



DERLEME/REVIEW

## Elektromanyetik Alanların Kemik Dokusu Üzerine Etkisi

Effect of Electromagnetic Fields on Bone Tissue

Yasin Karamazı<sup>1</sup>, Mustafa Emre<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

One of the most important and indispensable factors in our daily lives is undoubtedly the widespread use of technological devices. Especially in recent years, these devices (cell phones, base stations, local area networks etc.), which have entered our lives in parallel with the incredibly rapid development of the communication age, have brought some negativities while providing easier to our life. The fact that Elektromagnetic Fields (EMFs) take a long time to have an effect and that their potential adverse effects are not well known to the public has gradually caused growing concern.

The discovery of bioelectric potentials such as piezoelectric, pyroelectric, biofluorescence and ferroelectric in bone raised the possibility that applied EMFs could modify the behavior of bone cells. In this direction, extremely low frequency EMF's could stimulate osteoblastic activity by inhibition of osteoclasts or by some hormonal changes on bone. Almost, nowadays we are floating in artificial electromagnetic fields, researchers has reported that exposure to uncontrolled EMFs cause adverse effects in cells and tissues such as signal transduction, cell membrane structure, ion channels, molecular interactions and DNA damage. On the other hand, exposure to controlled electromagnetic fields has been reported to speed up the repair of fractures/damages in bone and cartilage.

In this review, EMFs on bone tissue of humans and experimental animals are compiled and presented; bone mineral density, bone endurance, bone marrow, bone cells, bone volume, bone formation and on bone fractures information about the effects.

**Keywords:** Radiofrequency, electromagnetic fields, bone tissue.

### ÖZET

Günlük yaşantımızda en önemli ve vazgeçilmez unsurların başında hiç şüphesiz teknolojik cihazların yaygın kullanımı gelmektedir. Özellikle son yıllarda iletişim çağının inanılmaz bir hızla gelişimine paralel olarak yaşamımıza giren bu cihazlar (cep telefonları, baz istasyonları, yerel alan ağları vs.) bir taraftan yaşantımıza kolaylıklar sağlarken diğer taraftan birtakım olumsuzlukları beraberinde getirmişlerdir. Elektromanyetik alan'ların (EMA) etkisini uzun süre sonra göstermesi ve muhtemel olumsuz etkilerinin kamuoyu tarafından yeteri kadar bilinmemesi giderek artan bir endişeye neden olmuştur.

Kemikte piezoelektrik, pyroelektrik, biyofloresans ve ferroelektrik gibi bioelektrik potansiyellerin keşfi ile birlikte, EMA'ların kemik hücrelerinin davranışlarını etkileyebileceği iddia edilmiştir. Bu doğrultuda, oldukça düşük frekanslı EMA'ların osteoklastik aktiviteyi baskılayarak veya bazı hormonal değişiklikler gerçekleştirerek, osteoblastik aktiviteyi arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Adeta yapay elektromanyetik alanlar içinde yüzer halde bulunduğumuz günümüzde, çeşitli araştırmacılar tarafından hemen tüm ortamlarda bulunan ve kontrolsüz EMA kaynaklarına maruz kalma sonucu hücre ve dokularda sinyal iletimi, hücre zar yapısı, iyon kanalları, moleküler etkileşimler ve DNA hasarı gibi olumsuz etkilere neden olabileceği rapor edilmiştir. Diğer yandan, kontrollü elektromanyetik alanlara maruz kalmanın ise kemik ve kırıldaktaki kırık/hasarların onarımını hızlandırdığı bildirilmiştir.

Bu derlemede, insan ve deney hayvanlarının kemik dokularında EMA'ların; kemik mineral yoğunluğu, kemik dayanıklılığı, kemik hücreleri, kemik hacmi, kemik formasyonu ve kemik kırıkları üzerine ne tür etkileri olduğuna dair bilgiler derlenip sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Radyofrekans, elektromanyetik alanlar, kemik dokusu.

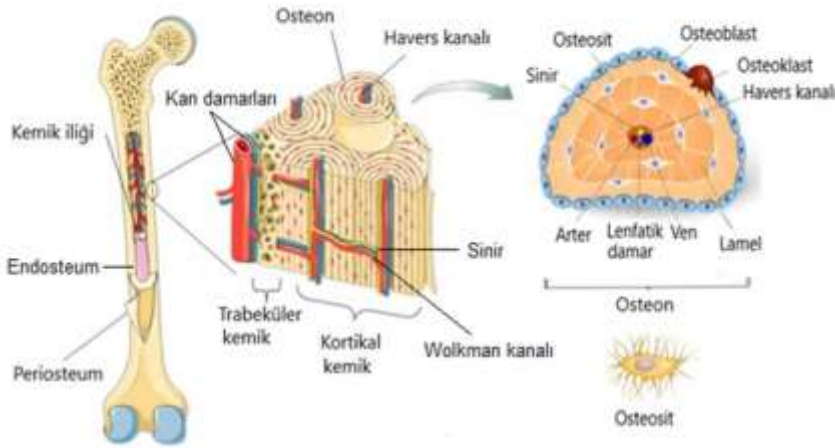
### Genel Bilgiler

Kemik, mineralleşme adı verilen bir işlemle kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) ve fosfat (PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>) hidroksiapatit kristalleri şeklinde yoğunlaştırılmış vücuttaki en sert ve bükülmez destek bağ dokusundan biridir. Hücreler ve hücreler arası maddeden oluşur. Kemikğin hücreler arası maddesinin içerisinde inorganik elemanlar ve



kollajen lifler bulunur. Bu özelliğiyle kemik iskelet sisteminin en önemli yapı taşı oluşturur. Destek bağ dokusu olmasının yanı sıra kemiğin kan hücrelerinin ürettiği kemik iliğini içermesi,  $Ca^{+2}$  mineralinin deposu olması nedeniyle metabolizmada önemli işlevlere sahip olduğu bilinmektedir<sup>1</sup>. İnsan iskelet sisteminde kemik, vücut magnezyumunun %50'sini, fosforunun %88'ini ve kalsiyumunun %99'unu içerdiği için çok önemli bir depo işlevi üstlenmektedir. Ayrıca hematopoetik kök hücre kaynağı olarak da işlev görmesi ile kemik büyüme ve gelişimde en önemli dokudur<sup>2</sup>.

Kemiğin dış ve iç yüzeyleri, bağ dokusu ve kemik hücreleri tabakalardan oluşur. Dış tabakaya periosteum, iç tabakaya ise endosteum adı verilir (Şekil 1). Bunların temel işlevleri, kemiğin beslenebilmesi, onarılması ve büyüebilmesi için gerek olan yeni osteoblastları üretmektir.



**Şekil 1. Kemik dokusunun mikroskopik yapısı ve hücreleri.**

Kemiği diğer dokulardan ayıran en önemli özelliklerinden biri hücreler arası maddesinin mineralize olabilmesidir. Kemik iki ana yapıtaşı içeren bileşik bir materyaldir. Bunlar; mineral ve kollajen'dir. Mineral içerik normal bir kemikte, gücü ve sertliği sağlarken, kollajen içerik ise kemiğin yumuşaklığını ve enerji absorbe edebilme yeteneğini sağlar. Kemik dokusunun en önemli bileşeni olan kollajen düşük çözünürlüklü, her biri 1000 aminoasit ve 3 polipeptid zincirinden oluşmuş insan vücudunda en fazla miktarda bulunan bir proteindir (yaklaşık %30). Osteogenesis imperfecta'da gözlenen kemik kırıklarına eğilim, kollajen anomalilerin kemik gücünü ne ölçüde etkileyebileceğini gösteren bir durumdur. Ayrıca, kemik sert bir doku olduğundan, özel histolojik teknikler ile inceleme yapılması gerekmektedir<sup>2</sup>. Histolojik inceleme için dekalsifikasyon uygulandığında ve inorganik tuzların ortadan kaldırılmasıyla kemik demineralize olarak yumuşar. Ancak kemiğin şekli korunur ve mikroskopik yapısında herhangi bir değişim gözlenmez<sup>3</sup>.

Kemik dokusundaki kollajen liflerinin doku içerisindeki dağılımına, organizasyonuna ve histolojik özelliklerine göre insan kemik yapısı incelendiğinde, primer (trabeküler kemik, olgunlaşmamış) ve sekonder (kompakt kemik, olgunlaşmış) olmak üzere iki tip kemik tanımlanmıştır. Bu iki kemik türünün organizasyonu farklı olmasına rağmen aynı histolojik elemanlara sahiptirler. Ağırlıklarının %5-8'ini su, %70'ini inorganik madde/mineraller, kalan kısımlarını da organik madde/ekstraselluler matriks oluşturur. Kemik dokusu başlıca organik ve inorganik kısımlardan meydana gelir. Kemik organik kısmının %98'ini Tip-1 kollajen ile non-kollajenoz proteinler, geriye kalan %2'sini kemik hücreleri meydana getirir. Organik matriks kemiğin biyokimyasal ve biyomekanik özellikleri belirler<sup>4</sup>. Kemik inorganik kısmının %95'ini kalsiyum ve hidroksiapatit kristalleri meydana getirir. Ayrıca magnezyum, sitrat, fosfat gibi maddeler de bu kısımda yer alır. Gelişmiş bir kemikte lifler, belirli aralıklarla birbirlerine paralel porlar olacak şekilde yerleşmiştir ve aralarında hidroksiapatit kristalleri bulunur. Hidroksiapatit kristallerinin kemik dokusunda işlevi, kollajenlerle

birlikte kemik sertliğini ve gücünü sağlamasıdır. Kemik ağırlığının yaklaşık %50'sini, inorganik maddeler oluşturmaktadırlar<sup>5</sup>.

Kemiğin yapısı iç içe geçmiş ve farklı parçalardan oluşan oldukça karmaşık bir ağ görüntüsüne benzetilmektedir. Kemik yapısal olarak; Haversian kanalları, Volkmann kanalları ve kemik matrisi olarak üç farklı bölümün toplamı olarak basitleştirilebilir. Haversian kanalları kemiğin uzunluğuna paralel olarak uzanan merkezsel kanallar olup ortalama 5 mm uzunluğunda ve yaklaşık 50 mikron çapındadır. Bu kanalların çevresini konsantrik (eşmerkezli) dairesel lameller sarmaktadır. Lamellerin üzerinde osteositlerin yerleşimi için geniş bir alandan oluşan ve lakuna adı verilen boşluklar bulunur. Haversian kanalları içerisinde, osteositlerin işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli olan kemik dış yüzeyinde ve kemik iliğinde bulunan damarlarla bağlantılı lenf damarları, kan damarları (osteonal arter) ve sinirler yer alır.

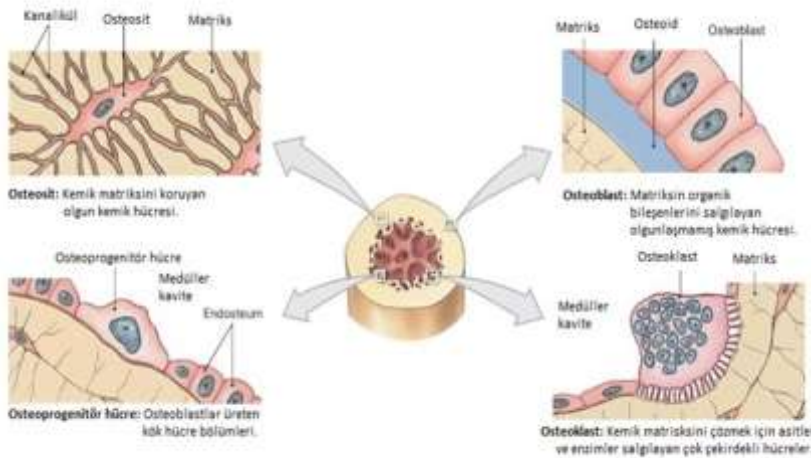
Volkmann kanalları, Haversian kanallarını birbirine bağlayan enine küçük kanallar olup ortalama çapı 5 µm, uzunluğu ise yaklaşık 0,5 mm kadardır. Kemiğin boyuna dik uzanan damarlar bu kanallarda bulunur. Kemik içerisinde kanalikuli adı verilen dallanmış ince kanalcıklar yer alır. Bu kanalcıklar ağı aracılığıyla osteositlerin birbirleriyle bağlantısı gerçekleştirilir. Osteositlerin hücreler arası sıvısı kan damarlarından kanalikuliler içerisine yayılarak osteositler için kritik rol üstlenirler<sup>6,7</sup>. Haversian kanalları ve Volkmann kanallarının her ikisi de kemik matrisinden çok daha iletken olan kan damarları, sinir dokuları ve gevşek bağ dokusu içerirler.

Anatomik olarak kemiğin yapısı incelendiğinde, iskelet sistemi yassı kemikler (kranium, mandibula, ileum) ile uzun kemiklerden (humerus, femur, tibia) oluşur. Yassı kemiklerin oluşumu; uzun kemiklerin kalınlaşması, kısa kemiklerin büyümesi ve intramembranoz (bağ dokusu kaynaklı kemikleşme) ile gerçekleşir. Appendikuler iskelet veya uzun kemikler ise endokondral ossifikasyon (kıkırdağın yerini kemik dokusu alması) ile oluşur<sup>8</sup>. Ossifikasyon (kemikleşme), osteoblastlar tarafından kemiğin şekillendirilmesi işlemidir.

Kemik gelişimi canlılık boyunca çeşitli fizyolojik süreçlerden de etkilenmektedir. Yaşam süresince kemiğin biyomekanik kuvvetlere yanıt olarak gösterdiği tepki ile şekil değiştirmesi işlemine modellenme (modeling) adı verilir. Fetal yaşamdaki iskelet sisteminin oluştuğu dönem itibarı ile başlayan ve tüm yetişkinlik boyunca devam eden normal kemik yapının korunması, mikro düzeyde hasar görmüş kemiklerin uzaklaştırılarak yerine yenisinin yapımı, kemik dokuda yapım ve yıkım olaylarının dengeli bir şekilde sürdürülmesi durumuna ise yeniden şekillenme (remodeling) adı verilir. Kemiğin vücuttaki gerekli tüm işlevlerini eksiksiz olarak gerçekleştirebilmesi, doku matrisinin organik ve inorganik elemanlarla uyumlu birlikteliğine bağlıdır<sup>9</sup>.

## Kemik Hücreleri

Kemik dokusunda başlıca dört farklı tip hücre bulunur. Bu hücreler sırasıyla; osteoprojenitör hücre, osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar'dır (Şekil 2).



Şekil 2. Kemik hücreleri.

## Kemik Yapımında Rol Alan Düzenleyiciler

Kemik dokusunun regülasyonunda birçok hücre, enzim, protein, sitokin ve hormon işlev görür<sup>13</sup>. Kemik dokusunda meydana gelebilecek herhangi bir defekt, aralarında osteopeni, osteomalazi ve osteoporoz (OP) gibi çeşitli iskelet sistemi ile ilişkili hastalıklarının fizyopatolojik temelini oluşturur<sup>14</sup>. Kemik yapımı, onarımı ve şekillenmesi gibi hücresel işlevlerin uyumlu yürütülebilmesi, çeşitli düzenleyici faktörler aracılığı ile gerçekleştirilir. Kemik hücrelerinde etkili düzenleyiciler (Tablo 1)'de özetlendirilmiştir.

### Osteoprogenitor Hücreler

Kemik dokusu diğer destek dokularında da olduğu gibi embriyonik mezenşimden gelişmeye başlar. Canlılarda genel olarak postnatal dönemde işlev ve yapı bakımından farklılaşmamış hücre topluluklarına osteoprogenitor veya osteojenik hücreler adı verilir. Bu hücreler embriyonik bağ dokusu hücreleridir. Normal kemik büyümesi esnasında osteoprogenitor hücreler aktif işlev gösterirler. Kemikte olası herhangi bir yaralanmada, kırık iyileşme bölgesinde veya kemiğin iç kısmında yeniden düzenlenmesi sırasında bu hücreler aktive olarak mitozla bölünüp çoğalır. Osteoprogenitor hücreler kemik oluşumundan sorumlu osteoblastlara dönüşme özelliğine sahiptirler<sup>10,11</sup>.

### Osteoblastlar

Kemik oluşumundan sorumlu hücreler olarak tanımlanırlar. Osteoblastlar, ossifikasyon bölgelerinde ve gelişim gösteren kemiklerin periosteumunun kemiğe teması olan kısımlarında bulunurlar. Sitoplazmaları granüllü endoplazmik retikulum bakımından oldukça zengindir. İyi gelişmiş uzun mitokondrilere ve golgi kompleksine sahiptirler. Bu hücreler iyi metabolik aktivite ve yüksek seviyelerde alkalin fosfataz aktivitesi gösterebilmektedirler. Kemik matriksinde  $Ca^{+2}$  depolanma işlevi osteoblastlar tarafından düzenlenmektedir<sup>1</sup>.

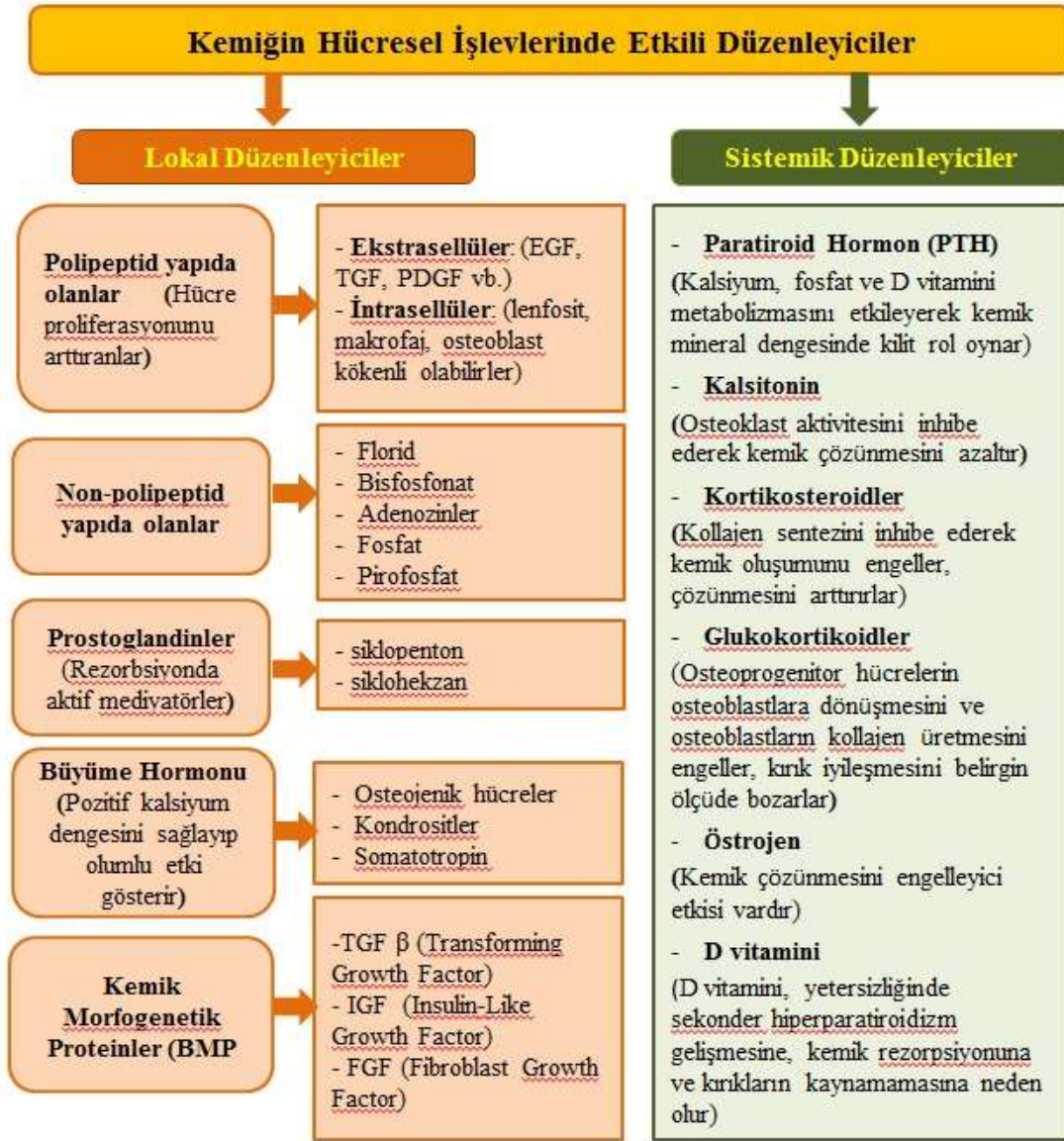
Osteoblastlar kemik matriksinin ana yapısı olan tip-I kollajen ile beraber, kemik matriksinin kollajen dışındaki diğer proteinlerin yaklaşık %40-50'sini oluşturan osteonektin ve osteokalsin gibi kemik kalitesinden sorumlu proteinlerin üretilmesini sağlarlar. Ayrıca, osteoindüksiyon kapasitesine sahip kemik morfojenik proteinleri (BMP) sentezinde de rol oynarlar. Osteoblastlar, epitel hücrelere benzer olarak kemik yüzeylerinde yan yana dizilim gösterirler. Matriks sentezini yapmaya başladıkları anda şekilleri kübikten prizmatığe dönüşmektedir. Osteoblastlar sitoplazmik uzantıları sayesinde komşu osteoblastlar ile temasları gerçekleşir<sup>11</sup>.

### Osteositler

Kemik matriksi içerisinde  $Ca^{+2}$  tuzlarının birikmesiyle kireçleşmiş olan osteoblastlara osteosit adı verilir. Osteositler, lakünler içerisinde bulunan osteoblast kaynaklı olgun kemik hücreleridir. Sağlıklı  $1mm^3$  kemikte yaklaşık 20-30 bin osteosit bulunur. Kemik dokusu içerisinde % 95 oranla en fazla miktarda bulunan hücre tipidir. Osteoblasttan osteosite geçişlerde hücrelerin boyutu küçülerek yassı elips şekline dönüşürler. Osteositler zamana bağlı olarak veya yaşlandıkça, hücre ve organellerinin boyutları küçülür. Osteositlerin çekirdekleri küçük, mitokondrileri az sayıda, sitoplazmaları bazofilik ve seyrek, endoplazmik retikulum ve golgileri oldukça küçüktür. Ancak, çekirdek kromatinleri yoğunluğu osteoblastlara oranla daha fazladır. Kemik matriksinin devamlılığı ile aktifliğinde bu hücreler çok önemli işleve sahiptirler. Osteositler diğer tip kemik hücrelerine dönüşebilme özelliğine sahiptirler. Bu hücrelerin ölümü ile birlikte kemik matriksinde rezorbsiyon meydana gelir<sup>12</sup>.

### Osteoklastlar

Osteoklastlar, çok çekirdekli hücreler olarak kemiğin yeniden şekillenme süresince çözünerek etrafındaki dokular tarafından emilmesinden sorumludurlar. Monositlerin birleşmesiyle oluşarak işlev ve köken bakımından makrofajlarla benzerlik gösterirler. Osteoklastlar, vücut sıvılarında  $Ca^{+2}$  derişiminin homeostatik düzenlenmesinde ve  $Ca^{+2}$ 'nin kemik dokusundan kana salınmasında önemli rol üstlenirler. Osteoklastlar, bir taraftan kemik matriksine saldıran kollajenaz, asit, diğer proteolitik enzimleri salgılanmasını destekleyerek kalsifiye olmuş temel maddeleri serbest hale getirirken, diğer taraftan kemik rezorbsiyonu esnasında oluşan artık maddelerin ortadan kaldırılmasında etkin olarak rol üstlenirler<sup>11</sup>.



Tablo 1. Kemik yapımı, yıkımı, morfojenezi ve onarımında rol alan lokal ve sistemik düzenleyiciler.

Kemiklerin gelişiminde, onarımında ve yeniden şekillenmesinde çeşitli hücresel aktivitelere aracılık eden elektrik potansiyeller, kemiğe uygulanan yüklere veya deformasyona ve gerilimlere bağlı oluşan temel sinyallerdir. Genellikle 1 mV/cm'den 100 mV/cm'ye kadar büyüklükte Radyofrekans-Elektromanyetik alan (RF-EMA) kaynakları vücutta doğal olarak üretilen düşük elektrik akımlarını ve birçok metabolik aktiviteyi kontrol eden elektriksel yükleri indüklemektedir. Bu kaynaklar kemik hücrelerini mekanik stresle aynı doğrultuda indüklemekte ve kemikte yeniden şekillenme, gelişim ve büyüme üzerine pozitif katkı sağlamaktadır.

## Kemik Büyümesi

Fetal dönemde çoğu kemik kırıldak olarak şekillenirken daha sonra ossifikasyonla gövde kısımlardan başlanarak normal kemik oluşumu başlar. Mezenkimal hücreler, mandibula ve kafatasındaki bazı kemikler doğrudan kemik oluşturduğu için bunlardan ayrı tutulurlar. Farklı şekilde gelişme gösteren kemiğin büyümesi; endokondral ve intramembranöz kemikleşme olarak iki farklı şekilde açıklanır<sup>15</sup>.

## Endokondral Kemikleşme

Bu kemikleşme modelini, kemikleşmenin ilk başladığı alanlarda kemiğin şeklini andıran küçük bir hiyalin kıkırdak oluşturmaktadır. Bu modelde, kemiklerin çoğu fetal gelişim döneminde kıkırdak olarak şekillenirken daha sonra ossifikasyonla gövde kısmında kemikleşme oluşmaya başlanır. Endokondral kemikleşme başlıca, omurga kemikleri, ekstremiteler kemikleri, pelvis kemikleri gibi kısa ve uzun kemiklerden oluşmaktadır. Erişkin kemiklerin olgunlaşması (sekonder kemik) için ilk oluşan kemik dokusunun (primer kemik) yıkılarak lamelli kemik dokusuna dönüşmesi gereklidir<sup>15,16</sup>.

## İntramembranöz Kemikleşme

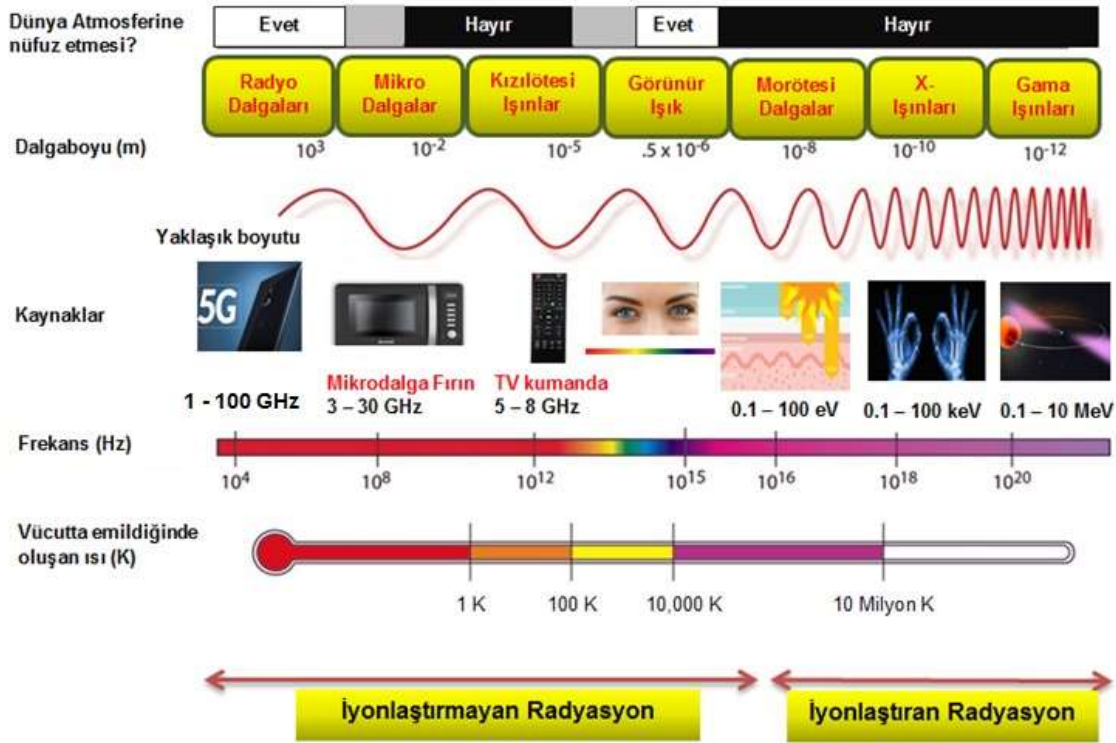
Bu kemikleşme modelinde, mezenkim dokusu yoğunlaşması içerisinde kemikleşme görülür. Bu modelde, bağ dokusu kıkırdağa dönüşmeden direkt olarak kemik dokusuna dönüşür. Bu kemikleşme modelinin çoğunu yassı kemikler oluşturur. Ayrıca, kafatasının occipital, frontal, parietal ve temporal kemikleri ile maxilla ve mandibula kemiklerinin bazı kısımları bu kemikleşme ile oluşur. Diğer taraftan bu kemikleşme, kısa kemiklerin büyümesine ve kalınlaşmasına katkı sağlar<sup>16</sup>.

## Elektromanyetik Alanların Kemik Dokusuyla Etkileşimi

**Elektrik alan (EA)**, uzayda belli bir noktada sabit noktasal bir yüke başka bir noktasal yük tarafından uygulanan itme/çekme kuvvet etkisi ya da birim yük başına uygulanan kuvvet olarak tanımlanır. Elektrik alan, vektörel bir nicelik olup "E" harfi ile temsil edilir ve Uluslararası birim (SI) olarak "Newton/Coulomb" veya "Volt/metre" (V/m) kullanılır. Elektrik alanını elektrik yüklerinin varlığı meydana getirir. Her elektrik yükü bir elektrik alanı oluşturur. Elektrik yükü, elektromanyetik etkileşimlerini belirleyen atom altı parçacıklardır. Bir madde elektrikselsel olarak yüklendiğinde, elektromanyetik alanlara etkir ya da onlardan etkilenir.

**Manyetik Alan (MA)**, hareketli ve elektrik yüklü parçacıkların kuvvet etkisi ile bir iletken üzerinde yer değiştirmesi sonucu oluşturdukları alan olarak tanımlanır. Manyetik alan doğrudan gözle görülebilen veya kolayca hissedilebilen bir olgu olmayıp çeşitli faktörlere bağlı olarak etkileri zamanla ortaya çıkmaktadır. Manyetik alan, vektörel bir nicelik olup "B" harfi ile temsil edilir ve birimi "Amper/metre" (A/m) olarak ölçülür. SI birimler sisteminde manyetik alanın birimi olarak Nikola Tesla'nın (Sırp bilim insanı) adı kullanılmaktadır. Bu birim günlük olaylarda çok büyük bir birim olduğu için pratikte Tesla (T) yerine Gauss (G) kullanımı tercih edilir (1Tesla =10<sup>4</sup> Gauss). Yaşadığımız çevrede manyetik alanlarla hemen her yerde karşılaşırız. Akım geçiren her şey, manyetik alanı meydana getirir. Dünyanın manyetik alanını ise akışkan olan iç kesimleri oluşturmaktadır.

**Elektromanyetik Alan (EMA)**, elektrik yüklü ve hareketli parçacıklardaki elektronların (katyon ve anyon), kendi eksenleri etraflarında ve çekirdek dönmeleri sonucu oluşturdukları alan olarak tanımlanır. Diğer bir deyişle, elektrik ve manyetik alan birleşimiyle oluşan, belirli bir frekansta ve birbirleriyle belirli bir mesafe uzakta bir dizi dalga biçiminde salınan alanlardır. EMA, taşıdığı elektromanyetik enerji ile bir doğru boyunca uzayda ışık hızı ile yayılım gösterir. Elektromanyetik dalgalar (EMD), frekanslarına ve dalga boylarına bağlı olarak özel isimlerle anılan gruplara ayrılırlar. EMD'lerin her tiplerinin farklı dalga boyu ve frekansı vardır. Dalga boyu ve frekanslara göre düzenlenen bu sisteme elektromanyetik spektrum adı verilir (Şekil 3). Elektromanyetik spektrum'daki gruplar içerisinde frekans aralıkları kesin olarak belirlenebilmiş değildir. Aynı zamanda bu grupların dalga boyları da değişiklik gösterebilmektedir.



Şekil 3. Elektromanyetik spektrum.

## Kemiğin Biyoelektriksel Özellikleri

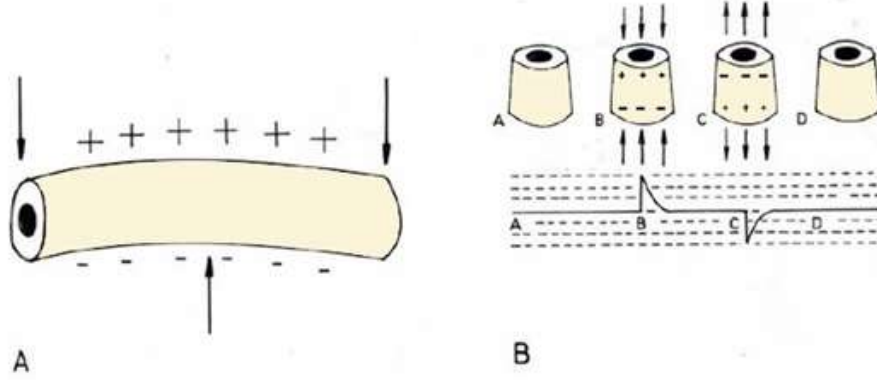
Kemiklerin piezoelektrik özelliği ilk kez Fukada ve Yasuda'nın 1957 yılında yaptıkları çalışmayla ortaya çıkarılmıştır<sup>34</sup>. Bir kemikte biyoelektriksel özellik, kemiğin stres oluşumuna cevap olarak elektriksel potansiyelin üretilmesidir. Kemik uyarımı genel olarak elektriksel kaynaklı olup kemik mekanik enerjiyi elektrik sinyallerine dönüştürerek fonksiyonel aktiviteyi ve mitozisi kontrol eder. Kemiğin mekanik direncinin sağlanması, kemikte yapım ve yıkım olaylarının dengede olmasına bağlıdır. Uyarılar sonucunda kemikte yapım ve yıkım olaylarının gerçekleştirildiği Wolff'un çalışmasında, dış kuvvetler doğrultusunda ince bir kemik laminalarının geliştiğini gözlemlemesine dayandırılmaktadır<sup>35</sup>.

Wolff yasası; kemiklerin üzerine uygulanan fiziksel stres, darbe, yük veya kuvvetlere karşılık olarak kemik yeniden şekillenerek yoğunluk kazandığı ve daha dirençli hale geldiğini ifade eder. Wolff yasasına göre; kemik dokusunun yapımı ve yıkımı fonksiyonel kuvvetlerin yönüne, kütlelerin azalması/artması ise fonksiyonel kuvvetlerin miktarına bağlı olarak değişmektedir<sup>35</sup>.

İnsan vücudunun ana iskeletini oluşturan kemik piezoelektrik özellik sergiler, yani kemiğe stres uygulandığında, kemiğin kendi içinde bir akım oluşur. Piezoelektrik, mekanik gerilmelere yanıt olarak dokularda elektriksel değişimler meydana getirir. Kemiğin piezoelektrik özelliği kollajen lifler aracılığıyla gerçekleşir. Kollajen matris düzeyi arttığında gerilme azalır ve bu alanlara daha fazla osteoblast geçişi ile kemikleşme hızlanır. Mezenkimal hücreler kemik hücrelerine dönüşümü esnasında uygun biyomekanik ortama ihtiyaç duyarlar. Bir kemik kırığının konkav kısmı, negatif elektrik yüküyle yüklüdür ve ilk olarak kallus dokusu burada meydana gelir. Konveks kısmı da, negatif yüklü olup, bu tarafta ise osteoliz meydana gelmektedir. Elektriksel indüklenme, kemik matrikste kalsifikasyonu, proteoglikan sentezini ve osteoblast sentezini hızlandırır<sup>36</sup>.

EMA uygulamasının kemiği nasıl etkilediğinin açıklanmasında piezoelektrik etki, Wolff kanunu ve akıntı potansiyelleri kullanılır. Kemikte elektrik akımını indüklemek için mekanik güç uygulanır. Aktive olan kemik hücreleri aracılığıyla kemik dokusunda yapım ve yıkım olayları başlatılır. Kemiğin içerisinde piezoelektrik

özelliğinde, sert mineral kristallerine mekanik stress uygulandığında elektrik akımı oluşmaya başlar (Şekil 4). Benzer olarak, piezoelektrik özelliğe sahip plazma membranına da mekanik güç uygulandığında plazma membranının geçirgenliğinde değişimler sonucu membran elektriksel iletkenlik meydana gelir.



**Şekil 4. Elektrik yüklerinin kemiklerdeki dağılımı<sup>37</sup>. A) Mekanik güç uygulanarak bükülmüş kemik. B) A ve D ağırlık bindirilmemiş kemik; B basınç/kuvvet uygulanmış kemik; C gerdirilmiş kemikte elektrik yük dağılımı ve potansiyel değişimleri.**

Mekanik yük uygulanmayan kemiklerde bir taraftan osteojenik aktivite azalırken diğer taraftan osteoporotik belirtiler artmaktadır. Mekaniksel yük ve EMA uygulamaları ile elektriksel uyarıların, kemik dokusundaki aktivitelerinin kontrol edilmesi üzerine çalışmalar yürütülmektedir<sup>38,39</sup>.

Kemikte diğer elektriksel özellik olarak, deforme olmuş bir kemiğin içerisindeki ekstrasellüler sıvının, sıkışan bölgeden gerilme olan bölgeye doğru akması olarak belirtilen akım potansiyellerini oluşturmasıdır. Oluşan bu akım esnasında, iyonik yüklerin transferi sonucu sıvı içerisinde hafif şiddetli elektriksel akım meydana gelmektedir. Kemige tamamen stress yüklemesi sonucu, osteoblastik ve osteoklastik aktivasyon ile yüzeysel yük dağılımı değişerek kemikte yapım ve yıkım olayları başlatılır. Yüksüz bir durumda ise, kemik dokusunda atrofi oluşabilmektedir. Dolayısıyla kemikte piezoelektrik ve akım potansiyelleri, kemik dokusunda iyileşme sürecini denetleyen önemli mekanizmalar olarak kabul edilmektedir<sup>40</sup>.

## İnsan Üzerine Yapılan EMA Kemik Etkileşimi

Kemik kırıklarının tedavisinde EMA etkisi uygulanan frekansa bağlı olduğu belirlenmiştir<sup>41</sup>. Belirli akım yoğunluğu, frekans ve uygulanan sinyal tipi kemik hücrelerinde ve kırıklarının iyileşmesinde optimal etki göstermektedir<sup>42</sup>. Bu doğrultuda EMA tedavisinin kemik üzerinde etkinliğini araştırmak amacıyla hastalara 1.5 mT şiddetinde ve 10-15 Hz EMA 9 ay boyunca 12-15 saat/gün uygulanmıştır. Çalışma sonunda hastaların tümünde %100 başarı sağlanmıştır. Araştırmacılar verilerine göre özellikle 5 aydan fazla süreyle kemikte kaynamanın görülemediği kırık olgularında EMA tedavisi uygulamasının cerrahi tedaviyle birlikte oldukça başarılı sonuçlara katkı sağladığını bildirmişlerdir<sup>43</sup>. Konuyla ilgili Lynch ve ark. tarafından, 26 hasta üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, bir veya daha fazla cerrahi olarak tedavi edilmiş fakat başarısız olunmuş kırıklarda ilave bir tedavi yöntemi olarak EMA'nın etkinliği araştırılmıştır. Femur, radius, ulna ve tibia gibi uzun kemik kırıklarının araştırıldığı çalışmada, ortalama 21 hafta 10 saat/gün EMA maruziyeti sonrasında 26 hastanın 23'ünde radyolojik olarak incelenen kemiklerin kırık hatlarında tam iyileşme olduğu tespit edilmiştir. Başarısız olunan durumların nedeninin enfeksiyon kaynaklı olduğu öne sürülmüştür<sup>44</sup>. Başka bir çalışmada, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte PEMA uygulaması kullanıldığında başarı oranında artışlar olduğu saptanmıştır. Öyle ki, PEMA'nın insan osteoblastlar üzerindeki pozitif etkisi ile osteoklast oluşumu inhibe edildiği ve osteoporozlu bireylerde kemik kütlelerinin korunmasında etkili olduğu bildirilmiştir<sup>45</sup>. Sharrard ve ark. tarafından, iyileşmeyen ve birleşmemiş kemik kırıklarına EMA uygulamasının iyileşmeye olan katkısı araştırılmıştır. Hastalara portatif bir cihazla, 12-16 saat/gün, 15 Hz'lik EMA uygulaması



gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonunda 53 hastanın 38'inde 3-16 ayda iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmada elde ettikleri verilerine göre özellikle immobilizasyonun uygulandığı cerrahi tedaviyle birlikte vakalara ek bir yöntem olarak EMA uygulamasının tedavilerde başarı yüzde oranlarını artıracığı belirtilmiştir<sup>46</sup>. Fassina ve ark. tarafından, in vitro kültürlenmesinde elektromanyetik bir biyoreaktör (manyetik alan yoğunluğu, 2 mT; frekans, 75 Hz) ve hidrofobik çapraz bağlanmış poliüretan kullanarak osteoblast proliferasyonu ve kalsifiye matriks üretimi üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elektromanyetik stimülasyonu osteoblast hücre proliferasyonunu iki kat ve kalsiyumu beş arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca elektromanyetik stimülasyon olmadan statik durumlara göre dekorin, osteokalsin, osteopontin, tip I kollajen ve tip III kollajen ekspresyonlarında artışlar olduğu saptanmıştır. Araştırma verilerine göre klinik olarak kemik onarımı tedavilerinde bu biyomateryalin önemli bir osteoindüktif implant olarak kullanılabileceği bildirilmiştir<sup>47</sup>. Mohajerani ve ark. tarafından PEMA'nın (1 mT yoğunlukta ve 40 Hz frekansta) farklı maruz kalma protokolü kullanılarak mandibula kırığının iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. 16 hastaya farklı zaman dilimlerinde 4 hafta boyunca, PEMA uygulanması gerçekleştirilmiştir. Maruziyet sonrasında hiçbir işlem uygulanmamış kontrol grubuna göre ameliyat sonrası 14 günlük hastalar ile 28 günlük hastaların kemik yoğunluk yüzdelerini önemli ölçüde etkilediği gözlemlenmiştir. Ameliyat sonrası vakalarda PEMA tedavisinin kemik yoğunluğunu artırdığı, kemik kırıklarının daha hızlı iyileştirdiği, yeni kemik oluşumunu desteklediği, insan ağzının daha iyi açılmasını sağladığı ve ağrıyı azalttığı bildirilmiştir<sup>48</sup>.

## Deney Hayvanları Üzerine Yapılan EMA Kemik Etkileşimi

Son yıllarda kemik iyileşmesi üzerine standardize edilmiş uygulamalar sonucu başarılı sonuçlar alınması, kemik ve kırık dokuları üzerine cerrahi işlemler uygulanarak etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından biyofiziksel stimülasyonun rolü yeniden gündeme getirilmiştir<sup>49</sup>. 1980'lerde Basset ve arkadaşlarının başlattıkları araştırmalar sonucunda çok düşük frekanslı ve yoğunluklu PEMA'ların yararlı etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur. EMA kaynaklarının yararlı etkileri sayesinde iyileşmeyen kemik kırıklarında, sinir rejenerasyonunun sağlanmasında, deri ülserlerinin iyileştirilmesinde, epilepsi ve migren tedavisinde, birçok kas ve iskelet sistemi hastalıklarında ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde bu kaynaklardan faydalanılmaktadır<sup>50</sup>. Yapılan klinik uygulamalar sonucunda özellikle rotator cuff tendinitleri, ayak bileği burkulmaları ve ligament yaralanmalarının tedavisinde elektroterapinin önemli etkileri ortaya konulmuştur<sup>51-53</sup>. Günümüze kadar RF-EMA'ların kemik dokusu üzerinde çeşitli etkilere sebep olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu doğrultuda gerçekleştirilen bir çalışmada, RF-EMA'nın fare fetüs üzerindeki teratojenik etkileri araştırılmıştır. Dişi fareler gebelik süresince günlük 15 dk aralıklarla 45 dakika boyunca RF sinyallerine (2.0 W/kg SAR) aynı anda maruz bırakılmıştır. Maruziyet gruplarındaki 18 günlük prenatal fetüslerde iskelet kusurları, büyüme geriliği, kafa büyüklüğündeki değişiklikler meydana geldiği ancak diğer morfolojik anormallikler (iç/dış organ) açısından herhangi bir olumsuz etkiye yol açmadığı Lee ve ark. tarafından rapor edilmiştir<sup>54</sup>. Bir başka çalışmada gebe fareler embriyonik gelişimin gerçekleştiği prenatal dönemde 5 gün boyunca 6 dk/gün süreyle yayılan 900 MHz (0,6-0,94 W/kg SAR) RFR'ye maruz bırakılmıştır. Maruz kalan gruplardaki gebe farelerin fetüslerinin fetal gelişiminde ve kemik oluşumu (kranyal kemikleri ossifikasyonu, göğüs kafesi kaburgaları ossifikasyonu ve Meckel kırıkdağı) üzerinde ilgili kontrollere göre varyasyonların olduğu ortaya çıkarılmıştır<sup>55</sup>. Konuyla ilgili Akdağ ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 30 adet erkek sıçan üzerinde maruz kalmayan sham ve maruz kalan deney gruplarında uzun süreli (10 ay, 2 saat/gün) aşırı düşük frekanslı manyetik alan (100  $\mu$ T ve 500  $\mu$ T) etkisi araştırılmıştır. Kemik dokusunda özellikle kemik gücünün biyokimyasal özelliklerinin ve kortikal kemik kalitesinin etkilenebileceği belirtilmiştir. Ek olarak, aşırı düşük MA'nın kemik mineralizasyonu üzerinde etkisinin olabileceği, fakat MA'nın kemik yapısının içsel özelliklerini etkilemediği rapor edilmiştir<sup>56</sup>. Alchalabi ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 60 adet dişi sıçanlarda gebelik sırasında embriyonik iskelet üzerine 1800 MHz elektromanyetik radyasyon etkisi araştırılmıştır. Maruziyet gruplarındaki fetüslerde kemikleşme derecesinde değişim olduğu, mineralleşme ve iskelet gelişiminin daha az olduğu tespit edilmiştir<sup>57</sup>. Tsai ve ark. tarafından (yoğunluk: 13 mT, frekans: 7.5 Hz) PEMA'nın kemik doku yapılındaki osteoblast proliferasyon ve farklılaşmasına etkisi araştırılmıştır. PEMA stimülasyonun osteoblastlarda farklılaşma ve proliferasyon üzerinde düzenleyici role sahip olduğu ileri sürülmüştür<sup>58</sup>. Li ve ark. tarafından farklı özelliklerdeki PEMA'ların ratlarda sAC/cAMP/PKA/CREB sinyal yollarına etki ederek, kemik ağrı şiddetlerini daha azalttığını, ayrıca yeni kemik oluşumunun hızlandığı ve kemik kaybının

kısmende olsa önlediği tespit edilmiştir<sup>59</sup>. Bunlara ek olarak, farklı frekanslı RF-EMA'ların prenatal maruziyetine bağlı kemik gelişimi üzerine etkilerinin incelendiği birkaç çalışmada ossifikasyonda gerilik, kemik mineral dokusunda minimal değişimler, iskelet bozuklukları ve femur uzunluğunda artış meydana geldiği bildirilmiştir<sup>60-62</sup>.

## Sonuç

Kemik iyileşmesi, bireysel olduğu kadar sosyoekonomik sonuçları bakımından da önemli bir süreçtir. Kemik uyarımı ve kırık iyileşmesini etkileyen faktörler ile ilgili araştırmalar halen daha devam etmektedir. Darbeli ve oldukça düşük frekanslı EMA'nın kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkiler sağlaması nedeniyle klinik olarak tedavide kullanılmaktadır. Kemik uyarımı ve iyileşmesinde en uygun EMA'nın dalga şekli ve frekansının tespiti zor uğraşlar gerektirmektedir. Çünkü EMA'ların kemik üzerine etkileri halen tam anlamıyla aydınlatılmış değildir. EMA'ların kemik üzerine olumlu etki edecek dalga frekansı ve etki mekanizması iki farklı hipotezle açıklanmaya çalışılmıştır. Birinci hipoteze göre, kemik üzerine olumlu etki sağlayan frekans aralığı, kemikte normal fonksiyonel aktivite sırasında oluşan frekans seviyesine en yakın olandır (yaklaşık 120 Hz). Diğer hipoteze göre ise EMA'ların düzenleyici kapasitesi hücre membranı yüzeyindeki iyon emilimine etkisine bağlıdır. Bir başka ifadeyle EMA'ların hücre membranlarındaki proteinleri etkileyerek yapısal değişikliklere neden olmasıyla metabolik etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu değişikliklere neden olabilecek frekans aralıkları, iskelet sisteminde normal fonksiyonel aktiviteler sonucu oluşan frekans aralıklarının dışında kalan, 1 KHz'den 1 MHz'e kadar değişiklik gösterebilmektedir. Dolayısıyla bu doğrultuda EMA'ların frekans spektrumuyla kemiğin remodelling aktivitesi arasındaki ilişkisinin organizmadaki sonuçlarında farklılık olması muhtemeldir. EMA kaynaklarına maruziyetle birçok doku ve hücrelerde sinyal iletimi, hücre membran yapısı, iyon kanalları, kemik dokusu ile ilgili bazı hormonlar ve moleküler etkileşimler üzerine olumlu/olumsuz etkilere neden olabildiği birçok çalışmada rapor edilmiştir. Ancak, bu sonuçlar tartışmalıdır. Bununla birlikte, EMA'ların kemik dokusu üzerine etkileri ve etkileşim mekanizmalarının ortaya konulacağı daha ileri düzeylerde radyolojik, histopatolojik, biyoelektrik, biyokimyasal ve biyomekanik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Verma GP. Fundamentals of Histology: India, New Age International, 2001:105-119.
2. Junquera LC, Carnerio J, Kelley RO. Basic Histology, 6 th ed (Published by Prentice-Hall International Inc): Manchester, United Kingdom, International Edition. 1989;136-53.
3. Abraham KL. Histoloji ve hücre biyolojisi patolojiye giriş, (ed Demir R ): İstanbul, Palme Yayıncılık, 2006;533-64.
4. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. J Bone Joint Surg Am. 2010;77:1256-75.
5. Ross M, Pawlina W. Histology a Text and Atlas with Correlated Cell and Molecular Biology, 6th ed. Philadelphia, Macmillan Company, 2011;218-44.
6. Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. Calcif Tissue Int. 1993;53:102-7.
7. Standring S. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 41th ed. London, Elsevier pres. 2016;81.123.
8. Reginato A, Wang W, Olsen B. Developmental biology of bone. In: Marcus R, Feldman DD, Kelsey J (Eds): Osteoporosis. San Diego, 2001;1:189-212.
9. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. Clin Chem. 1999;45:1353-58.
10. Akay MT. Genel histoloji. 6.baskı Ankara, Palme Yayıncılık, 2006;126-49.
11. Gökçimen A. Genel Tıbbi Histoloji. Isparta, SDÜ Basımevi. 2006;60:218.
12. Gupta MC, Maitra S. Bone grafts and bone morphogenetic proteins in spine fusion. Cell Tissue Bank. 2002;3:255-67.
13. Meram İ. The effects of estrogen treatment on the trace elements and vitamins in menopausal women. Mersin Üni. Tıp Fak. Derg. 2001;4:472-78.
14. Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. J Clin Endoc & Metabo, 2007;92:747-53.
15. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 385-388. Gökbek H. (Edt), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2015.
16. Unur E, Ülger H, Ekinci N. Anatomi. 7-11. Kivılcım Kitapevi, Kayseri, 2014.
17. Majchrzak E, Dziatkiewicz G, Paruch M. The Modelling Of Heating A Tissue Subjected To External Electromagnetic Field. Acta of Bioengineering and Biomechanics. 2008;10:29-37.
18. Funk RH, Monsees TK. Effects of electromagnetic fields on cells: physiological and therapeutical approaches and molecular mechanisms of interaction. A review. Cells Tissues Organs. 2006;182:59-78.
19. Ciombor DM, Lester G, Aaron RK, Neame P, Caterson B. Low frequency EMF regulates chondrocyte differentiation and expression of matrix proteins. J Orthop Res. 2002;20:40-50.
20. Kong YY, William JB, Penninger MJ. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. Immunol Today, 2010;21:495-502.

21. Pacchierotti F, Ardoino L, Benassi B, Consales C, Cordelli E, Eleuteri P, et al. Effects of Radiofrequency Electromagnetic Field (RF-EMF) exposure on male fertility and pregnancy and birth outcomes: Protocols for a systematic review of experimental studies in non-human mammals and in human sperm exposed in vitro. *Environ Int.* 2021;157:106806.
22. Mahmoudabadi FS, Ziaei S, Firoozabadi M, Kazemnejad A. Use of mobile phone during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *J Environ Health Sci Eng.* 2015;13:34.
23. Lei T, Liang Z, Li F, Tang C, Xie K, Wang P et al. Pulsed electromagnetic fields (PEMF) attenuate changes in vertebral bone mass, architecture and strength in ovariectomized mice. *Elsevier.* 2018;108:10-19.
24. Selvamurugan N, Kwok S, Vasilov, Jefcoat SC, Partridge. Effects of BMP-2 and pulsed electromagnetic field (PEMF) on rat primary osteoblastic cell proliferation and gene expression. *J Orthop Res.* 2007;25:1213-20.
25. Schnoke M, Midura RJ. Pulsed electromagnetic fields rapidly modulate intracellular signaling events in osteoblastic cells: comparison to parathyroid hormone and insulin. *J Orthop Res.* 2007;25:933-40.
26. Sert C, Mustafa D, Düz MZ, Asken F, Kaya A. The preventive effect on bone loss of 50 Hz, 1 mT electromagnetic field in ovariectomized rats. *J. Bone and Min. Metab.* 2002;20:345-49.
27. Kyle C, Walter Hong-Song C. Pulsed electromagnetic fields prevent osteoporosis in an ovariectomized female rat model: A prostoglandin E2- associated Process. *Bioelectromagnetics.* 2003;24:189-98.
28. Petecchia L, Sbrana F, Utzeri R, Vercellino M, Usai C, Visai L et al. Electro-magnetic field promotes osteogenic differentiation of BM-hMSCs through a selective action on Ca<sup>2+</sup>-related mechanisms. *Sci Rep.* 2015;5:1-13.
29. Cantürk Tan F, Karamazı Y, Uçar S, Daşdağ S, Yalçın B, Tan B. The prenatal effect to ossification of exposure to radiofrequency-electromagnetic field. *Acta Physiologica,* 2018;225:66-66.
30. Gonzalez Riola J, Pamies JA, Hernandez ER, Revilla M, Seco C, Villa LF et al. Influence of electromagnetic fields on bone mass and growth in developing rats: A morphometric, densitometric and histomorphometric study. *Calcif. Tissue Int.* 1997;60:533-37.
31. Magras IN, Xenos TD. RF radiation-induced changes in the prenatal development of mice. *Bioelectromagnetics,* 1997;18:455-61.
32. Jing D, Cai J, Wu Y, Shen G, Zhai M, Tong S et al. Moderate-intensity rotating magnetic fields do not affect bone quality and bone remodeling in hindlimb suspended rats. *PLoS One.* 2014;9:1-11.
33. Hannay G, Leavesley D, Pearcy M, Timing of pulsed electromagnetic field stimulation does not affect the promotion of bone cell development. *Bioelectromagnetics,* 2005;26:670-6.
34. Fukada E, Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone. *J. Phys. Soc. Jpn.* 1957;12:1158-62.
35. Rubin CT, Hausman MR. The cellular basis of Wolff's Law. *Orthopedic Surgery and Degenerative Arthritis,* 1988;14:503-15.
36. Hastings GW, Mahmud FA. Electrical effects in bone. *J Biomed Eng.* 1988;10:515-21.
37. Pawlikowski M. Electric phenomenon in bones as a result of piezoelectricity of hydroxyapatite. *Arch Clin Biomed Res.* 2017;1:132-39.
38. Dobrev I, Sim JH, Pfiffner F, Huber AM, Rösli C. Performance evaluation of a novel piezoelectric subcutaneous bone conduction device. *Hear Res.* 2018;370:94-104.
39. Wieland DC, Krywka C, Mick E, Willumeit Römer R, Bader R, Klues D. Investigation of the inverse piezoelectric effect of trabecular bone on a micrometer length scale using synchrotron radiation. *Acta Biomater.* 2015;25:339-46.
40. Eriksson C. Electrical properties in bone. *Biochemistry and physiology of bone,* 4nd (ed Bourne GH): New York, Academic Press, 1976;329-84.
41. Bassett CAL, Pawluk RJ, Pilla AA. Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. A surgically noninvasive method. *Ann N Acad Sci.* 1974;238:242-61.
42. Fitzsimmons RJ, Farley J, Adey WR, Baylink DJ. Frequency dependence of increased cell proliferation, in vivo, in exposures to a low-amplitude, low frequency electric field. *J Cell Physiol.* 1989;139:586-91.
43. Colson DJ, Browett JP, Fiddian NJ, Watson B. Treatment of delayed non-union of fractures using PEMF. *J Biomed Eng.* 1988;10:301-4.
44. Lynch AF, MacAuley P. Treatment of bone non-union by electromagnetic therapy. *IJMS.* 1985;154:153-55.
45. He Z, Selvamurugan N, Warsaw J, Partridge NC. Pulsed electromagnetic fields inhibit human osteoclast formation and gene expression via osteoblasts. *Bone.* 2018;106:194-203.
46. Sharrard WJW, Sutcliffe ML, Robson MJ, Maceachern AG. The treatment of fibrous non-union of fractures by pulsing electromagnetic stimulation. *J Bone and Joint Surgery.* 1982;64:189-93.
47. Fassina L, Visai L, Benazzo F, Benedetti L, Calligaro A, De Angelis MG et al. Effects of electromagnetic stimulation on calcified matrix production by SAOS-2 cells over a Polyurethane porous scaffold. *Tissue Eng.* 2006;12:1985-99.
48. Mohajerani H, Tabeie F, Vossoughi F, Jafari E, Assadi M. Effect of pulsed electromagnetic field on mandibular fracture healing: A randomized control trial, (RCT). *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2019;120:390-96.
49. Emre M. Biyofiziksel stimülasyonun kemik ve kırık dokusu üzerine etkileri. *Proceedings Book: Adana, V. International Congress on Natural and Health Sciences.* 2019;744-54.
50. Bassett CA. Beneficial effects of electromagnetics fields. *J. Cell Bio Chemistry.* 1993;51:387-93.
51. 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. *American Journal of Veterinary Research.* 1985;46:2097-2103.
52. Huegel J, Choi DS, Nuss CA, Minnig MCC, Tucker JJ, Kuntz AF. Effects of pulsed electromagnetic field therapy at different frequencies and durations on rotator cuff tendon-to-bone healing in a rat model. *J Shoulder Elbow Surg.* 2018;27:553-60.
53. Frank C, Schachar N, Dittrich D, Shrive N, Phil D, deHaas Wet al. Electromagnetic stimulation of ligament healing in rabbits. *Clinical Orthopedics and Related Research,* 1983;175:263-72.

54. Lee HJ, Lee JS, Paek JK, Choi HD, Kim N, Kim SH et al. Lack of teratogenicity after combined exposure of pregnant mice to CDMA and WCDMA radiofrequency electromagnetic fields. *Radiation research*. 2009;172:648-52.
55. Fragopoulou AF, Koussoulakos SL, Margaritis LH. Cranial and postcranial skeletal variations induced in mouse embryos by mobile phone radiation. *Pathophysiology*. 2010;17:169-77.
56. Akdag MZ, Dasdag S, Erdal N, Buyukbayram H, Gurgul S. The effect of long-term extremely low-frequency magnetic field on geometric and biomechanical properties of rats bone. *Electromagn Biol Med*. 2010;29:9-18.
57. Alchalabi ASH, Akilu E, Aziz AR, Rahim H, Ronald SH, Malek MF et al. Impact of electromagnetic radiation exposure during pregnancy on embryonic skeletal development in rats. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2017;6:104-11.
58. Tsai MT, Chang WH, Chang K, Hou RJ, Wu TW. Pulsed electromagnetic fields affect osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. *Bioelectromagnetics*, 2007;28:519-28.
59. Li WY, Li XY, Tian YH, Chen XR. Pulsed electromagnetic fields prevented the decrease of bone formation in hindlimb-suspended rats by activating sAC/cAMP/PKA/CREB signaling path way. *Bioelectromagnetics*. 2018;39:569-84.
60. Atay T, Aslan A, Heybeli N, Aydoğan HN, Baydar ML, Ermol C et al. Effects of 1800 MHz electromagnetic field emitted from cellular phones on bone tissue. *Balkan Med J*. 2009;26:292-96.
61. Berman E, Carter HB, House D. Observations of Syrian hamster fetuses after exposure to 2450-MHz microwaves. *J Microw Power*. 1982;17:107-12.
62. El-Sayed A, Badr HS, Yahia R, Salem SM, Kandil AM. Effects of thirty minute mobile phone irradiation on morphological and physiological parameters and gene expression in pregnant rats and their fetuses. *African Journal of Biotechnology*. 2011;10:19670-680.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yasin Karamazı  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyofizik Anabilim Dalı  
Adana, Turkey  
e-mail: yasin\_karamazi@hotmail.com

**Geliş tarihi/ Received:** 15.08.2023**Kabul tarihi/ Accepted:** 15.11.2023