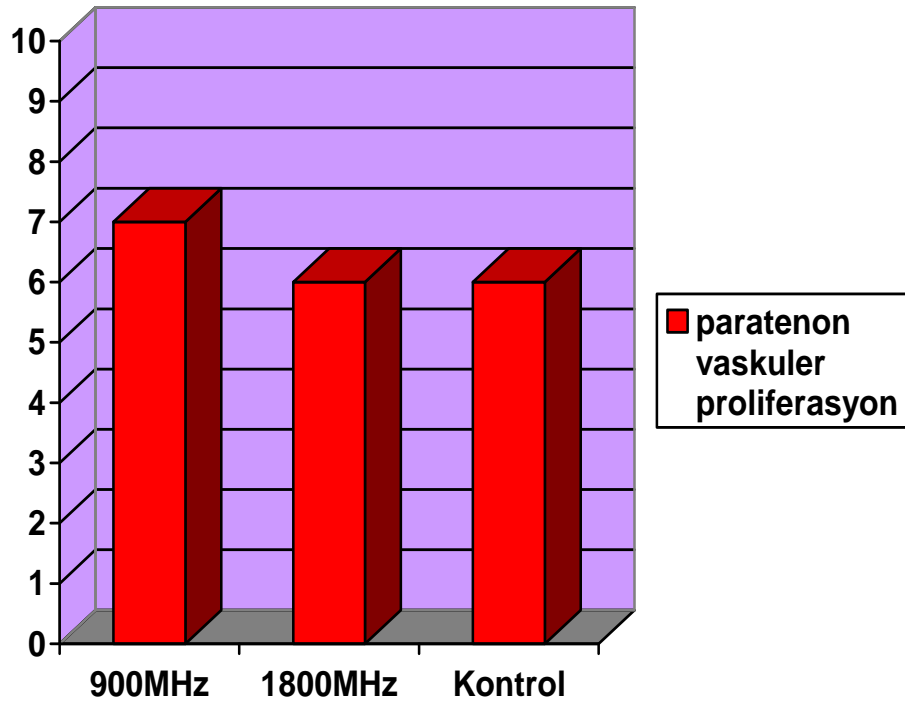
Dev hücre infiltrasyonu açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 9. Üç grup arasında dev hücre infiltrasyonunun istatistiksel analizi**

Gruplar	Dev Hücre infiltrasyonu var		Dev Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	6	60,0	4	40,0	10	100,0
900 MHz	8	80,0	2	20,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	21	70,0	9	70,0	30	100,0

Dev hücre infiltrasyonu açısından üç grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,621$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.2. Paratenon Vasküler Proliferasyon



Grafik 6. Paratenon vaskuler proliferasyonun üç grup arasında değerlendirilmesi

**Tablo 10. 900 MHz grubunda paratenon vaskuler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Paratenonda vaskuler proliferasyon var		Paratenonda vaskuler proliferasyon yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	13	65,0	7	35,0	20	100,0

Paratenon vaskuler proliferasyon açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 11. 1800 MHz grubunda paratenon vaskuler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Paratenonda vaskuler proliferasyon var		Paratenonda vaskuler proliferasyon Yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	12	60,0	8	40,0	20	100,0

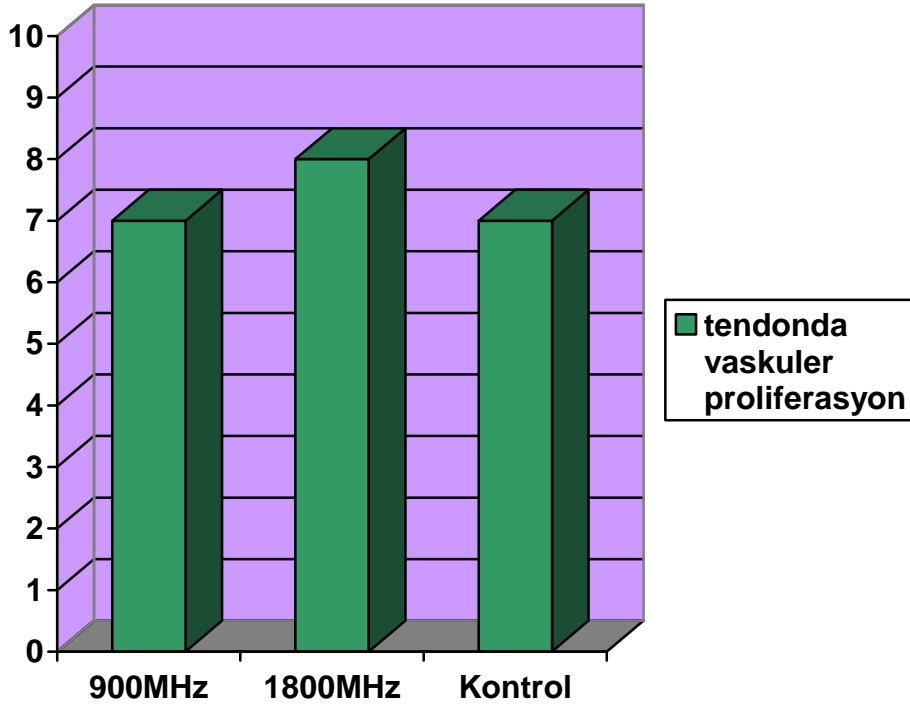
Paratenon vaskuler proliferasyon açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 12. Üç grup arasında paratenon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Paratenonda vasküler proliferasyon var		Paratenonda vasküler proliferasyon Yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	6	60,0	4	40,0	10	100,0
900 MHz	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	19	63,33	11	36,67	30	100,0

Paratenon vasküler proliferasyon açısından üç grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,866$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.3. Tendon Vasküler Proliferasyon

**Grafik 7. Tendon vasküler proliferasyonun üç grup arasında değerlendirilmesi****Tablo 13. 900 MHz grubunda tendon vasküler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Tendonda vasküler proliferasyon var		Tendonda vasküler proliferasyon yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	14	70,0	6	30,0	20	100,0

Tendon vaskuler proliferasyon açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 14. 1800 MHz grubunda tendon vaskuler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Tendonda vaskuler proliferasyon var		Tendonda vaskuler proliferasyon Yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	8	80,0	2	20,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	15	75,0	5	25,0	20	100,0

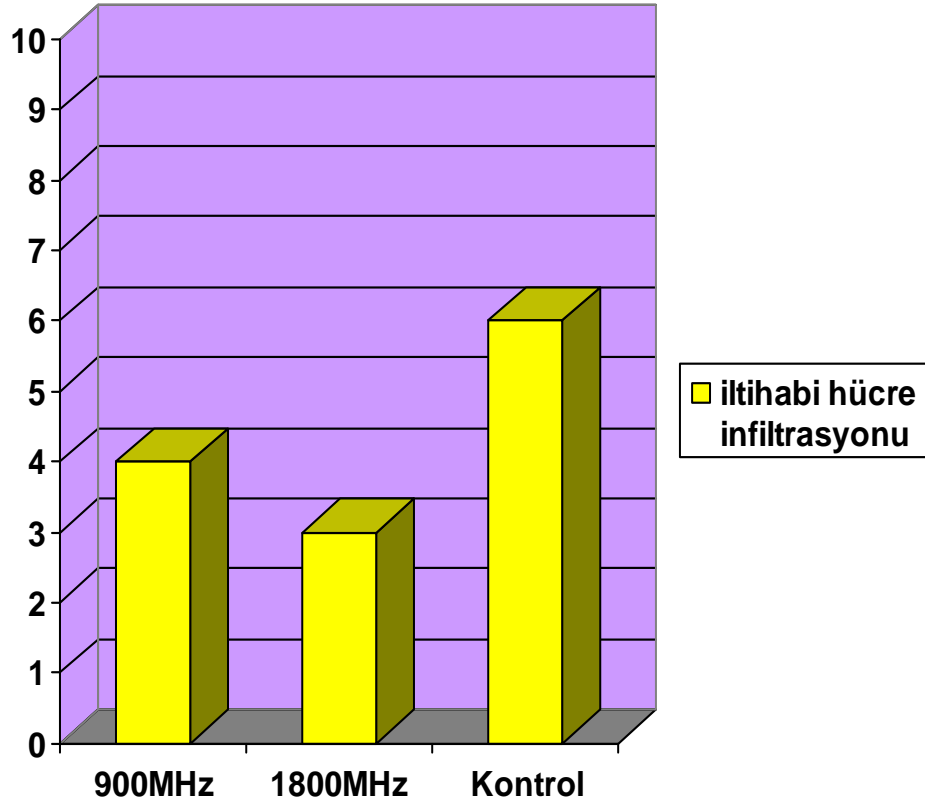
Tendon vaskuler proliferasyon açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=1,000$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 15. Üç grup arasında tendon vaskuler proliferasyonun istatistiksel analizi**

Gruplar	Tendonda vaskuler proliferasyon var		Tendonda vaskuler proliferasyon yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	8	80,0	2	20,0	10	100,0
900 MHz	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Kontrol	7	70,0	3	30,0	10	100,0
Toplam	22		8		30	100,0

Tendon vaskuler proliferasyon açısından üç grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki -kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,866$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.4. İltihabi Hücre İnfiltrasyonu



Grafik 8. İltihabi hücre infiltrasyonunun üç grup arasında değerlendirilmesi

Tablo 16. 900 MHz grubunda iltihabi hücre infiltrasyonunu istatistiksel analizi

Gruplar	İltihabi Hücre infiltrasyonu var		İltihabi Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	4	40,0	6	60,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	10	50,0	10	50,0	20	100,0

İltihabi hücre infiltrasyonu açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Ki -kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,371$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 17. 1800 MHz grubunda iltihabi hücre infiltrasyonunu istatistiksel analizi

Gruplar	İltihabi Hücre infiltrasyonu var		İltihabi Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	3	30,0	7	70,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	9	45,0	11	55,0	20	100,0

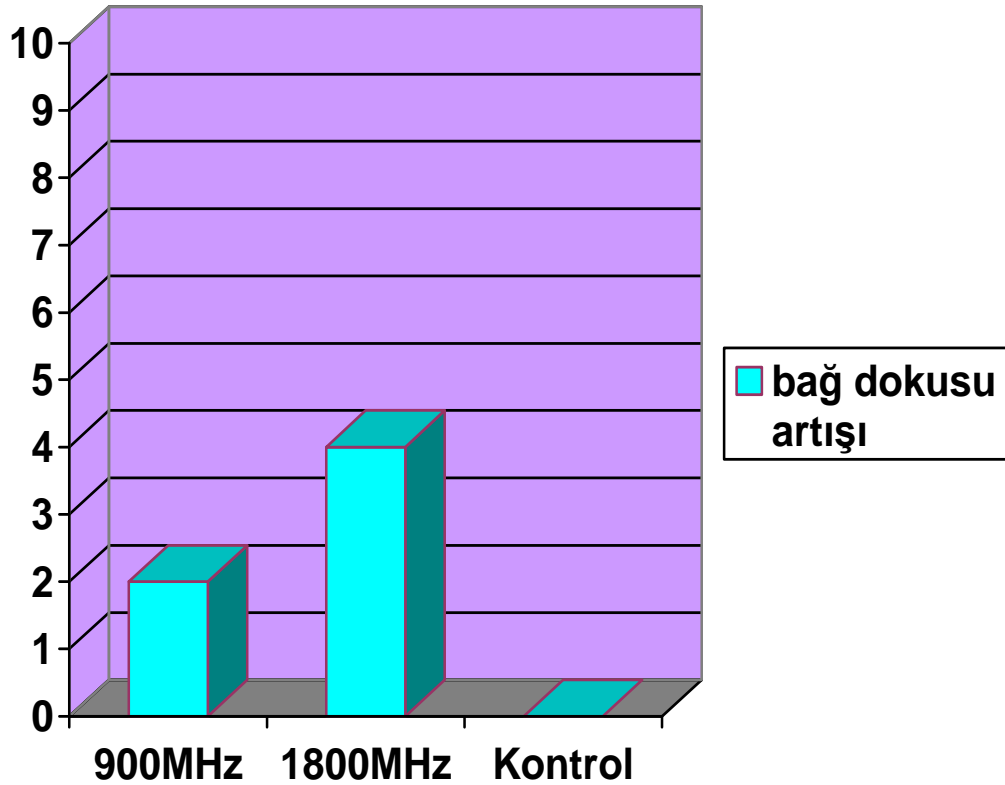
İltihabi hücre infiltrasyonu açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=0,369$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 18. Üç grup arasında iltihabi hücre infiltrasyonunun istatistiksel analizi**

Gruplar	İltihabi Hücre infiltrasyonu var		İltihabi Hücre infiltrasyonu yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	3	30,0	7	70,0	10	100,0
900 MHz	4	40,0	6	60,0	10	100,0
Kontrol	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Toplam	13	43,3	17	56,7	30	100,0

İltihabi hücre infiltrasyonu açısından üç grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki -kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,387$  bulunmuştur. İstatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.5. Bağ Dokusu Artışı



**Grafik 9. Bağ dokusu artışının üç grup arasında değerlendirilmesi**

**Tablo 19. 1800 MHz grubunda bağ dokusu artışıının istatiksels analizi**

Gruplar	Bağ Dokusu Artışı var		Bağ Dokusu Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	4	40,0	6	60,0	10	100,0
Kontrol	0	00,0	10	100,0	10	100,0
Toplam	4	20,0	16	80,0	20	100,0

Bağ dokusu artışı açısından iki grubun istatiksels p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=0,087$  bulunmuştur. İstatiksels anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 20. 900 MHz grubunda bağ dokusu artışıının istatiksels analizi**

Gruplar	Bağ Dokusu Artışı var		Bağ Dokusu Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	2	20,0	8	80,0	10	100,0
Kontrol	0	00,0	10	100,0	10	100,0
Toplam	2	10,0	18	90,0	20	100,0

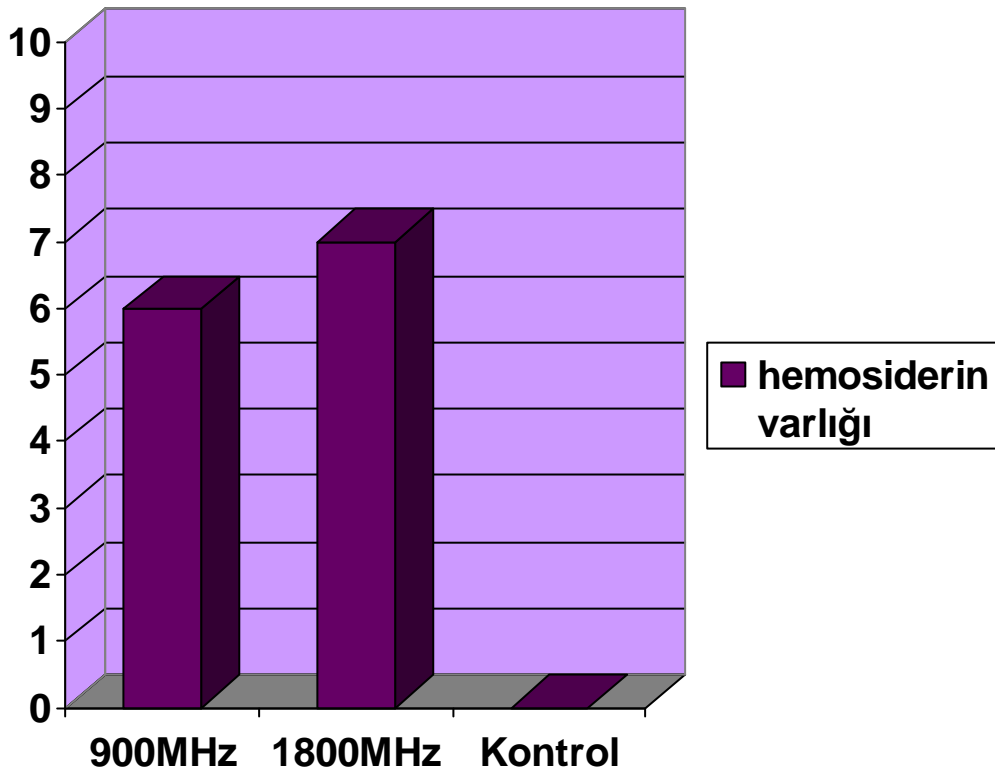
Bağ dokusu artışı açısından iki grubun istatiksels p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=0,474$  bulunmuştur. İstatiksels anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 21. Üç grup arasında bağ dokusu artışıının istatiksels analizi**

Gruplar	Bağ dokusu Artışı var		Bağ dokusu Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	4	40,0	6	60,0	10	100,0
900 MHz	2	20,0	8	80,0	10	100,0
Kontrol	0	0	10	100,0	10	100,0
Toplam	6	20,0	24	80,0	30	100,0

Bağ dokusu artışı açısından üç grubun istatiksels p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki -kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,082$  bulunmuştur. İstatiksels anlamlı bir fark bulunmamıştır.

#### 4.6. Hemosiderin Varlığı



Grafik 10. Hemosiderin varlığının üç grup arasında değerlendirilmesi

Tablo 22. 1800 MHz grubunda hemosiderin artışının istatistiksel analizi

Gruplar	Hemosiderin Artışı var		Hemosiderin Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	7	40,0	3	60,0	10	100,0
Kontrol	0	00,0	10	100,0	10	100,0
Toplam	4	20,0	16	80,0	20	100,0

Hemosiderin varlığı açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=0,003$  bulunmuştur. Hemosiderin artışı  $p<0,005$  olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 23. 900 MHz grubunda hemosiderin artışının istatistiksel analizi

Gruplar	Hemosiderin Artışı var		Hemosiderin Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
900 MHz	6	60,0	4	40,0	10	100,0
Kontrol	0	00,0	10	10,0	10	100,0
Toplam	6	30,0	14	70,0	20	100,0



Hemosiderin varlığı açısından iki grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Fischer'in kesin olasılık testine göre  $p=0,005$  bulunmuştur. Hemosiderin artışı  $p<0,005$  olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 24. Üç grup arasında hemosiderin artışının istatistiksel analizi**

Gruplar	Hemosiderin Artışı var		Hemosiderin Artışı yok		TOPLAM	
	sayı	%	sayı	%	sayı	%
1800 MHz	7	70,0	3	60,0	10	100,0
900 MHz	6	30,0	4	80,0	10	100,0
Kontrol	0	0,00	10	100,0	10	100,0
Toplam	13	43,3	17	56,7	30	100,0

Hemosiderin varlığı açısından üç grubun istatistiksel p değeri hesaplanmıştır. Üç grubun kendi aralarında çok yönlü ki -kare ( $\chi^2$ ) testi ile değerlendirilmesinde  $p=0,003$  bulunmuştur. Hemosiderin artışı  $p<0,05$  olduğundan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda deneysel hasarlanan tendonlarda sürekli (continuous) ve ultra yüksek frekanslı EMA dalgalarının (900–1800 MHz) etkisi araştırılmıştır. Özellikle yara iyileşmesinin doğal süreçlerine etkisi irdelenmiştir. 900 MHz ve 1800 MHz'in kontrol grupları ile histolojik ve patolojik karşılaştırılması 3. hafta sonunda yapılmıştır.

1800 MHz grubunda, dev hücre ve iltihabi hücre infiltrasyonu, kontrol grubuna göre azalmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 900 MHz grubunda dev hücre ve iltihabi hücre infiltrasyonu, kontrol grubuna göre artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

900 MHz grubunda, paratenon vasküler proliferasyonu kontrol grubuna göre artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 1800 MHz grubunda tendon vasküler proliferasyonu kontrol grubuna göre artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmada dikkat çekici olan 1800 MHz ve 900 MHz grubunda bağ dokusu artışının kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olmasıdır. Kendi aralarında da bu artışın 1800 MHz de daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ancak ikili ve üçlü grup değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Hemosiderin varlığı 1800 MHz ve 900 MHz gruplarında, kontrol gruplarına göre artmış bulunmuştur. Bu artış istatistiksel olarak ikili ve üçlü grup değerlendirilmelerinde anlamlı bulunmuştur.

3. hafta sonundaki histolojik değerlendirmede tendonun anormal olduğu ve kısmen yapışık olduğu saptanmıştır. 900 MHz ve 1800 MHz gruplarında şiddetleri farklı olmak üzere bağ dokusu artışı, hemosiderin artışı, tendon ve paratenon vasküler proliferasyon artışı saptanmıştır. 1800 MHz'de dev hücre ve iltihabi hücre infiltrasyonunda azalma saptanırken; 900 MHz'de artma saptanmıştır.

Ancak EMA etkisinin yumuşak doku üzerine etkisi hala çok az bilinmektedir ve yeterince anlaşılammıştır. Tendon ve yumuşak doku iyileşmesinde EMA etkilerini değerlendiren değişik sonuçlarda deneysel çalışma vardır. Bu çalışmalarda özellikle inflamasyon ve kollajen yapımı incelenmiştir. Birçok çalışmada düşük

frekanslı ve/veya pulse EMA'nın kollajen yapımını arttırdığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bağ dokusunda artış saptanmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bunu aksini ispatlamış çalışmalarda mevcuttur. Deneysel bulgular kollajen üreten hücrelerin ve/veya kollajenin kendisinin de, elektromanyetik alanlardan etkilenebileceğini öne sürmektedir (253). Deri, tendon ve ligamentleri de içeren yumuşak doku türleriyle de yapılan deneylerde olumlu sonuçlar alınmıştır (254). Frank ve arkadaşları, çok düşük frekans alanı kullanarak (1MHz) cerrahi onarım sonrası 3 haftalık süreçte ligament iyileşmesinde artış tespit etmişlerdir (259). Çalışmaları aynı zamanda PEMF'e maruz kalan dokuların kollajen içeriğinde de artış tespit etmişlerdir (259). Lin ve arkadaşları tavşanlarda ligament iyileşmesinde PEMF'in etkilerini araştırmışlar ve PEMF'nin ilk evrelerde iyileşmeyi hızlandırdığı, 50 Gaussun en etkili olduğunu saptamışlardır. Diğer bir deyişle, 50 Gaussun bağ hasarlanmasından sonra erken yenilenmeyi destekleyici etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (200). Lee ve arkadaşları rat aşil tendonlarında deneysel inflamasyonların 17Hz, 50 Hz pulse manyetik alan (PMF) ve 46 Hz PEMF dalgaları ile etkileşimini araştırmışlardır. 17 Hz PMF, diğer gruplara göre inflamasyonun daha fazla azalmasına ve tendonun histolojik normalitesine daha hızlı dönmesine sebep olmuştur. Bunu ise diğer gruplara göre daha iyi bir kollajen oluşumu sağlayarak göstermiştir (256).

Peto ve Gillis, domuz tendonları üzerinde yaptıkları çalışmada kollajendeki proton nükleer manyetik gevşemenin lif–alan açısı ilişkisini araştırmışlardır. Domuz tendonlarında longitudinal ve transverse proton gevşeme sürelerini ölçmüşler, longitudinal gevşeme değerinin neredeyse bağımsız, 1 ve 4 Mhz dalgaları arasında en yüksek noktaya ulaştığını, buna karşılık transverse gevşemenin ise oryantasyon bağımlı olduğunu görmüşlerdir. Bu iki parça için, çapraz gevşeme modeli lif–alan açısı bağımlılığını açıklamaktadır. Sonuçta, her azalma modunun makromoleküler yapı içinde bulunan protonların bir parçası tarafından meydana getirildiği ve özel dinamiklerce karakterize edildiği görülmüştür (165). Lin ve ark. Tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, deneysel zarar verilen ligamentlerinin PEMF ile stimüle edildiğinde kollajen üretiminde ve defektin maturasyonundaki etkileri incelemişler ve PEMF'nin kan akışını hızlandırdığını ve defektteki fibroblastları fazlalaştırdığını gözlemişlerdir. Aynı zamanda, PEMF'nin fibroblastlardaki kollajen üretimini direkt

olarak stimule ettiği ve bununda bağın iyileşme sürecini hızlandırdığı sonucuna varmışlardır (195). Detlavs ve arkadaşları, hayvanlardaki yumuşak doku yaralanmalarında radyofrekans elektromanyetik alanların etkilerinin deneysel çalışmasını yapmışlardır. Radyofrekans elektromanyetik uygulanan farelerden bazılarında frekans modülasyon kullanılmış bazılarında kullanılmamıştır. Frekans modülasyon kullanılmayan deneklerde total kollajen akümülyasyonunun düşük olduğu, buna karşılık frekansın modüle edildiği deneklerde inflamasyon olgusunun yoğun olduğu, aynı zamanda, kollajen proteinlerin belirgin bir şekilde biriktiği sonucuna varılmıştır. Çalışma, yumuşak doku yaralanması olan hayvanların iyileşme süreçlerinde non-termal elektromanyetik frekansların etkili olduğunu onaylamıştır (164).

Mohamed-Ali ve ark, fare embriyolarından aldıkları hasarlı hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada yüksek frekanslı bir manyetik alan vitrodaki kıkırdak matriksdeki hareketini incelemişlerdir. Elde edilen sonuçlar, yüksek frekanslı manyetik alanların 4 saatte bir kez açığa çıkan kültürlerdeki kollajende ve 24 saatte bir kez açığa çıkan proteoglikanlarda belirgin bir artışa sebep olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, metalloproteinaz aktivitelerinin manyetik alan tarafından inhibe edildiği görülmüştür. Yüksek frekanslı manyetik alanların, vitroda embriyonal kondojenik doku üzerinde anabolik etkileri olduğu sonucuna varılmıştır (166). Binder ve ark. süregelen rotator cuff tendiniti olan 29 vaka üzerinde yaptıkları çalışmada, 14 kişilik kontrol grubunun aksine 15 hastada pulsed elektromanyetik alan tedavisi uygulamışlar, çalışmanın sonucunda 29 hastanın 19 unda belirtilerde azalma 5 hastada daha fazla ilerleme görülmüştür. Böylece PEMF tedavisinin yoğun ve inatçı rotator cuff ve diğer kronik tendon lezyonlarının tedavisinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (167).

Detlavs ve arkadaşları dermal yaraları olan sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada yara iyileşmesinin erken evrelerinde elektromanyetik alanların etkilerini araştırmışlar ve inflamasyon reaksiyonu inhibe edilmiş hayvanlarda kollajen akümülyasyonun yavaşlamış olduğu fakat aktivasyonla bu reaksiyonun kollajen konsantrasyonunda belirgin bir artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır. Bunun yanı sıra değişik EMF'lerin yara defektlerinin granülyasyon fibroz dokusunda değişik etkilerinin oldu da gözlenmiştir. Değişikliklerin test edilen EMFlerin fiziksel

parametrelerinin özelliklerine bağlı olduğunda araştırmacılar tarafından saptanmıştır ve bu gözlemin ayrıntılı EMF tedavi metodlarının klinik çalışmalarda önemli olduğu vurgulanmıştır (168,169).

Murray JC. ve Farndale RW tavuklarda tendon fibroblastları üzerinde yaptıkları çalışmada değişik periyotlarda uyguladıkları düşük frekans ve pulsed manyetik alanın protein ve kollajen sentezi üzerindeki etkilerini incelediler. Çalışmada pulse manyetik alanla tedavi edilen hücrelerde total protein sentezinin yükseldiği, buna karşılık, 6 gün tedavi edilen kültürlerde kollajen birikimi total proteine göre daha fazla olduğu görülmüştür. Sadece kısa bir uygulamadan sonra kollajen proteinle aynı seviyeye gelecek kadar yükselmiştir. Bu sonuçlar, pulse manyetik alanın kollajen üretimini yükseltebileceğini göstermiştir (172). Ahmadian ve arkadaşları yüksek–düşük–frekans PEMF'nin rat derilerindeki kollajen sentezine etkilerini 3 farklı frekansta (25,50 ve 100 Hz) incelemişler ve 25Hz deki 2mT şiddetindeki alanın kollajen sentezini artırdığını, diğer şiddet ve frekanslarda fark edilebilir bir etki olmadığı ama 25 Hz'deki 4mT şiddetindeki frekansın da kollajen artışına neden olduğunu tespit etmişlerdir (232). Watkins JP ve arkadaşları elektromanyetik alan tedavisinin kolajen–tür transformasyonu ve morfolojik doku yenilenmesine etkilerini araştırmak için atların her iki bacağına süperfisyal digital fleksor tendonlarına cerrahi olarak zarar verilmiş ve tekrar iyileştirilmeleri için tedavilerinde PEMF uygulanmıştır. Çalışma sonucunda ameliyattan sonraki 8–12 hafta sonra PEMF ile tedavi edilen bacadaki doku olgunlaşmasında önemli bir gecikme olduğu görülmüştür. Ayrıca kollajen–tür transformasyonunun da PEMF tedavisinden dolayı geciktiği fakat bir derecede önemli olmadığı sonucuna varılmıştır (171).

Jasti AC ve arkadaşları daha önce yapılmış çalışmalardan yola çıkarak PEMF ların inflamasyonu kontrol edilebileceği ve PEMF nin inflamasyonlu hastalıklara yararlı etkisinin olabileceği hipotezini araştırmak için sıçanların tendonlarındaki iyileşmeler gözlenmiş ve gen tanımlamaları yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda PEMF lerin, tendinitlerin induksiyonlarından 24 saat sonra dalaktaki hiçbir sitokine tanımlamasına etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (173).

Bahsi geçen tüm bu çalışmalar, EMA'nın kollajen sentezini arttırdığı bulgularını ortaya koymaktadır.

Geçmiş çalışmalarda EMA'nın kollajen sentezinde artışa sebep olmadığını gösteren deneysel araştırmalarda mevcuttur. Roboottı ve arkadaşlarının düşük frekanslı pulse elektromanyetik alanda (PEMA) tavuk fleksör tendonlarındaki iyileşmeyi inceledikleri bir çalışmada, her ne kadar PEMA'ya maruz kalan opere hayvanlarda adezyon formasyonunda artış görülmüşse de, histolojik olarak kollajen birikimi veya yara iyileşmesi açısından belirgin bir fark saptanamamıştır (252). Greenough, PEMF'in tavşan fleksör tendonunun iyileşmesindeki etkilerini araştırmış ve tendon onarımında PEMF'nin önemli bir etkisi olmadığı sonucuna varmıştır (177).

Güzelsu ve arkadaşları değişik dalgalardaki elektromanyetik stimülasyonun civciv tendon fibroblastları üzerindeki etkilerini araştırmışlar bidirectional ve unidirectional dalga formlarını kullanmışlardır. Stimüle edilmeyen kontrol hücreleriyle karşılaştırılan farklı iki dalga formlarıyla stimüle edilen hücreler DNA senteziyle ölçülen hücre bölünmesinde artış olduğunu göstermiştir. Hücreler hızla bölündüğünde kollajen sentezi düştüğü saptanmıştır. Hücrelerce üretilen kollajen veya hücre sayısı bakımından üç grup arasında (kontrol, unidirectional, bidirectional) bir fark gözlenmemiştir (170).

Bizim çalışmamız ile bu çalışmalar arası fark, farklı tip sinyal kullanılmasıdır. Bu çalışmalar düşük ve/veya çok düşük frekansta (30–300 kHz) ve pulse EMA'lar ile yapılmış iken; biz continue ve cep telefonları frekansına karşılık gelen ultra yüksek frekansları (300–3000 MHz) deney modelimizde kullandık. Bu frekans ve nitelikteki alanın tendon üzeri etkileri değerlendirdik. Özellikle elektrik alanın türünün, büyüklüğünün ve uygulama süresinin dokularda oluşacak etkide belirleyici olacağıda unutulmamalıdır. Bu konu ile ilgili olarak; Seyhan ve Güler, In vivo statik elektrik ve çok düşük frekanslı elektrik alanların serbest radikal sentezinde, antioksidan enzim seviyelerinde ve kollajen sentezlerindeki etkilerinin, domuz beyni, karaciğeri, akciğeri, dalağı, testis ve plazmasından alınan dokular üzerinde analiz edilerek yapılan çalışmaları tekrar gözden geçirmişler ve elektrik alanların dokular üzerindeki etkilerinin elektrik alanın türüne, büyüklüğüne ve uygulama süresine

bağlı olduğu sonucuna varmışlardır (191). Çalışmalar çok düşük frekans ve güç aralığında sinyallere cevap verildiğini ve bu biyolojik cevabın hücrelerin pozisyonu, dokunun differansiyasyonu ve aktivitesi ile elektromanyetik alana göre değiştiğini öne sürmektedir. Yumuşak doku iyileşmesini hızlandıracak optimum alan konfigürasyonu belirlenebilmiş değildir ve doz-yanıt ilişkisinde net olarak anlaşılamamıştır. PEMF uygulanmasında tendonların ne kopma güçlerinde ne de hareket genişliğinde ek bir iyileşme sağlanmıştır (252).

Daha önce yapılan çalışmalar, düşük ve çok düşük frekanslı PMF ve PEMF dalgalarının yumuşak doku inflamasyonunun tedavisinde kullanıldığı sonucunu ortaya çıkarmıştır. Hatta pulse uyarının, devamlı(continue) uyarıya göre daha etkin olduğu saptanmıştır. PMF ve PEMF yumuşak doku inflamasyonlarının tedavisinde benzer etkiye sahiptir. Aralarındaki fark manyetik alanı üretme yoludur. İkisinin de antiinflamatuvar etkisi yarattıkları manyetik ya da elektromanyetik alan aksiyonundan dolayıdır. Alanların bağımsız ürettikleri ısı, hücre membranındaki potansiyel değişmeden ve iyonik akımdan etkilenmesinden kaynaklanır. İnflamasyon ve hematoma oluşumu PMF, PEMF tedavisi ile azaltılır ve mikrosirkülasyon önemli ölçüde artırılır (256).

Özellikle Basset ve arkadaşlarının 1980'lerde başlattıkları araştırmalar EMA'ların özellikle çok düşük frekanslı ve darbeli (pulse) olanlarının yararlı etkilerini ortaya koymuştur. Bu yararlı etkilerinden dolayı darbeli (pulse) EMA'lar (PEMF); iyileşmeyen kemik kırıkları ve yaralarda, deri ülserlerinin iyileştirilmesinde, sinir rejenerasyonunun sağlanmasında, migren ve epilepsi tedavisinde, bazı kas-iskelet sistemi hastalıklarında, inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılır (251). Özellikle PEMF'lar kırık kemik uçlarının sağaltımında ve kemik iyileşmesinde iyi bilinen klinik uygulamalara sahiptir. Çalışmalar deri ülserleri (264), ayak bileği burkulmaları (262), rotator cuff tendinitleri (258) ve tavşanlarda ligament yaralanmasının tedavisinde elektroterapinin bazı yararlı etkilerini ortaya koymuştur (259). PEMF uyarısının aynı zamanda in vivo ve in vitro şartlarda sinir rejenerasyonunu arttırdığıda çalışmalarda saptanmıştır (251). In vivo PEMF tedavisi alan modellerde, ligament ve tendonların in vivo tedavisinde hızlanma (258), fibroblastlar tarafından kollajen sentezinde artış tespit edilmiştir (253).

Strauch ve Ark. PEMF'nin etkilerini rat aşıllarının biyomekanik kuvvetlerinde transeksiyon ve onarımından 3 hafta sonra incelemişler ve EMF uygulamalarının doku iyileşmesinde yeri olan büyüme faktörlerinde  $Ca^{++}$  bağlanmasını artırdığını ve hayvanların onarılan bölgelerinde gerilme (tensite) kuvvetlerinde belirgin bir artış olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla beraber, aynı etkilerin insanlarda oluşması durumunda postoperatif erken evrelerinde tendon rüptürleri ve yapışmaların olma riskinin düşeceği ve rehabilitasyona daha erken başlanabileceğini ileri sürmüşlerdir (215).

Wetzel ve arkadaşları tendinit tedavisine yardımcı olacak herhangi bir yöntem kullanmadan rat tendinitlerinin iyileşme sürecini tespit etmek amacıyla çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında ratların aşıllar tendonlarına kollajen enjeksiyonlar yaptılar ve ödem miktarını ve inflamasyon genişliğini ölçtüler. Veriler, yaralanmadan 24 saat sonra ödemin maksimum seviyede olduğunu gözler önüne serdi. Ayrıca Wetzel ve arkadaşları inflamasyonlu hücrelerin yerini daha sonra fibroblastların aldığını tespit ettiler ve doğal tendon iyileşme sürecinin PEMF'nin tedavi modeli olarak değerlendirmek için kullanılacağını ileri sürdüler (226). Pulse elektromanyetik alan, elektromanyetik alan indükasyonu ile kemik içersinde bir elektrik akımı yaratmaktadır (251).

Doğrudan ultrason uygulanması, en azından operasyon sonrası, peritendon adhezyonlarının yumuşatılması açısından PEMF'den daha umut verici bulunmuştur (261). Gan ve arkadaşları, yakın zamanda tavuk fleksör tendonu üzerinde yaptıkları bir çalışmada, jel kullanarak yapılan erken ultrason kullanımında, kontrol grubuna kıyasla hareket genişliğinde % 67 oranında bir artış gözlemlemişlerdir. Bu hayvanlarda kopma gücünde azalma gözlenmemiştir (260).

Özellikle 15 Hz PEMF dalgalarının kaynamayan kırıklarda başarı ile sağaltım sağladığını gösteren birçok çalışma vardır. Bu sinyal özellikle kollajen ve proteoglikan sentezini artırırken aynı zamanda erken kemik formasyonunda hücre farklılaşmasını artırmaktadır.

Ulukut ve arkadaşları, Basset'in araştırmalarında kullandığı dalga şekli olarak 250 Hz civarı PEMF dalgalarının etkisi altında yara iyileşmesini incelemişlerdir. Bir hafta sonunda iltihabi hücre infiltrasyonunda azalma, kollajen liflerde artma



saptamışlardır. Buna göre 250Hz civarındaki dalgaların kollajen yapımı için gereken hücre stimülasyon aralığı olduğu saptanmıştır. Hücre zarına etkileyen asıl bileşen 250 Hz civarındadır (255). Basset'in çalışmalarında kemik dokudaki kalsiyum akımı sağlayan bileşenleri de, 2–250 Hz manyetik alan bileşenleridir (251). Aşırı yoğun manyetik alan süre az da olsa, yara iyileşmesine negatif etki yapmaktadır. Dozajın uygun olması ve sürenin az olması pozitif iyileşme etkisini çoğaltmaktadır (255).

Bizim çalışmamızda frekansın ultra yüksek seviyelerde olması ve devamlı olması, literatürde yer alan diğer çok düşük frekanslı pulse alanların yarattığı; inflamasyonda azalma, kollajen liflerde artma sonucundan bizi istatistiksel olarak uzaklaştırmıştır. Ancak biz de, çalışmamızda istatistiksel olarak bir anlam taşımaya da; bağ dokusu belirgin artışı, vasküler proliferasyon artışı ve doza göre değişken iltihabi hücrede azalma saptadık. Ancak 900 MHz ve 1800 MHz EMA'nın yara iyileşmesi üzerine tek istatistiksel anlamlı saptanan belirgin hemosiderin artışı varlığıdır. Yaranın iyileşme aşamasında ölü hücrelerden açığa çıkan otolitik enzimler, nötrofillerin proteolitik enzimleri, monosit ve doku makrofajlarının fagositik aktiviteleri nekrotik doku, debris ve eritrositleri yıkar. Yıkılan eritrositler hemoglobini, hemosiderin ve hematinine dönüştürür. Hemosiderin akut inflamatuvar fazın erken dönemi aktivitesini değerlendirmek için kullanılır. 900 MHz ve 1800 MHz EMA'nın akut inflamatuvar fazın erken dönemi aktivitesini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda vasküler proliferasyonda saptadığımız artış; literatürdeki EMA dalgalarının vasküler büyümeyi artırıcı etkisini vurgulayan deneysel çalışmalarla uyumludur. Greenough CG. tavşan kulak çemberindeki kan damarlarının gelişmesinde pulse elektromanyetik alanların etkilerini araştırdığı çalışmasında üç dalga şekli uygulamış ve çalışmasının sonucunda, pulsed elektromanyetik alanın doku iyileşmesindeki gözlenen bazı etkilerinin, vasküler büyümeyi primer etkilemek için aracı olabileceği sonucuna varmıştır (179).

Bahsedildiği üzere EMA'nın değişik frekans aralıklarında değişken birçok etkisi tartışılmaya devam etmektedir. Hatta bazı etkilerinin tedavi amaçlı kullanımları mevcuttur. Biz çalışmamızda bağ dokusu artışı bulgularını mevcut diğer çalışmalarla benzer bulduk. Ancak şunu bir daha belirtmek isteriz ki; EMA etkileri frekans aralığı ve etki süresi ile değişkenlik gösterir.

## 6. SONUÇ

Son yıllarda elektrik akımı, lazer ışınları, ultrason gibi fizik güçlerin doku hasarı onarımındaki etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Hatta bunlardan bazıları klinik kullanıma girmiştir. 1980'lerden sonra bu kavramlara düşük ve çok düşük frekanslı elektromanyetik alanların doku onarımındaki etkinliği de katılmıştır. Özellikle bu konuyla ilgili değişik frekans aralıklarında birçok deneysel çalışma yapılmasına rağmen; EMA'nın yumuşak doku üzerine etkisi hala çok az bilinmektedir ve yeterince anlaşılabilmiştir. Deneysel bulgular kollajen üreten hücrelerin ve/veya kollajenin kendisinin de, elektromanyetik alanlardan etkilenebileceğini öne sürmektedir. PEMF tedavisi alan modellerde, ligament ve tendonların tedavisinde hızlanma, fibroblastlar tarafından kollajen sentezinde artış tespit edilmiştir. Aynı zamanda inflamasyonda azalmanında varlığını ortaya koyan çalışmalar vardır. Tedavi amaçlı kullanımlarda çok düşük frekans aralığındaki EMA'ların pulse şekilde kullanımları söz konusudur. Ultra yüksek frekans aralıklarında konu ile çalışmalar oldukça az iken, mevcut çalışmaların genelinde, frekans aralığının çok düşük aralıklardan biraz yüksek aralıklara kaydırsa bile yara iyileşmesini olumsuz yönde etkileyeceğidir. Biz çalışmamızda devamlı ve ultra yüksek frekanslı EMA kullandık. Günümüzün popüler icadı cep telefonlarının yaydığı frekans aralığı 900–1800 MHz'dir ve ultra yüksek frekanslı EMA aralığına (300–3000 MHz) uymaktadır.

Yumuşak doku iyileşmesinin gözlenmesi açısından üçüncü hafta sonunda 900 ve 1800 MHz'e maruz kalanlarla, kontrol grubu arasında dev hücre infiltrasyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu, bağ dokusu artışı, tendon vasküler proliferasyon ve paratenon vasküler proliferasyonu açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır. Sadece 900 ve 1800 MHz'e maruz kalanlarda kontrol grubuna göre hemosiderin artışı açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu frekans aralıklarında yara iyileşmesinde belirgin erken evre inflamatuvar cevabın şiddetini gösteren hemosiderin artışı olduğundan bahsedilebilir. Halen devam eden bu yararlı ve zararlı etki araştırmalarının ilerleyen dönemlerde; frekans, güç yoğunluğu ve dalga şekline göre farklı hücre ve dokularda farklı sonuçlar oluşturmaları kuvvetle muhtemeldir.

Sonuç olarak elektrik alanın türünün, büyüklüğünün ve uygulama süresinin dokularda oluşacak etkide farklılıklar yaratacağını ve buradan yola çıkarak farklı etkiler ile karşılaşacağımız açıktır.

## 7. ÖZET

### 900 Ve 1800 Mhz Mobil Telefonların Oluşturduğu Elektromanyetik

#### Alanın Tendon İyileşmesine Etkisi: Ratlarda Deneysel Çalışma

Son yıllarda cep telefonu kullanımları ve baz istasyonları sayısında dramatik bir artış olmuştur. Bu artış beraberinde elektromanyetik kirliliği ve bu kirliliğin insan sağlığı üzerine etkilerini gündeme getirmiştir. EMA etkileri konusunda uzun yıllardır birçok deneysel çalışma yapılmaktadır. Özellikle çok düşük frekanslı pulse elektromanyetik dalgalarının doku iyileşmesindeki tedavi edici etkileri çalışmalar ile desteklenmiş ve klinik kullanıma girmiş iken; devamlı (continuous) ve ultra yüksek frekanslara sahip cep telefonu frekans aralıklarının (900–1800 MHz) dokular üzerine etkileri dikkatleri üzerine çekmiştir.

Çalışmamızda, her bir grupta 10 (n=10) rat olacak şekilde toplam 30 (n=30) rat kullanılmış ve üç grup oluşturulmuştur. Tüm ratların tendo calcaneus communis'lerinde deneysel hasarlanma yaratıldıktan sonra; 1. grup 900 MHz EMA'ya 2. grup 1800 MHz EMA'ya maruz bırakılmıştır. 3. grup kontrol grubu olarak EMA'ya maruz bırakılmamıştır. 3 haftalık maruziyet sonrası tendon iyileşme süreci histopatolojik olarak incelenmiştir.

Bu bulgular doğrultusunda 900 MHz ve 1800 MHz grupları ile kontrol grubunun ikili ve üçlü istatistiksel değerlendirilmesi yapılmıştır.

900 MHz ve 1800 MHz EMA'ya maruz kalan gruplar ile kontrol grupları arasında dev hücre infiltrasyonu, iltihabi hücre infiltrasyonu, tendon vasküler proliferasyon, paratenon vasküler proliferasyon ve bağ dokusu artışı açısından anlamlı istatistiksel bir fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Sadece 900 MHz ve 1800 MHz EMA'ya maruz kalan gruplar ile kontrol grupları arasında hemosiderin artışı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

900 ve 1800 MHz EMA dalgalarının yara iyileşme sürecinde hemosiderin miktarını artırıcı etkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda, 900 ve 1800 MHz EMA dalgalarının yara iyileşmesi üzerine belirgin bir etkisi saptanamamış iken; bu konuyla ilgili bu frekans aralığında farklı yumuşak dokularda, daha uzun süreli maruziyetin etkisinin araştırılması uygun olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** 900 MHz, 1800 MHz, elektromanyetik alan, yumuşak doku iyileşmesi, cep telefonu.

## 8. SUMMARY

### **Effect Of Electromagnetic Field Formed By 900 And 1800 Mhz Mobile Phones In Tendon Healing: Experimental Study On Rats**

A dramatical increase has occurred in mobile phone usage and the number of base stations in recent years. This increase has brought up electromagnetic pollution and effects of this pollution on human health with itself. Many experimental studies have been held on EMA effects for long years. Particularly therapatic effects of pulse electromagnetic waves with very small frequency on tissue healing have been supported with some studies and included in clinic use; so effects of mobile phone frequency range (900–1800 MHz) having continous and ultra high frequencies on tissues have drawn a great attention.

In our study, total 30 (n=30) rats including 10 (n=10) rats in each group were used and three groups were created. After creating experimental damage on tendo calcaneus communises of all rats; 1<sup>st</sup> group was exposed to 900 MHz EMA and 2<sup>nd</sup> group was exposed to 1800 MHz EMA. 3<sup>rd</sup> group was not exposed to EMA as the control group. As a result of three weeks of exposure, tendon healing process was analyzed histopathologically.

In direction of these evidences, double and triple statistical evaluations were held on the 900 MHz and 1800 MHz groups and the control group.

Any significant statistical difference was not found between the groups exposed to 900 MHz and 1800 MHz EMA and the ctonrol groups in terms of giant cell infiltration, tendon vascular proliferation, paratenon vascular proliferation and connective tissue increase ( $p>0,05$ ). A significant statistical difference was found between the groups exposed to 900 MHz and 1800 MHz EMA and the ctonrol groups only in terms of hemosiderin increase ( $p<0,05$ ).

It was concluded that 900 and 1800 MHz EMA waves have an effect of increasing hemosiderin amount in wound healing.

While any distrinctive effect of 900 and 1800 MHz EMA waves was not determined on wound healing in our study; research on effect of longer time of exposure in different soft tissues within this frequency range shall be useful relating to this subject.

**Key words:** 900 MHz, 1800 MHz, elektromagnetic field, soft tissue healing, mobile telephones.

## 9. KAYNAKLAR

1. Elektromanyetik Alan. Bilim ve teknik dergisi, ağustos 2006 S: 79–81.
2. Elektrik mühendisliği dergisi, Temmuz–ağustos 1998 259. sayı, s: 276–278.
3. Kent yaşamında elektromanyetik kirlilik, sağlığımıza etkileri ve kent sistemi için önemi. Yrd. Doç. dr. S. Savaş Durduran, Selçuk Üniv. Müh–Mim. Fak. Harita Müh. Bölümü.
4. Şekerci S, Çerezci O. Çevremizdeki radyasyon ve korunma. Boğaziçi yayınları İstanbul 1997.
5. GPS de kullanılan elektromanyetik dalgaların insan sağlığına etkilerinin irdelenmesi. F.Taktak, İ tiryakioğlu, İ. Yılmaz.
6. Bold, A. Toros, H. ve Şen O. (2003). Manyetik alanın insan sağlığı üzerindeki etkisi, III. Atmosfer Bilimleri Sempozyumu, 19–21 Mart, İTÜ, İstanbul. ISBN.975–561–236–X.
7. Dinçer, H. (2000). Elektromanyetik Işınımlar Ve İnsan Sağlığına Etkileri, Elektrik, Elektronik ve Bilgisayar Mühendisliği Sempozyumu 8–12 Kasım 2000 Bursa.
8. Van Leeuwev, G.M, Lagendijk J.J, Van Leersum B.J.Zwamborn A.P.Hornsleth S.N., Kotte A.N., (1999). Calculation of change in braintemperatures due to exposure to a mobile phone. Phys. Med. Biol. 44: 2367–2379.
9. Sabuncu, H. Elektromanyetik Radyasyonlar ve Elektromanyetik Alanlar İle İlgili Tanımlar.
10. Tübitak–bülten, 2001, Elektromanyetik Dalgalar ve İnsan Sağlığı Sıkça Sorulan Sorular ve Yanıtları. Tübitak 2001.
11. Bilim Toplumuna Giderken EM Kirlilik Etkileri Sempozyumu, Bilim Derneği Kitapçığı, Gazi Üniversitesi, Ankara, 11 Kasım 1999.
12. IEGMP (Independent Expert Group on Mobile Phones) Raporu, Mobile Phones and Health.
13. NIRC of the IRPA, Guidelines on limits of Exposure to Radio Frequency EM Fields in the Frequency Range from 100kHz to 300GHz. Health Physics, V. 54–1, pp. 115–123, 1988.
14. American National Standard–Safety Levels with Respect to Exposure to Radio Frequency Electromagnetic Fields, 3kHz. to 300GHz.ANSI/IEEE C95.1–1992., New York, IEEE.
15. F. Akleman – L. Sevgi. FDTD Analysis of Human Head – Mobile Phone Interaction in Terms of Specific Absorption Rate (SAR) Calculations and Antenna Design, Proc. of IEEE–APS, Conference on Antennas & Propagation for Wireless Comm. pp.85–88, Waltham, MA, USA 1998.
16. S. Paker – L. Seygi. FDTD Evaluation of the SAR Distribution in a Human Head Near a Mobile.
17. TC. Çevre Bakanlığı, Çevre Kirliliğini Önleme ve Kontrol Genel Müdürlüğü Genelgesi, (Sayı: B.19.0.ÇKÖ.0.02.00.03), 11 Mayıs 2000.
18. Sevgi, L. 2000. Elektromanyetik uyumluluk elektromanyetik kirlilik. TMMOB Elektrik Mühendisleri Odası İstanbul Şubesi, 318 s. İstanbul.
19. Özdemir, A. R. 2001. Elektromanyetik dalgaların yayılımı ve dönüşüm formülleri. TK Spektrum İzleme ve Denetleme Daire Başkanlığı.
20. Griffiths, D.J. 1996. Elektromanyetik teori. Arte Güven, 404 s. İstanbul.

21. Edminister, J. 2000. Teori ve problemlerle elektromanyetik. Nobel Yayın Dağıtım, 313 s. Ankara.
22. Özdemir, A.R. 2004. Ankara İstanbul İzmir şehirlerinde elektromanyetik kirlilik haritasının hazırlanması ve elektromanyetik kirliliğin azaltılması yönünde öneriler. Uzmanlık Tezi Telekomünikasyon Kurumu, 125s. Ankara.
23. Elektrik ve Magnetizma (Ed. Yörükoğulları, Ertuğrul), Anadolu Üniversitesi Açık öğretim Fakültesi, Fizik Lisans Tamamlama Programı, Eskisehir, 1991.
24. Halliday, D. Resnick, R. Fiziğin Temelleri (Çev: Yalçın, Cengiz) Arkadaş 23 Ankara, 1991.
25. Hayt, H. Engineering Electromagnetics, Mc-Graw Hill, Newyork, 1981.
26. F.J. Gettys, W.E. Skoye, M.J., Fizik (Çev: Akyüz, Ömür y.d.) Literatür Yayıncılık, İstanbul, 1996.
27. Charles Polk and Elliot Postow, CRC Handbook of Biological Effects of Electromagnetic Fields, CRC Press, Florida, 1986.
28. Vijayalaxmi, BZ Leal et al; Primary DNA damage in Human Blood Lymphocytes Exposed in Vitro to 2450 MHz Radiofrequency Radiation; Rad Res 153: 479-486, 2000.
29. LG Salford, A Brun et al; Permeability of the Blood Brain Barrier Induced by 915 MHz Electromagnetic Radiation, Continuous Wave and Modulated at 8, 16, 50 and 200 MHz; Micro Res Tech, 27: 235-242, 1994.
30. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Guidelines for Limiting Exposure to Time Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields; Health Physics 74: 494-522, 1998.
31. WR Adey, CV Byus et al; Spontaneous and Nitrosourea-Induced Primary Tumors of the Central Nervous System in Fischer 344 rats Chronically Exposed to 836 MHz Modulated Microwaves; Rad Res 152: 293-302, 1999.
32. M Sandström et al; Subjective Symptoms Among Mobile Phone Users in Sweden and Norway, A Swedish-Norwegian Epidemiological Study; Bioelectromagnetic Society, Tampa, June 1998.
33. JR Goldsmith; Epidemiological Evidence of Radio Frequency (Microwave) Effects on Health in Military, Broadcasting and Occupational Studies; Int J Occup Environ Health, 1: 47-57, 1995.
34. MH Repacholi et al; Lymphomas in Pim 1 Transgenic Mice Exposed to Pulsed 900 MHz Electromagnetic Fields; Rad Res, 147: 631-640, 1997.
35. DL Hayes et al; Interference With Cardiac Pacemakers by Cellular Telephones; New Eng J Med 336: 1473-1479, 1997.
36. C Eulitz et al; Mobile Phones Modulate Response Patterns of Human Brain Activity; Neuro Report 9: 3229-3232, 1998.
37. Rde Seze, J Ayoul et al; Evaluation in Humans of the Effects of Radiocellular Telephones on the Circadian Patterns of Melatonin Secretion, A Chronobiological Rhythm Marker; J Pineal Res, 27: 237-242, 1999.
38. AM Maes; In Vitro Cytogenetic Effects of 2450 MHz Wave on Human Periferal Blood Lymphocytes; Bioelectromagnetics 14: 495-501, 1993.
39. JC Lin and MF Lin; Studies on Microwave and Blood Brain Barrier Interaction; Bioelectromagnetics, 1: 313-323, 1980.
40. M Saleman, GM Samaras; Hyperthermia for Brain Tumors: Biophysical Rationale; Neurosurgery, 9: 327-335, 1981.

41. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection: Health Issues Related to the Use of Hand-Held Radiotelephones and Base Transmitters; *Health Physics*, 70: 587–593, 1996.
42. JE Moulder and KR Foster; Biological Effects of Power Frequency Fields as They Relate to Carcinogenesis; *Proc Soc Exper Biol Med*, 209: 309–324, 1995.
43. AG Canseven, N Seyhan, A Aydın, Effect of Magnetic Field on Concentrations of Blood Plasma Electrolytes, *Med & Biol Eng & Comput.* 35, Suppl. 1. 43, 1997.
44. AG Canseven, N Seyhan, A Aydın, Does ELF Magnetic Field Influence Cu<sup>++</sup>, Zn<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> ve Mg<sup>++</sup> Concentrations of Brain Tissue ?, *Med & Biol Eng & Comput.*, 35, Suppl. 1.3, 1997.
45. AG Canseven, N Seyhan, S Mışıra A Turhan, A İmir; Inhibition of Natural Killer (NK) Cell Activity By ELF Magnetic Fields, *Med & Biol Eng & Comput.*, 35, suppl. 1. 44, 1997.
46. G Güler, N Atalay Seyhan; Collagen Synthesis in Lung and Kidney Tissues Under ELF Electric Fields, *Medical & Biological Engineering & Computing*, Suppl. 1, 4, 1997.
47. G Güler, N Atalay Seyhan, V Bor, C Çevik; Functional Enzymes of Liver, Total Blood Protein and Albumin Levels Under Electric Fields, *Medical & Biological Engineering & Computing*, Suppl. 1, 45, 1997.
48. G Güler, N Atalay, Seyhan, N Altan. Is It Possible to Inhibit the Effect of Free Radicals with Electric Fields *Medical & Biological Engineering & Computing*, Suppl. 1, 46, 1997.
49. G Güler, N Atalay Seyhan; Changes in Hydroxyproline Levels in Electric Field Tissue Interaction, *Indian Journal Of Biochemistry and Biophysics*, 33, 531–533, 1996.
50. G Güler, N Atalay Seyhan, N Altan, B Gönül, C Çevik; Tissue Response to Electric Fields with Different Intensities and Directions , *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, 65, Suppl.1, 215, 1996.
51. G Güler, N Atalay Seyhan, C Özoğul, D Erdoğan. Biochemical and Structural Approach to Collagen Synthesis Under Electric Fields, *Gen. Physiol. Biophys.*, 15, 429–440, 1996.
52. G Güler, AG Canseven, N Atalay Seyhan; DC Electric Field Effect on Tissue Hydroxyproline Level, *Physics in Medicine & Biology*, 39 a, 767, 1994.
53. G Güler, N Atalay Seyhan; Extremely Low Frequency (ELF) Electric Field with Different Application Times Inhibits Protein Synthesis, *Med & Biol Eng & Comput.*, 37, Suppl. 2., 1338–1339, 1999.
54. N Seyhan, A.G. Canseven, G. Güler. Any Relation ELF and EMF fields Immne System, Brain Electrolytes, Epilepsy, Collagen Synthesis, Blood Biochemistry, Antioxidans, Radicals and Enzymes.
55. Elektrik ve Magnetizma (Çev: Nasuhoğlu, Rauf) Karadeniz Teknik Üniversitesi, Ankara, 1974.
56. R.A.Fen ve Mühendislik için Fizik, (Çey: Çolakoglu, Kemal y.d.), Palme.
57. Allis JW, Sinha–Robinson BL. Temperature–specific inhibition of human cell Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase by 2450 MHz microwave radiation. *Bioelectromagnetics* 8: 203207, 1987.
58. 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* 18: 132–141, 1997.
59. Robison JG, Pendieton AR, Monson KO, Murray BK, O’neill KL. Decreased DNA repair rates and protection from heat induced apoptosis mediated by electromagnetic field exposure. *Bioelectromagnetics* 23: 106–112, 2002.

60. Blank M, Soo L, Lin H, Henderson AS, Goodman R. Changes in transcription in HL-60 cells following exposure to alternating currents from electric fields. *Bioelectrochem Bioenerg* 28: 301–309, 1992.
61. Blank M, Goodman R. Do electromagnetic fields interact directly with DNA? *18*: 111–115, 1997.
62. Dasdag S, Ketani MA, Akdağ Z et al. Whole-body microwave exposure emitted by cellular phones and testicular functions of rats. *Urol Res* 27(3): 219–223, 1999.
63. Zmyslony M, Jajte JM. The role of free radicals in mechanisms of biological function exposed to weak, constant and net magnetic fields. *Med Pr* 49(2): 177–186, 1998.
64. Garaj-Vrhovac V, Fucic A, Horvat D. The correlation between the frequency of micronuclei and specific chromosome aberrations in human lymphocytes exposed to microwave radiation in vitro. *Mutation Res* 281(3): 181–186, 1992.
65. Balcer-Kubiczek EK, Harrison GH. Neoplastic transformation of C3H/10T1/2 cells following exposure to 120-Hz modulated 2.45-GHz microwaves and phorbol ester tumor promoter. *Radiat Res* 126(1): 65–72, 1991.
66. Kang GH, Lee CH, Seo JW, Sung RH, Chung YH, Lee SK, Suh YH, Chi JG. In-vivo study on the harmful effect of the extremely low frequency unipolar pulsating magnetic field in mice. *Korean Med Sci* 12(2): 128–134, 1997.
67. Hardell L, Hallquist A, Mild KH. Mobile phones and the risk of brain tumours. *Lancet* 356(9244): 1837–1840, 2000.
68. Lary JM, Conover DL, Foley ED, Hanser PL. Teratojenic effects of 27.12 MHz radiofrequency radiation in rats. *Teratology* 26: 299–309, 1982.
69. Hossmann KA, Hermann DM. Effects of Electromagnetic Radiation of Mobile Phones on the Central Nervous System. *Bioelectromagnetics* 24: 49–62, 2003.
70. Reiser HP, Dimpfel W, Schober F. The influence of electromagnetic fields in human brain activity. *Eur J Med Res* 1: 27–32, 1995.
71. Mann K, Roschke J. Effects of pulsed high-frequency electromagnetic fields on human sleep. *Neuropsychobiology* 33: 41–47, 1996.
72. Borbely AA, Huber R, Graf T, et al. Pulsed high-frequency electromagnetic field affects human sleep and sleep electroencephalogram. *Neurosci Lett* 275: 207–210, 1999.
73. Krause CM, et al. Effects of electromagnetic field emitted by cellular telephones on the EEG during a memory task. *NeuroReport* 11: 761–764, 2000.
74. S, Wrocklage C, Raczek J, Gailus T, Lüchling CH. Resting blood pressure increase during exposure to radio-frequency electromagnetic field. *Lancet* 351: 1857–1858, 1998.
75. Maes A, Verschave L, Arroyo A, DeWagter C, Vercruyssen L. In vitro cytogenetic effects of 2450 MHz waves on human peripheral blood lymphocytes. *Bioelectromagnetics* 14: 495–501, 1993.
76. 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* 22(11): 1837–1841, 2001.
77. Lotz WG, Podgorski P. Temperature and adrenocortical responses in rhesus monkeys exposed to microwaves. *J Appl Physiol* 53(6): 1565–1571, 1982.
78. Berman E, Carter HB, House D. Observations of Syrian hamster fetuses after exposure to 2450-MHz microwaves. *J Microwave Power* 17: 107–112, 1982.
79. Berman E, Carter HB, House D. Reduced weight in mice of offspring after in utero exposure to 2450-MHz (CW) microwaves. *Bioelectromagnetics* 3: 285–291, 1982.



80. Seegal, R.F., Wolpaw, J.R. & Dowman, R. (1989). Chronic Exposure Of Primates To 60-Hz Electric And Magnetic Fields: II. Neurochemical Effects. *Bioelectromagnetics*, 10, 289–301. K.P.(1992). Factors Affecting Neural Stimulation With Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, Suppl. 1, 191–204.
81. Coelho, A.M. Jr, Rogers, W.R. & Easley, S.P. (1995). Effects Of Concurrent Exposure To 60 Hz Electric And Magnetic Fields On The Social Behavior Of Baboons. *Bioelectromagnetics*, Suppl. 3, 71–92.
82. Svedenstal, B.M. & Johanson, K.J. (1995). Fetal Loss In Mice Exposed To Magnetic Fields During Early Pregnancy. *Bioelectromagnetics*, 16, 284–289.
83. London, S.J., Thomas, D.C., Bowman, J.D., Sobel, E., Cheng, T.C. & Peters, J.M. (1991). Exposure To Residential Electric And Magnetic Fields And Risk Of Childhood Leukemia. *Am. J. Epidemiol.*, 134, 923–93
84. Olsen, J.H., Nielsen, A. & Schulgen, G. (1993). Residence Near High Voltage Facilities And Risk Of Cancer In Children. *Bmj (Clin. Res. Ed.)*, 307
85. Feychting, M. & Ahlbom, A. (1994). Magnetic Fields, Leukemia, And Central Nervous System Tumors In Swedish Adults Residing Near High-Voltage Power Lines. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 5, 501–509.
86. Loomis, D.P., Savitz, D.A. & Ananth, C.V. (1994). Breast Cancer Mortality Among Female Electrical Workers In The United States. *J. Natl. Cancer Inst.* 86, 921–925.
87. Theriault, G., Goldberg, M., Miller, A.B., Armstrong, B., Guenel, P., Deadman, J., Imbernon, E., To, T., Chevalier, A. & Cyr, D. (1994).
88. Cancer Risks Associated With Occupational Exposure To Magnetic Fields Among Electric Utility Workers In Ontario And Quebec, Canada, And France: 1970–1989. *Am. J. Epidemiol.*, 139, 550–572.
89. Savitz, D.A. & Loomis, D.P. (1995). Magnetic Field Exposure In Relation to Leukemia And Brain Cancer Mortality Among Electric Utility Workers. *Am. J. Epidemiol.*, 141, 123–134.
90. Wertheimer, N., Savitz, D.A. & Leeper, E. (1995). Childhood Cancer In Relation To Indicators Of Magnetic Fields From Ground Current *Bioelectromagnetics*, 16, 96.
91. Sobel, E. Davanipour, Z., Sulkava, R., Erkinjuntti, T., Wikstrom, J., Henderson, V.W., Buckwalter, G., Bowman, J.D. & Lee, P.J. (1995). Occupations With Exposure To Electromagnetic Fields: A Possible Risk Factor For Alzheimer's Disease. *Am. J. Epidemiol.*, 142, 515–524.
92. Reiter, R.J.(1993). Static And Extremely Low Frequency Electromagnetic Field Exposure: Reported Effects On The Circadian Production Of Melatonin. *J. Cell. Biochem.* 51, 394–403.
93. Kato, M., Honma, K., Shigemitsu, T. & Shiga, Y. (1994). Circularly Polarized, Sinusoidal, 50 Hz Magnetic Field Exposure Does Not Influence Plasma Testosterone Levels Of Rats. *Bioelectromagnetics*, 15, 513–518.
94. Rogers, W.R., Reiter, R.J., Smith, H.D. & Barlow-Walden, L. (1995). Rapid-Onset/Offset, Variably Scheduled 60 Hz Electric And Magnetic Field Exposure Reduces Nocturnal Serum Melatonin Concentration In Nonhuman Primates. *Bioelectromagnetics*, Suppl. 3, 119–122.
95. Graham, C., Cook, M.R., Riffle, D.W., Gerkovich, M.M. & Cohen, H.D. (1996). Nocturnal Melatonin Levels In Human Volunteers Exposed To Intermittent 60 Hz Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 17, 263–273
96. Vasquez, B.J., Anderson, L.E., Lowery, C.I. & Adey, W.R. (1988). Diurnal Patterns In Brain Biogenic Amines Of Rats Exposed To 60-Hz Electric Fields. *Bioelectromagnetics*, 9, 229–236.

97. Dowman, R., Wolpaw, J.R., Seegal, R.F. & Satya-Murti, S. (1989). Chronic Exposure Of Primates To 60-Hz Electric And Magnetic Fields: III. Neurophysiologic Effects. *Bioelectromagnetics*, 10, 303–317.
98. Zecca, L. Ferrario, P., Margonato, V., Cerretelli, P. & Zonta, N. (1991). Neurotransmitter Amino Acid Variations In Striatum Of Rats Exposed To 50 Hz Electric Fields. *Biochim. Biophys. Acta*, 1075, 1–5.
99. Lai, H. Carino, M.A., Horita, A. & Guy, A.W. (1993). Effects Of A 60 Hz. Magnetic Field On Central Cholinergic Systems Of The Rat. *Bioelectromagnetics*, 14.
100. Yu, M.C. Gona, A.G., Gona, O., Al Rabia, S., Von Hagen, S. & Cohen, E. (1993). Effects Of 60 Hz Electric And Magnetic Fields On Maturation Of The Rat Neopallium. *Bioelectromagnetics*, 14, 449–458.
101. Graham, C., Cook, M.R., Cohen, H.D., Riffle, D.W., Hoffman, S. & Gerkovich, M.M. (1999). Human Exposure To 60-Hz Magnetic Fields: Neurophysiological Effects. *Int. J. Psychophysiol.*, 33, 169–175.
102. Korpinen L, Partanen J. Influence of 50 Hz Electric and Magnetic Fields on the Human Heart. *Bioelectromagnetics*, 11: 339–340 (1993)
103. Graham, C., Cook, M.R., Cohen, H.D. & Gerkovich, M.M. (1994). Dose Response Study Of Human Exposure To 60 Hz Electric And Magnetic Fields. *Bioelectromagnetics*, 15, 447–463.
104. Korpinen L, Partanen J. Influence of 50 Hz Electric and Magnetic Fields on Extrasystoles of Human Heart. *Rev. Environ. Health* 1994 Apr–Jun: 10(2): 105–12
105. Kavet, R., Stuchly, M.A., Bailey, W.H. & Bracken, T.D. (2001). Evaluation Of Biological Effects, Dosimetric Models, And Exposure Assessment Related To Elf Electric–And Magnetic–Field Guidelines. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 16, 1118–1138
106. Korpinen, L. Partanen, J. (1994). Influence Of 50 Hz Electric And Magnetic Fields On The Pulse Rate Of Human Heart. *Bioelectromagnetics*, 15, 503–512.
107. Graham, C., Sastre, A., Cook, M.R., Kavet, R., Gerkovich, M.M. & Riffle, D.W. (2000). Exposure To Strong Elf Magnetic Fields Does Not Alter Cardiac Autonomic Control Mechanisms. *Bioelectromagnetics*, 21, 413–421.
108. Savitz, D.A., Checkoway, H. & Loomis, D.P. (1998). Magnetic Field Exposure And Neurodegenerative Disease Mortality Among Electric Utility Workers. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 9, 398–404.
109. Sastre, A., Cook, M.R. & Graham, C. (1998). Nocturnal Exposure To Intermittent 60 Hz Magnetic Fields Alters Human Cardiac Rhythm. *Bioelectromagnetics*, 19, 98–106.
110. Nakamura, Y., Yamamoto, Y. & Muraoka, I. (1993). Autonomic Control Of Heart Rate During Physical Exercise And Fractal Dimension Of Heart Rate Variability. *J. Appl. Physiol.* 74, 875–881.
111. Fei, L., Anderson, M.H., Statters, D.J., Malik, M. & Camm, A.J. (1995). Effects Of Passive Tilt And Submaximal Exercise On Spectral Heart Rate Variability In Ventricular Fibrillation Patients Without Significant Structural Heart Disease. *Am. Heart J.* 129, 285–290.
112. Stys, A. & Stys, T. (1998). Current Clinical Applications Of Heart Rate Variability. *Clin. Cardiol.*, 21, 719–724.
113. J. H. Jeong<sup>1</sup>, J. S. Kim<sup>1</sup>, B. C. Lee<sup>3</sup>, Y. S. Min<sup>1</sup>, D. S. Kim<sup>1</sup>, J. S. Ryu, K. S. Soh<sup>3</sup>, K. M. Seo<sup>2</sup> & U. D. Sohn<sup>1</sup> Influence Of Exposure To Electromagnetic Field On The Cardiovascular System Autonomic & Autacoid Pharmacology, 25, 17–23.
114. Ausprunk D.H.: Tumor angiogenesis, in Houck, J.C. (ed): *Chemical Messengers of the Inflammatory Process*. Amsterdam, Elsevier, North Holland, 1979, p. 317.

115. Schoefl G.I.: Studies of inflammation. III: Growing capillaries: Their structure and permeability. *Vir-chows Arch. Pathol. Anat.* 1963, 337: 97.
116. Ryan G.B: et al: Myofibroblasts in human granulation tissue. *Hum. Pathol.* 5: 55, 1974.
117. Ordman L.J., Gillman T.: Studies in the healing of cutaneous wounds (in three parts), *Arch. Surg.* 1966, 98: 857, 883, 911.
118. Skalli O., Gabbiani G.: The biology of the myofibroblast relationship to wound contraction and fibrocontractive diseases. in Clark R.A.F. and Henson P.M. (eds): *The molecular and Cellular Biology of Wound Repair.* New York, Plenum Publishing, p.373, 1988.
119. Billingham R.E. Russell P.S.: Studies on wound healing, with special reference to the phenomenon of contracture in experimental wounds in rabbit skin. *Ann. Surg.* 1956, 144: 961.
120. Beghe F, Menicagli C, Neggiani P et al; Lyophilized non-denatured type-I collagen (Condress) extracted from bovine Achilles'tendon and suitable for clinical use; *Int. J. Tiss. React.; XIV (Suppl);* 1992; 11-19.
121. Millikan LE; Fibrel and wound healing; *Clinics in dermatology;* 1992; 90 569-72.
122. Mian M, Beghe F, Mian E; Collagen as a pharmacological approach in wound healing; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 1-9.
123. Micheletti G, Onorato I, Micheletti L; heterologous, lyophilized, non-denatured type-I collagen in dentistry; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 39-42.
124. Mian M, Aloisi R, Benetti D et al; Potential role of heterologous collagen in promoting cutaneous wound repair in rats; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 43-52.
125. Gül Ü, Şahin M, Tekakça E; Kollajen ped, hidrofilik poliüretan sargı, %1 silver sulfadiazin krem ve gazlı bezin yara iyileşmesi üzerindeki etkilerin karşılaştırılması; *T. Klin. Dermatoloji;* 1994; 4: 15-20.
126. Palmieri B; Heterologous collagen in wound healing: A clinical study; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 21-25.
127. Tomasek JJ, Akiyama SK; Fibroblast-mediated collagen gel contraction does not require fibronectin-alpha 5 beta 1 integrin reations; *Anat. Rec.;* Oct. 1992; 234(2); 153-60.
128. Mancuso S; The use of lyophilized collagen in gynaecology; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 35-37.
129. Mian E, Martini P, Beconcini D, Mian M; Healing of open skin surfaces with collagen foils; *Int. J. Tiss. React; XIV (Suppl);* 1992; 35-37.
130. Sedlarik KM, Schoots C, Oosterbaan JA, Klopper JP; Healing of a deep skin wound using a collagen sponge as dressing in the animal experiment; *Aktuel Traumatol. Ocat.* 1992; 22(5); 219-28.
131. Millkan LE, Banks K, Chungi V et al; A 5-year safety and efficacy evaluation with Fbrel in the correction of cutaneous scars following one or two treatments; *J. dermatol. Surg. Oncol.;* 1991; 17; 223-9.
132. Millikan L; Long-term safety and efficacy with Fibrel in the treatment of cutaneous scars-results of a multicenter study; *J. Dermatol. Surg. Oncol.;* 1989; 837-42.
133. Reiser KM: Nonezymatic glycation and enzymatic crosslinking in a model of wound healing: The effects of aging, diet and modulating agents. *J. Ger. Dermatol* 1993; 1: 90-99.
134. Barbul A, Purtill WA Nutrition in wound healing *Clinics in Dermatology* 1994; 12: 133-140.

135. Waldorf H, Fewkes J Wound Healing Advances in Dermatology 1995; 10: 77–96.
136. David AJ. Wound Management: A comprehensive guide to dressing and healing. London, Punitz Publ., 1986; 32–33.
137. Hall EJ, Cox, JD: Physical and biologic basis of radiation therapy. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. Ed. Stamathis G., 6. Baskı, USA, C.V. Mosby Company, 1989; 1–11.
138. Tokarek R, Bernstein EF, Sullivan F: Effect of therapeutic radiation on wound healing. Clinics in Dermatology, 1994; 12: 57–70.
139. Bernstein EF, Sullivan FJ, Mitchel JB: Biology of chronic radiation effect on tissues and wound healing. Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20(3): 435–453.
140. Goldschmidt H, Breneman JC, Breneman DL: Ionizing radiation therapy in dermatology. J Am Acad Dermatol 1994; 30: 157–182.
141. Kenneth R, Stevens JR: The soft tissue. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. Ed. Stamathis G., 6. Baskı, USA, C. V. Mosby Company, 1989; 83–111.
142. Chahbazian CH: The skin. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. Ed. Stamathis G., 6. Baskı, USA, C.V. Mosby Company, 1989; 702–721.
143. Mustoe TA, Porras-Reyes BH: Modulation of wound healing response in chronic irradiated tissues., Clinics in Plastic Surgery, 1993; 20 (3): 465–472.
144. Weng ZG, Lin ZL, Zhang HS, Sheng ML, Ma JY, Wu CF: Clinical features and comprehensive treatment of late stage radiation and skin injuries. Chin Med J Eng 1991 Jul; 104(7): 581–584.
145. Davis SC, Ovington LG: Electrical stimulation and ultrasound in wound healing. Dermatol Clin 1993; 11(4): 775–781.
146. Brighton CT: Treatment of non–union of the tibia with constant direct current. J Trauma 1981; 21: 189–96.
147. Jaffe LF, Venable W: Electrical fields and wound healing. Clin Dermatol 1984; 2(3): 34–44.
148. Politis MJ, Zanakis MF, Miller JE: Enhanced survival of full thickness skin grafts following the application of DC electrical fields. Plast Reconstr Surg 1989; 84(2): 267–272.
149. Reich JD, Tarjan PP: Electrical stimulation of skin. Int J Dermatol 1990; 29: 6–9.
150. Davis SC, Cazaniga A, Reich JD, Meitz PM: Pulsed electrical stimulation: The effect of varying polarity. J Invest Dermatol 1989; 92: 418–423.
151. Nicola M.: The achilles tendon 2005;96-99.
152. Kana JS, Hutschenreiter G, Haina D, Waidelich W: Effect of low power density radiation on healing of open skin wound in rats. Arch Surg 1981; 116: 293–6.
153. Haas AF, Isseroff RR, Wheeland RG, et al: Low energy helium–neon laser irradiation increases the motility of cultured human keratinocytes. J Invest Dermatol 1990; 94: 8222–8226.
154. Abergel RP, Lyons RF, White RA, Lask G, et al: Skin closure by Nd: YAG laser welding. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 810–14.
155. Sherman R, Rosenfeld H: Experience with the Nd: YAG laser in the treatment of keloid scars. Ann Plast Surg 1980; 21: 231–5.
156. Laato M, Heino J, Kahari VM et al. Epidermal growth factor prevents methylprednisolone induced inhibition of wound healing. J Surg Res, 1989; 17: 354–359.

157. Brown GI, Nanney LB, Griffin J et al. Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *N Engl J Med* 1989; 321: 76–79.
158. Brown GL, Curtsinger L, Jurkiewicz MJ et al. Stimulation of healing of chronic wounds by epidermal growth factor. *Plast Reconstr Surg*, 1991; 88: 189–196.
159. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth factors in wound healing. *Clinics in Dermatology*, 1994; 12: 157–169.
160. McGee GS, Davidson JM, Buckley A et al. Recombinant basic fibroblast growth factor accelerates wound healing. *J Surg Res*, 1988; 45: 145–153.
161. Mooney DP, O'Reilly, Gamelli RL. Tumor necrosis factor and wound healing. *Ann Surg*, 1990; 211: 124–129.
162. Robson MC, Phillips LG, Lawrence WT et al. The safety and effect of topically applied recombinant basic fibroblast growth factor on the healing of chronic pressure sores *Ann Surg* 1992; 216: 401–406.
163. Sprugel KH, McPherson JM, Clowes AW et al. Effects of growth factors in vivo. *Am J Pathol*, 1987; 129: 601–613.
164. Detlavs L.Dombrovsk L. Turauska A. Shkirmante B. Slutskii L. Experimental study of radiofrequency electromagnetic fields on animals with soft tissue wounds. *Science of the total environment*.1996 Feb. Volume 180, Issue 1, 35–42.
165. PETO S.GILLIS P.Fiber-to-field angle dependence of proton nuclear magnetic relaxation in collagen. *Magnetic Resonance Imaging*.1990, Volume 8, Issue 6, 705–712.
166. Mohammed Ali H.Scheller M.Hetscher M., Kohlsmann S., Kramer K.D. Action of a high-frequency magnetic field on the cartilage matrix in vitro.*Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 1995 May, Volume 37, Issue 1, 25–29.
167. Binder A.Parr G.Hazleman B.Fitton-Jackson S.Pulsed electromagnetic field therapy of persistent rotator cuff tendinitis. *The Lancet*.1984 March, Volume 323, Issue 8379, 695–698.
168. Detlavs L.Dombrovsk L.Turauska A.Shkirmante B.Slutskii L.Experimental study of the effect of electromagnetic fields in the early stage of wound healing. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*.1994 Nov., Volume 35, Issue 1–2, 13–17.
169. Rodemann P.Bayreuther K.Pfleiderer. The differentiation of normal and transformed human fibroblasts in vitro is influenced by electromagnetic fields. *Experimental Cell Research*.1989 Jun, Volume 182, Issue 2, 610–621.
170. Güzelsu N.Salkind AJ., Shen X., Patel U., Thaler S., Berg RA. Effect of electromagnetic stimulation with different waveforms on cultured chick tendon fibroblasts. *Bioelectromagnetics*.1994;15(2): 115–31.
171. Watkins JP. Auer JA. Morgan SJ. Gay S.Healing of surgically created defects in the equine superficial digital flexor tendon: effects of pulsing electromagnetic field therapy on collagen-type transformation and tissue morphologic reorganization. *Am J Wet Res*.1985 Oct. 46(10): 2097–103.
172. Murray JC., Farndale RW., Modulation of collagen production in cultured fibroblasts by a low-frequency, pulsed magnetic field.*Biochim Biophys Acta*.1985 Jan., 28;838(1): 98–105.
173. Jasti AC., Wetzel BJ., Aviles H., Vesper DN., Nindi G., Johnson MT. Effect of a wound healing electromagnetic field on inflammatory cytokine gene expression in rats. *Biomed Sci Instrum*. 2001; 37: 209–14.
174. Sandrey MA.Vesper DN., Johnson MT., Nindi G., Swez JA., Chamberlain J., Balcavage WX. Effect of short duration electromagnetic field exposures on rat mass. *Bioelectromagnetics*. 2002 Jan; 23(1). 2–6

175. 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. *Bagladesh Med. Res. Counc. Bull.* 1991 Jun; 17(1): 1–10.
176. Van Roermund PM., Ter Haar Romeny BM., Hoekstra A., Schoonderwoert GJ., Brandt CJ., Van Der Sten SP., Roelofs JM., Scholten F., Visser WJ., Renooij W. Bone growth and remodeling after distraction epiphysiolosis of the proximal tibia of the rabbit. Effect of electromagnetic stimulation. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1991 May; (266): 304–12.
177. Greenough C.G. The effect of pulsed electromagnetic fields on flexor tendon healing in the rabbit. *The Journal of Hand Surgery: Journal of the British Society for Surgery of the Hand.* 1996 Dec. Volume 21, Issue 6, 808–812.
178. Cleary SF, Liu LM., Graham R., Diegelmann RF. Modulation of tendon fibroplasia by exogenous electric currents. *Bioelectromagnetics.* 1988; 9 (2): 183–94.
179. Greenough CG. The effects of pulsed electromagnetic fields on blood vessel growth in the rabbit ear chamber. *J. Orthop. Res.* 1992 March; 10 (2): 256–62.
180. Sakai A., Suzuki K., Nakamura T., Norimura T., Tsuchiva T. Effects of pulsing electromagnetic fields on cultured cartilage cells. *Int. Orthop.* 1991; 15(4): 341–6.
181. Stake T. Effect of pulsed electromagnetic fields (PEMF) on osteoblast-like cells. Alterations of intracellular Ca<sup>2+</sup>. *Kanagawa Shigaku*, 1990 March; 24(4): 692–701.
182. Takayama K., Nomura H., Tanaka J., Zborowski M., Harasaki H., Jacobs GB., Malchesky PS., Licata AA., Nose Y. Effect of a pulsing electromagnetic field on metabolically derived osteoporosis in rats: a pilot study. *ASAIO Trans.* 1990 Jul–Sep; 36(3): M426–8.
183. Papatheofanis FJ, Papatheofanis BJ. Acid and alkaline phosphatase activity in bone following intense magnetic field irradiation of short duration. *Int. J. Radiat. Biol.* 1989 Jun; 55(6): 1033–56
184. Aaron RK, Ciombor DM, Jolly G. Stimulation of experimental endochondral ossification by low-energy pulsing electromagnetic fields. *J. Bone Miner. Res.* 1989 Apr; 4(2): 227–33.
185. Sanders–Shamis M, Bramlage LR., Weisbrode SE., Gabel AA. A preliminary investigation of the effect of selected electromagnetic field devices on healing of cannon bone osteotomies in horses. *Equine Vet. J.* 1989 May; 21(3): 201–5.
186. Cadossi R, Hentz VR., Kipp J., Iverson R., Ceccherelli G., Zaucchini P., Emilia G., Torelli G., Franceschi C., et al. Effect of low frequency low energy pulsing electromagnetic field (PEMF) on X-ray-irradiated mice. *Exp Hematol.* 1989 Feb; 17(2): 88–95.
187. Borsalino G., Bagnacani M., Bettani E., Fornaciari F., Rocchi R., Uluhogian S., Ceccherelli G, Cadossi R, Traina GC. Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Double-blind study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1988 Dec; (237): 256–63.
188. Portnov FG., Slutskii LI., Vorob'eva LF., Ierusalimskii AP., Vandan IaA. Reactions of the connective-tissue components of the skin of rats to electrostatic fields. *Kosm Biol Aviakosm Med.* 1988 Jul–Agu; 22(4): 81–4.
189. Norton LA., Witt DW., Rovetti LA. Pulsed electromagnetic fields after phenotypic expression in chondroblasts in tissue culture. *J. Orthop. Res.* 1988; 6(5): 685–9.
190. Fassina L, Visai L., De Angelis MG., Benazzo F., Magenes G. Surface modification of a porous polyurethane through a culture of human osteoblasts and an electromagnetic bioreactor. *Technol Health Care.* 2007; 15(1): 33–45.
191. Seyhan N., Güler G. Review of in vivo static and ELF electric fields studies performed at Gazi Biophysics Department. *Electromagn. Biol. Med.* 2006; 25(4): 307–23.

192. Yonemori K., Matsunaga S., Ishidou Y., Maeda S., Yoshida H. Early effects of electrical stimulation on osteogenesis. *Bone*, 1996 Aug;19(2): 173–80.
193. Lepelaars ES. Electromagnetic pulse distortion in living tissue. *Med. Biol. Eng. Comput*, 1996 May;34(3): 213–20.
194. Cane V. Botti P. Soana S. Pulsed magnetic fields improve osteoblast activity during the repair of an experimental osseous defect. *J. Orthop. Res.* 1993 Sep;11(5): 664–70.
195. Lin Y. Nishimura K. Nozaki K. Sasaki N. Kadosawa T. Goto N. Date M. Collagen production and maturation at the experimental ligament defect stimulated by pulsing electromagnetic fields in rabbits. *J. Vet. Med. Sci.* 1993 Aug;55(4): 527–31.
196. Aaron RK. Ciombor DM. Therapeutic effects of electromagnetic fields in the stimulation of connective tissue repair. *J. Cell Biochem.* 1993 May;52(1): 42–6.
197. Ciombor DM., Aaron RK. Influence of electromagnetic fields on endochondral bone formation. *J. Cell Biochem.* 1993 May;52(1): 37–41.
198. Adey WR. Biological effects of electromagnetic fields. *J. Cell Biochem.* 1993 Apr;51(4): 410–6.
199. Muniz J. Marin JL. Huerta M. Effects of electrical fields on twitch in skeletal muscle fibers. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* 1993;25(2): 89–93.
200. Lin Y. Nishimura K. Nozaki K. Sasaki N. Kadosawa T. Goto N., Date M. Takeuchi A. *J. Vet. Med. Sci.* 1992 Oct;54(5): 1017–22.
201. Takano–Yamamoto T. Kawakami M. Sakuda M. Effect of a pulsing electromagnetic field on demineralized bone–matrix induced bone formation in a bony defect in the premaxilla of rats. *J. Dent. Res.* 1992 Dec;71(12): 1920–5.
202. McLeod KJ. Rubin CT. The effect of low–frequency electrical fields on osteogenesis. *J Bone Joint Surg. Am.* 1992 Jul;74(6): 920–9.
203. Cane V. Botti P. Farnetti D. Soana S. Electromagnetic stimulation of bone repair: a histomorphometric study. *J Orthop. Res.* 1991 Nov;9(6): 908–17.
204. Selvam R. Ganesan K., Naravana Raju KV., Gangandharan AC., Manohar BM., Puvanakrishnan R. Low frequency and low intensity pulsed electromagnetic field exerts its antiinflammatory effect through restoration of plasma membrane calcium ATPase activity. *Life Sci.* 2007 Jun;80(26): 2403–10.
205. Tsai MT. Chang WH. Chang K. Hou RJ. Wu TW. Pulsed electromagnetic fields affect osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. *Bioelectromagnetics*, 2007 Oct;28(7): 519–28.
206. Markov Ms. Magnetic field therapy: a review. *Electromagn. Biol. Med.* 2007;26(1): 1–23
207. Benesik M. Bowtell R., Bowley R. Electric field induced in the human body by time–varying magnetic field gradients in MRI: numerical calculations and correlation analysis. *Phys. Med. Biol.* 2007 May 7;52(9): 2337–53.
208. Richardson–Burns SM., Hendricks JL., Martin DC. Electrochemical polymerization of conducting polymers in living neural tissue. *Neural Eng.* 2007 Jun;4(2): L6–L13.
209. Sebastian A. Buckle AM., Marks GH. Tissue engineering with electric field: immobilization of mammalian cells in multilayer aggregates using dielectrophoresis. *Biotechnol. Bioeng.* 2007 Oct. 15;98(3): 694–700.
210. Ivorra A. Rubinsky B. Electric field modulation in tissue electroporation with electrolytic and non–electrolytic additives. *Bioelectrochemistry.* 2007 May;70(2): 551–60.
211. Walker JL. Kryscio R., Smith J., Pilla A., Siskin BF. Electromagnetic field treatment of nerve crush injury in a rat model: effect of signal configuration on functional recovery. *Bioelectromagnetics.* 2007 May;28(4): 256–63.

212. Haddad JB, Obolensky AG., Shinnick P. The Biologic effects and the therapeutic mechanism of action of electric and electromagnetic field stimulation on bone and cartilage: new findings and a review of earlier work. *Altern Complements Med.* 2007 Jun;13(5): 485–90.
213. Au HT, Cheng I., Chowdhury Mf., Radisic M. Interactive effects of surface topography and pulsatile electrical field stimulation on orientation and elongation of fibroblasts and cardiomyocytes. *Biomaterials.* 2007 Oct;28(29): 4277–93.
214. Christ A, Samaras T, Neufeld E., Klingenböck A., Kuster N. SAR distribution in human beings when using body-worn RF transmitters. *Radiat Prot. Dosimetry.* 2007;124(1): 6–14.
215. Gervino G., Autino E., Kolomoets E., Leucci G., Balma M. Diagnosis of bladder cancer at 465 MHz. *Electromagn. Biol. Med.* 2007;26(2): 119–34.
216. Shafey TM., Al-Mufarej S., Al-Batshan HA. Effect of electric field during incubation of eggs on the immune responses of hatched chickens. *Electromagn. Biol Med.* 2006;25(3): 163–75.
217. Ferreira AR, Knakievicz T., Pasquali MA., Gelain DP., Dal-Pizzol F., Fernandez CE., de Salles AA., Ferreira HB., Moreira JC. Ultra high frequency–electromagnetic field irradiation during pregnancy leads to an increase in erythrocytes micronuclei incidence in rat offspring. *Life Sci.* 2006 Dec.3;80(1): 43–50.
218. Christ A., Samaras T., Klingenböck A., Kuster N. Characterization of the electromagnetic near-field absorption in layered biological tissue in the frequency range from 30 MHz to 6,000 MHz. *Phys Med. Biol.* 2006 Oct 7;51(19): 4951–65.
219. Khaki AA., Tubbs RS., Shoja MM., Rad JS., Khaki A., Farahani RM., Zarrintan S., Nag TC. The effects of an electromagnetic field on the boundary tissue of seminiferous tubules of the rat: A light and transmission electron microscope study. *Folia Morphol (Warsz).* 2006 Aug; 65(3): 188–94.
220. Baldi E., Baldi C., Lithgow BJ. A pilot investigation of the effect of extremely low frequency pulsed electromagnetic fields on humans' heart rate variability. *Bioelectromagnetics.* 2007 Jan; 28(1): 64–8.
221. Henderson B., Kind M., Boeck G., Helmberg A., Wick G. Gene expression profiling of human endothelial cells exposed to 50-Hz magnetic fields fails to produce regulated candidate genes. *Cell Stress Chaperones* 2006 Autumn;11(3): 227–32.
222. Mert T, Gunay I, Gocmen C., Kaya M., Polat S. Regenerative effects of pulsed magnetic field on injured peripheral nerves. *Altern Ther. Health Med.* 2006 Sep–oct; 12(5): 42–9.
223. Comlekci S. Induced dielectric–force–effect by 50 Hz strong electric field on living tissue. *Biomed Mater Eng.* 2006; 16(6): 363–7.
224. Strauch B, Patel Mk, Rosen DJ, Mahadevia S, Brindzei N, Pilla AA. Pulsed magnetic field therapy increases tensile strength in a rat Achilles' tendon repair model. *J Hand Surg (Am).* 2006 Sep; 31(7): 1131–5.
225. Marzec E, Warchol W. Dielectric properties of a protein–water system in selected animal tissues. *Bioelectrochemistry.* 2005 Feb;65(2): 89–94.
226. Wetzel BJ, Nindl G, Swez JA, Johnson MT. Quantitative characterization of rat tendinitis to evaluate the efficacy of therapeutic interventions. *Omed. Sci. Instrum.* 2002; 38: 157–62.
227. Jaffe RA, Laszewski BL, Carr DB. Chronic exposure to a 60-Hz electric field: effects on neuromuscular function in the rat. *Bioelectromagnetics.* 1981;2(3): 227–39.
228. Martino CF., Belchenko D., Ferguson V., Nielsen–Preiss S., Oi HJ. Effects of pulsed electromagnetic fields on the cellular activity of SaOS–2 cells.



229. 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 Sep. 12; 1169: 120–4.
230. Gharabaghi A., Safavi-Abbasi S., Krischek B., Feigl GC, Lüdemann W., Mirzavan MJ., Sami M., Tatagiba M., Heckl S. The Use of high-frequency electromagnetics in brain tumour surgery. *Eur J. Surg. Oncol.* 2007 Oct. 22.
231. Shiba K., Nukava M., Tsuji T., Koshiji K. Analysis of current density and specific Absorption rate in biological tissue surrounding an air-core type of transcutaneous transformer for an artificial heart. *Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc.* 2006; 1: 5392–5.
232. Ahmadian S., Zarchi SR., Bolouri B. Effects of extremely-low-pulsed electromagnetic fields on collagen synthesis in rat skin. *Biotechnol. Appl. Biochem.* 2006 Feb; 43(pt 2): 71–5.
233. Li LP, Herzog W. Electromechanical response of articular cartilage in indentation—considerations on the determination of cartilage properties during arthroscopy. *Comput Methods Biomech. Biomed Engin.* 2005 Apr; 8(2): 83–91.
234. Keshvari J, Lang S. Comparison of radio frequency energy absorption in ear and eye region of children and adults at 900, 1800 and 2450 MHz. *Phys Med. Biol.* 2005 Sep. 21; 50(18): 4355–69.
235. Hannay G., Leavesley D, Percy M. Timing of pulsed electromagnetic field stimulation does not affect the promotion of bone cell development. *Bioelectromagnetics.* 2005 Dec; 26(8): 670–6
236. Kaszuba-Zwoinska J, Gil K, Ziomber A, Pawlich R., Krolczyk G., Matyja A, Thor PJ. Loss of interstitial cells of Cajal after pulsating electromagnetic field (PEMF) in gastrointestinal tract of the rats. *Physiol. Pharmacol.* 2005 Sep; 56(3): 421–32.
237. Morimoto S., Takahashi T., Shimizu K., Kanda T., Okaishi K., Okuro M., Murai H, Nishimura Y., Nomura K., Tsuchiva H., Ohashi I., Matsumoto M. Electromagnetic fields inhibit endothelin-1 production stimulated by thrombin in endothelial cells. *J Int. Med. Res.* 2005 Sep–Oct; 33(5): 545–54.
238. Stefl B., Vojtisek M., Synecka L., Zurmanova J. Whole body exposure to low frequency magnetic field: no provable effects on the cellular energetics of rat skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 2006 Mar; 284(1–2): 111–5.
239. 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 Apr 7; 51(7): 1661–72.
240. Zborowski M, Kligman B, Midura RJ. Decibel attention of pulsed electromagnetic field (PEMF) in blood and cortical bone determined experimentally and from the theory of ohmic losses. *Ann. Biomed Eng.* 2006 May 18.
241. Fayos-Fernandez J, Arranz-Faz C, Martinez-Gonzales AM. Effects of pierced metallic objects on SAR distributions at 900 MHz. *Bioelectromagnetics.* 2006 July; 27(5): 337–53.
242. Razumov AN, Bobrovnikski IP, Kolesnikova IV, Anan'in NN. Effects of electromagnetic fields on tonicity of cerebral vessels and arterial pressure. *Vopr. Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult,* 2006 Mar–Apr; (2): 3–5.
243. Bobacz K, Granninger WB, Amoyola L. Effect of pulsed electromagnetic fields on proteoglycan biosynthesis of articular cartilage is age dependent. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jul; 65(7): 949–51.
244. Seaman RL, Comeaux JA Jr. Comments on Evaluation of interactions of electric fields due to electrostatic discharge with human tissue. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2006 Jun; 53(6): 1220.

245. Canseven AG, Seyhan N, Mirshahidi S, Imır T. Suppression of natural killer cell activity on *Candida Stelltoidea* by a 50 MHz magnetic field. *Electromagn. Biol Med.* 2006; 25(2):79–85.
246. Joo E, Szasz A, Szendrő P., Metal-framed spectacles and implants and specific absorption rate among adults and children using mobile phones at 900/1800/2100MHz. *Electromagn. Biol Med.* 2006;25(2):103–12
247. Mc Carthy CJ, Callghan MJ, Oldham Ja. Pulsed electromagnetic energy treatment offers no clinical benefit in reducing the pain of knee osteoarthritis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2006 Jun 15; 7: 51.
248. Okudan B, Keskin AU, Aydın MA, Cesur G, Çmlekçi S, Süslü H. Dexa analysis on the bones of rats exposed in utero and neonatally to static and 50 MHz electric fields. *Bioelectromagnetics*, 2006 Oct; 27(7): 589–92.
249. Rozen D, Ahn J. Pulsed Radiofrequency for the treatment of ilioinguinal neuralgia after inguinal herniorrhaphy. *Mt Sinai J Med*, 2006 Jul; 73(4): 716–8.
250. Fassina L, Visai L, Benazzo F, Benedetti L, Calligaro A, De Angelis MG, Farina A, Maliardi V, Magenes G. Effects of electromagnetic stimulation on calcified matrix production by SAOS–2 cells over a Polyurethane porous scaffold. *Tissue Eng*, 2006 July; 12(7): 1985–99.
251. Basset, C, 1993. Beneficial Effects Of Electromagnetics Fields, *J. Cell Bio Chemistry*, pp.436–441.
252. E. Robotti, A. G. Zimblar, D. Kenna. The Effect Of Pulsed Electromagnetic Fields on Flexor Tendon Healing In Chickens. *Journal Of Hand Surgery (British and European Volume. 1999) 24B: 1: 56–58.*
253. Lee RC, Canaday DJ, Doong H (1993). A Review of the biophysical basis for the clinical application of electric fields in soft-tissue repair. *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 14; 319–335.
254. Black J (1995). Electrical stimulation hard and soft tissues in animal models. *Clinics in Plastic Surgery*, 12: 243–257.
255. Ulukut Ö, Çmlekçi S, Özkaya U, Çınar K. Effects of pulsed electromagnetic field on wound healing in rat skin. *Biomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı. Biyomut 2005. İstanbul, Turkey.*
256. Lee EWC, Maffuli N, Li CK; Chan KM. Pulsed Magnetic and Electromagnetic Fields in Experimental Achilles Tendonitis in the Rat: A Prospective Randomized Study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* Vol.78, April 1997.
257. Aaron RK, Ciombor DM, Jolly G (1989). Stimulation of experimental endochondral ossification by Low-energy Pulsing electromagnetic fields. *Journal of Bone and Mineral Research*, 4: 227–223.
258. Binder A, Parr G, Hasleman B, Fitton-Jackson S (1984) Pulsed electromagnetic field therapy of persistent rotator cuff tendinitis. *Lancet*, 1: 695–698.
259. Frank C, Schachar N, Dittrich D, Shrive N, Phil D, deHaas W, Edwards G (1983). Electromagnetic stimulation of ligament healing in rabbits. *Clinical Orthopedics and Related Research*, 175: 263–272.
260. Gan BS, Huys S, Sherebrin MH, Scillely CG (1985). The effects of ultrasound treatment on flexor tendon healing in the chicken limb. *Journal of hand surgery*, 20B: 809–814.
261. Stevenson JH, Pang CY, Lindsay Wk, Zuker LM (1986). Functional, mechanical and biochemical assessment of ultrasound therapy on tendon healing in the chicken toe. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 77: 965–972.

262. Watkins JP, Auer JA, Morgan SJ, and Gay S, (1985) .Healing of surgically created defects in the equine superficial digital fleksor tendon: effects of pulsing electromagnatic field therapy on collagen type transformation and tissue morphologic reorganization. American Journal of Veterinary Research.46: 2097–2103.
263. Wilson DH (1972).Treatment of soft tissue injuries by pulsed electrical energy. British Medical Journal, 2: 269–270.
264. Wolcott LE, Wheeler PC, Hardwicke HM, Rowley BA (1969). Accelerated healing of skin ulcers by electrotherapy. Southern Medical Journal.62: 795–801.
265. Kumar, Cotran, Robinns. BASIC PATHOLOGY, Wound Healing p: 25–60.
266. Clarck R.A.F.The Molekuler and Cell Biology of Wound Repair. Newyork Plenium Pres, 1988 p: 1270–1390.
267. Kovasck, E.J.: Fibrogenic cytokines: The Role of İmmun Mediators in the Scar Tissue.Immunol. Today12: 17, 1991.
268. Baserga, R: The Biology of Cell Reproduction. Cambridge, MA, Harvard Universty Pres, 1985.
269. Cochrone, C.G., Gimbrone, M.A., JR: Cellular and Molekuler Mechanisms of inflammation.New York, Academic Pres.Vol. 1: 189–215.
270. Cep telefonlarından yayılan 1800 MHz elektromanyetik dalgalar, ratların kemik mineral dansitesini etkilememektedir. Aydoğan N. HERMOL CÜNEYT, ATAY T.Baydar M. L.Journal of Osteoporosis İnternational. Number 8, Agust 2007; Vol. 18: 1147–1149.