

Biyofizik Temel Tıbbi

Elektromanyetik ve Biyomedikal

Editör
GÜLSÜM AKDENİZ

BİDGE Yayınları

BİYOFİZİK: Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal

Editör: Doç. Dr. Gülsüm Akdeniz

ISBN: 978-625-6707-15-3

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 25.12.2023

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



Önsöz

Biyofizik, doğanın temel yasalarını biyolojik sistemlerle birleştiren büyüleyici bir disiplindir. "Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal" adlı kitap, biyofizik alanının etkileyici bir örneğini sunmaktadır. Bu kitap, biyofizik alanına giriş yapacak okuyucular için kapsamlı bir rehber niteliği taşıırken, insan doğasının karmaşıklığını anlamaya yönelik başlangıç yapmayı da amaçlıyor.

Biyofizik, biyolojik sistemlerin fiziksel prensiplerini inceleyen bir disiplindir ve tıbbi elektromanyetik ile biyomedikal mühendislik arasında önemli bir köprü işlevi görür. Bu kitap, biyofizik prensiplerini elektromanyetik ve biyomedikal uygulamalarla entegre ederek okuyuculara bir perspektif sunmaktadır. Bu kitapta elektromanyetik alanların biyolojik sistemlerle etkileşimi, biyofiziksel açıdan incelenmektedir. Hücresel düzeydeki elektriksel olaylar, biyolojik dokuların elektromanyetik dalgalarla nasıl etkileştiği konularında temel bir anlayış sunar. Bu alan, tıbbi görüntüleme tekniklerinin, teşhis ve tedavi amaçlı cihazların tasarımını biyofiziksel temellere dayandırarak nasıl geliştirildiğini açıklar.

Biyofizik, biyomedikal mühendisliği doğrudan etkileyen bir alan olduğundan, kitap aynı zamanda biyomedikal mühendisliğin temel kavramlarına vurgu yapar. Tıbbi cihazların tasarımı ve geliştirilmesi süreçlerinde biyofiziksel prensiplerin nasıl entegre edilebileceği anlatılır. Okuyuculara biyolojik sistemlerin karmaşıklığını anlama ve elektromanyetik prensipleri biyomedikal uygulamalara nasıl entegre edebileceklerini kavrama yeteneği kazandırır. Ayrıca, bu kitap biyofizik alanındaki güncel gelişmeleri de takip eder ve bu gelişmelerin elektromanyetik ve biyomedikal uygulamalara olan etkilerini değerlendirmektedir. Okuyuculara alanlarında güncel ve ileri düzey bilgiler sunarak, gelecekteki tıp

teknolojilerine yönelik bir vizyon kazanmalarına yardımcı olmaktadır.

Sonuç olarak, "Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal" adlı kitap, elektromanyetik prensipleri ve biyomedikal mühendislik konularını biyofizik alanıyla entegre ederek, okuyuculara bu disiplinler arası alanlarda sağlam bir temel sunmayı amaçlar. Bu yaklaşım, tıp teknolojilerinin gelişiminde ve uygulanmasında daha etkili ve bilgiye dayalı bir rol oynamak isteyenlere önemli bir kaynak sağlamaktadır.

Editör

Doç. Dr. Gülsüm Akdeniz

İÇİNDEKİLER

Önsöz	3
İÇİNDEKİLER	5
Çevresel Elektromanyetik Alan Kirliliği Ve Tıbbi Etkileri	7
Cemil SERT	7
Eklem Kıkırdığının Biyomekanik Özellikleri ve Sıkıştırma Test Yöntemleri	60
Saygın ŞAN	60
Halil İbrahim ÖKSÜZ	60

Biyomedikal İmplantlarda Aşınma	82
Ali TOZAR.....	82
Kalsiyum Fosfatların Biyomedikal İmpantlarda Kullanımları	90
Ali TOZAR.....	90
Prostat Kanserinde Fotodinamik Tedavi.....	97
Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN.....	97
Metin ÇALIŞKAN	97

BÖLÜM I

Çevresel Elektromanyetik Alan Kirliliği Ve Tıbbi Etkileri

Cemil SERT¹

GİRİŞ:

Elektriksel enerjinin iletim, dağıtım ve kullanım aşamalarında çok düşük frekanslı elektromanyetik alanlar (ELF-EMF) meydana gelmektedir. ELF-EMF yayan yapıların başında elektrik iletim hatları, trafolar ve elektrikli ev aletleri gelmektedir. (Muharremovic ve diğerleri, 2012). Elektromanyetik alanların (EMA) insan biyolojisi üzerinde büyük etkisi vardır. Biyolojik sistemin yanıtı dışardan gelen EMA ların frekanslarına ve büyüklüklerine göre değişmektedir. Statik ve ELF- EMFler hücre ve hücreler arasındaki iyonların yönlerini etkileyebileceği gibi yer değiştirmelerine de sebep olabilmektedir (Gimsa ve Haberland, 2005).

¹ Harran Üni. Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, csert@harran.edu.tr, Orcid: 0000-0003-3894-0201

Yapılan bilimsel çalışmalara bağlı olarak WHO (Dünya Sağlık Örgütü) ELF-EMFleri muhtemel karsinogen olarak ilan etmiş ve ELF-EMF ile insan sağlığına olası zararlı etkilerini araştırmak üzere Uluslararası Elektromanyetik Alanlar Projesini kurmuştur (WHO, 2007).

Elektrik indüksiyonda herhangi bir enerji hattı ya da elektrikli alet üzerindeki yükler insan vücudu içindeki serbest yükleri ya eker ya da iterler. Vücut içindeki sıvılar iyi birer iletken olduğu için vücutta bulunan elektrik yükleri de bu elektrik kuvvetinin etkisi ile vücut yüzeyine doğru hareket eder.

Enerji hatları üzerindeki elektrik yükü her saniye düzenli olarak değişmekte olduğundan, insan vücudunda oluşan yükler de aynı değişime uğramaktadır.

Elektromanyetik kirlilik nedir?

Elektromanyetik kirlilik, yaşadığımız alanlarda bulunan elektrik akımı taşıyan kablolar, radyo frekans dalgaları yayan radyo ve televizyon vericileri, cep telefonu baz istasyonları, yüksek gerilim hatları, trafolar, mikrodalga yayan ev aletleri vb.nin yarattığı, insanın ve diğer canlıların üzerinde olumsuz etkiler yaratan “elektromanyetik alanlar” dır.

Elektrik alan;

Elektrik alanı, bir elektrik yükünün başka bir elektrik yükü üzerinde yarattığı çekme veya itme kuvveti etkisini ifade eder.

Her elektrik yükü bir elektrik alanı üretir. Elektrik alanını meydana getiren şey, elektrik yüklerinin varlığıdır. Bundan dolaydır ki, elektrik şebekesine bağlı bir lamba, içinden akım geçip yanıyor olmasa bile bir elektrik alanı yaratır (Urone ve Hinrics, 2012).

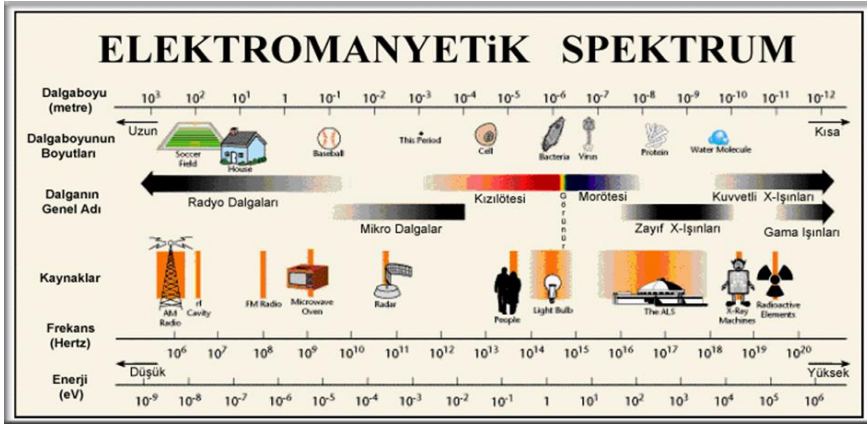
Elektrik alan şiddetinin birimi metre başına volt (V/m) olarak ifade edilir. Elektrik alan şiddeti kaynaktan uzaklaştıkça hızla azalır. Elektrik alanı için dikkate değer bir nokta, az da olsa yalıtkan

nitelikli küçük bir engelin bile (bina, ağaç vb.) elektrik alanını engelliyor olmasıdır (Urone ve Hinrics, 2012).

Manyetik Alan;

Manyetik alan, elektrik yükleri yer değiştirdiğinde, yani bir elektrik akımı sirkülasyonu olduğunda ortaya çıkar.

Elektrik alanında olduğu gibi, manyetik alan şiddeti de mesafe ile hızla azalır. Buna karşın, manyetik alan, elektrik alanında olduğu gibi engel teşkil eden nesnelerce neredeyse hiç engellenmez (Urone ve Hinrics, 2012).



Şekil 1: Elektromanyetik spektrum.

Volt	Kablonun tam üstüdeki Toprak yüzeyinde (μT)	Kablodan 5 m uzakta (μT)	Kablodan 10 m uzakta (μT)	Kablodan 20 m uzakta (μT)
33.000	1	0,29	0,15	0,07
11.000	0,75	0,22	0,11	0,06
400	0.50	0,14	0,07	0,04

Tablo I: Şehir içi Yüksek gerilim Hatlarından belirli uzaklıklarda manyetik alan düzeyleri.

KAYNAK	Maksimum Maruziyet	
	Elektrik alan (V/m)	Manyetik yoğunluk (μT)
Doğal Alan	200	70 (dünya manyetik alanı)
Enerji Hattı (hatta uzak evlerde)	100	0.2
Enerji Hattı (hattın altında)	10 000	20
Elektrikli tren-tramvay	300	50
TV ve bilgisayar ekranı	10	0.7

Tablo II: Kaynağa Göre Elektrik ve Manyetik Alan Maruziyet Sınırları

Electrikli Cihaz	3 cm uzaklık (μT)	30 cm uzaklık (μT)	1 m uzaklık (μT)
Saç Kurutma Makinası	6 – 2000	0.01 – 7	0.01 – 0.03
Elektrikli Traş Makinası	15 – 1500	0.08 – 9	0.01 – 0.03
Elektrik Süpürgesi	20– 800	2 – 20	0.13 – 2
Fluoresan Lamba	40 – 400	0.5 – 2	0.02 – 0.25
Mikrodalga Fırın	73 – 200	4 – 8	0.25 – 0.6

Taşınabilir Radyo	16 – 56	1	< 0.01
Fırın	1 – 50	0.15 – 0.5	0.01 – 0.04
Çamaşır Makinası	0.8 – 50	0.15 – 3	0.01 – 0.15
Ütü	8 – 30	0.12 – 0.3	0.01 – 0.03
Bulaşık Makinası	3.5 – 20	0.6 – 3	0.07 – 0.3
Bilgisayar	0.5 – 30	< 0.01	
Buzdolabı	0.5 – 1.7	0.01 – 0.25	<0.01
Renkli TV	2.5 - 50	0.04 – 2	0.01 – 0.15

Elektromanyetik Alanların Biyolojik Etki Mekanizmaları:

- Polarizasyon kuvvetleri
- Kolombik etkiler
- İyon siklotron rezonans
- Biyolojik elektron transferi
- Serbest radikal oluşumu (Tsukasa, 2006)

BİYOFİZİKSEL ETKİ MEKANİZMALARI

Doğrudan Etki Mekanizmaları.

- Dokuda indüklemeye yolu ile oluşan elektrik alan, şiddeti birkaç V/m'yi geçerse tek miyalın katmanına sahip sinir iplikçiklerinde uyarılma yaratabilir. Daha zayıf şiddetteki alanlar sinir ağında sinaptik iletimi etkileyebilir.

- Manyetik alan spesifik türde bazı kimyasal tepkimeleri, kökçeler aracılığı ile, etkiler ve bu etki mekanizmasında alan şiddeti ile kökçe konsantrasyonu ters orantılıdır. 1 mT'dan daha küçük alanlarda bu artışın daha kolay gerçekleştiği gözlenmiştir.

- Bu mekanizmanın, kuşların yön bulmada ve dolayısıyla göçlerini gerçekleştirmelerinde etkin olduğu öne sürülmektedir.

- Şehir şebekesi akımlarının oluşturdukları ELF alanları ($<50\mu\text{T}$) kökçeler aracılığı ile biyokimyasal tepkimelerin yönlendirilmesi konusunda çok daha anlamlı etkiler yaratabilecekleri

Öne sürülmüştür.

- Değişik şekle sahip çok küçük boyuttaki demir oksit ferromanyetik kristalleri olan manyetit kristalleri, az da olsa insan ve hayvan dokularında mevcuttur. Bu kristallerin kuşların göç yollarını bulmada etkin olduğu bilinmektedir.

- Kimyasal bağ kırma, yüklü parçacıkların üzerine kuvvet uygulanması ve değişik dar band “rezonans” mekanizmaları gibi doğrudan etkileşme mekanizmaları insanların muhatap oldukları düzeydeki alan şiddetlerinde etkili değildir (Tsukasa, 2006).

Dolaylı Etki Mekanizmaları.

- Yüksek gerilim hatları kendilerini çevreleyen uzayda iyon bulutları oluştururlar. Bunların deri yüzeyindeki, havadan kaynaklanan kirletici miktarlarını artırdıkları ve hatta solunum yollarında da kirlenmelere neden oldukları ileri sürülmüştür. Ancak, bu konuda daha kuvvetli biyolojik ve epidemolojik kanıtlara ihtiyaç vardır.

- Elektrik alan tarafından indüklenen yüzey elektirik yükleri algılanabilir. İletken bir cisme değildiğinde acıveren mikroşoklar şeklinde ortaya çıkan olaylar bunlara örnek olarak verilebilir. Bunlar kemik iliğinde fon gürültüsü düzeyinin üzerinde elektrik alan oluştururlar. Bunun insan sağlığı üzerine risk etkisi yaratıp yaratmadığı bilinmemektedir (Tsukasa, 2006).

Etki Alanları:

Moleküllerin iyonizasyonu ve uyarılması

Moleküllerin titreşimsel modlarının uyarılması

Protein konformasyonunda değişim

Proteinlere bağlanan ligandlarda değişim

Magnetik partiküller ve manyetik alan etkileşimi

Enzim etkinliği

Termoreseptörler (Ministry of Digital Affairs, 2020)

Çevremizde oluşan elektromanyetik kirlilik seviyeleri ve kaynakları:

Yaşanılan yerlerdeki alan şiddetleri pek farklı değildir.

Evlerde manyetik alanın geometrik ortalaması:

Avrupada: 0,025 – 0,070 μT

Amerikada: 0,055 – 0,110 μT

Elektrik alanın ortalaması ise birkaç on V/m dir.

Bazı ev aletlerinin yakınında anlık manyetik alan birkaç yüz μT 'ya

Kadar çıkabilir.

Güç hatlarının yakınında manyetik alan 20 μT 'ya kadar çıkabilir.

Elektrik alan ise birkaç bin V/m ye kadar çıkabilir.

Mesleki Işınlanmalarda;

Elektrikçilerin ve elektrik mühendislerinin maruz kaldıkları alanlar

0,4 – 0,6 μT

Güç hatlarının onarımında çalışan işçilerde bu değer yaklaşık 1 μT 'dır.

Çalışma yerlerinde muhatap olunan en yüksek alan yaklaşık 1 μT 'dır.

En yüksek manyetik alan şiddetine maruz kalanlar ise,

- Kaynakçılar
- Lokomotif kullananlar
- Dikiş makinası operatörleri

Bunlar 3 μT dan daha büyük alan şiddetlerine maruz kalırlar.

◦ Elektrik üretimi yapılan endüstride çalışan işçiler 30 kV/m'lik elektirik alana maruz kalırlar.

Kısa vadede etkiler

- Stres, bozulması,
- Görüş alanın daralması, ölüm ve beyin tümörü
- Kulak bölgesinde ısınma, (lenfoma) kanseri,
- Kalp pilinin bozulma riski, zedelenmesi,
- Kulak çınlaması,
- Yorgunluk hissi,
- Konsantrasyon bozulması, bozuklukları,
- Baş ağrıları, zarar görmesi,
- İşitmede geçici aksaklılar,
- Sersemleme olarak sıralanabilir. bozulması

Uzun vadede etkiler

- Genetik yapının
- Beyin hücrelerinde
- Beyaz kan hücresi
- Kan beyin bariyerinin
- Kalp rahatsızlıkları,
- Hafıza zayıflaması
- Kalıcı işitme
- Embriyo gelişiminin
- Düşük riskinin artması
- Kan hücrelerinin

ELF-EA ve/veya ELF-MA maruziyetinin diğer bazı biyolojik etkileri aşağıdaki belirtilmiştir:

EA maruziyeti çeşitli sirkadiyen ritimleri etkilemektedir (Stevens ve Diğerleri, 1997; Wever, 1992) .

Zayıf EMA maruziyeti DNAyı aktive ederek protein sentezine sebep olmaktadır (Lin ve diğerleri, 1999)

ELF-EMF hücre zarlarından kalsiyum iyonlarını salınmasında etkilidir (Blackmen ve diğerleri, 1982).

EMA ve RF maruziyetleri stres proteini sentezinde etkili olabilmektedir. (Leszczyński ve diğerleri, 2002; Alkis ve diğerleri, 2019)

ELF-EMF maruziyeti ile miyokardiyal enfarktüs, hipertansiyon gibi sorunlarla ilişkilidir (Perry, 1988).

ELF-EMFye maruziyet çocukluk çağı lösemisi dahil olmak üzere karsinogenez için önemli sayılabilecek biyolojik etkiler oluşturmaktadır (Claire ve Deadmen, 2003; Milham ve Ossander, 2001; Draper ve diğerleri, 2005; Zhao ve diğerleri 2014; Lai ve Singh 2004; Abdel ve diğerleri, 2006).

Baş dönmesi, hafıza kaybı, depresyon, uyku sorunları, sinirlilik gibi nöropsikiyatrik problemler ile ilişkilidir (Perry 1988; Abdel ve diğerleri, 2006; Santini ve diğerleri 2002)

50-60 Hz ELF-MA maruziyeti DNA zincir kırılmalarına sebebiyet vermektedir (Alkis ve diğerleri, 2019; Lai ve Singh 1997, Ivancsits ve diğerleri, 2002; Ivancsits ve diğerleri 2003).

Korunmaya Yönelik Bazı Pratik Önlemler:

Kişisel korunma önlemleri konusu şu şekilde özetlenebilir.

Bilgisayar ekranı, ekran filtresi ile mümkünse plazma ekran tercih edilir.

Okuma lambası olarak halojen ve floresan lambalar kullanılmaya özen gösterilir.

Yatak odasında ideal bir uyku için televizyon ve bilgisayar bulundurulmaz veya bu cihazların tamamen kapalı konumda olmaları sağlanır.

Elektrikli battaniye yatağa girmeden kapatılır.

Elektrikle çalışan radyolu çalar saatler mümkün olduğunca uzak tutulur, mümkünse pille çalışanları tercih edilir.

Saç kurutma makinesinin manyetik alanı yüksektir. Bu nedenle sürekli kullanmak yerine aralıklarla kısa süreyle kullanılır.

Gerekmedikçe cep telefonu kullanılmamalıdır. Cep telefonu kullanılmadığı sürelerde mümkünse kapalı tutulur.

Kalp pili kullanıcılarında cep telefonu ve radyo frekans dalgaları etkili bulunmuştur. Bu nedenle cep telefonu kalp üzerinde, göğüste bulundurulmamalıdır.

Cep telefonu kullanırken tercihen kulaklıkla konuşulmalıdır.

Cep telefonu açıkken uzak mesafeye bırakılmalıdır.

Yataklar olabildiğince elektromanyetik alanlarından uzağa konmalıdır.

Mikrodalga fırınlar çalışırken en az 1 metreden daha uzakta bir mesafede durulmalıdır.

Yüksek manyetik alanı olan tüm fotokopi makinelerinden en az 50 cm. uzakta durulmalıdır.

Televizyon en az 2 m. uzaktan seyredilmelidir.

Elektrikli cihaz kullanılmadığında, fişten çıkarılmalı veya aç/kapa düğmeli prizler tercih edilmelidir.

Çamaşır/bulaşık vs. makineleri, su ısıtıcıları, kahve makineleri çalışırken mümkünse uzağında durulmalıdır.

Araştırma sonuçları, EMF maruziyetinin insan vücudunda moleküler, hücresel ve doku düzeyinde etkilerin oluşmasına neden olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. ELF-EMFlerin sinir ve kas

stimülasyonuna, merkezi sinir sisteminde sinir hücresinin uyarılması konusunda değişikliklere sebebiyet vermektedir. EMAlara maruz kalan hücrelerdeki iyonlara kuvvet uygulanır, kuvvetin belli bir seviyeyi aşması durumunda voltaj bağımlı iyon kanallarına yanlış sinyal gönderilebilmekte veya Ca^{+2} gibi mekanik bağımlı iyon kanallarının açılıp kapanması tetiklenebilmektedir. Bu durum membranın elektrokimyasal dengesini bozabilmektedir (WHO, 2007; Panagopoulos ve diğerleri 2000; Bailey ve diğerleri 2019; Balcavage ve diğerleri, 1996; Kinouchi ve diğerleri, 1996; Sullivan ve diğerleri 1997).

Yapılan epidemiolojik çalışmalar yüksek gerilim hatları ve elektrikli aletlerin (0-300 Hz) kanser riskini artırdığını göstermektedir. 0-300 Hz frekanslı alanlardan iletkenlik özellikleri nedeniyle en çok etkilenen dokular beyin sıvısı ve kan, ikincil derecede etkilenen dokular ise göz, göz sıvısı, tiroit, kas, gastrointestinal sistem, prostat ve testis dokularıdır.

Son çalışmalarda manyetik alanların, sinir sistemi, hormonlar ve bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü etkileşimleri değiştirdiği gözlenmiştir.

DNA, RNA ve protein sentezi, hücre bölünmesi, hücre yüzeyine ait özellikler, hücre membranından Ca^{++} , Na^{+} gibi iyon giriş-çıkışı, iyon bağlanması, sinyal iletimi, iyon transportu ve bazı enzimlerin aktivasyonu üzerindeki etkileri incelenmiştir

(Hasan 2009).

EM dalgaların tüm spektrumunun canlılara etkisi olduğu bilinmektedir. Ancak bu etki mekanizmasının spektrumun her bölgesi için aynı olmadığı, farklı etkileşimlerinin bulunduğu da bilinmektedir.

Elektrikli cihazlardan mümkün olduğunca uzak durulmalı. Elektromanyetik etkinin mesafeyle azaldığı unutulmamalı. Fotokopi makinelerinden en az 50 cm uzakta durulmalı. Elektrikli tıraş makinesini mümkünse şarjlı olarak kullanmayı tercih etmeli. Çocuklarda sinir sistemi ve başın gelişimi devam ettiği için, çocuk

ve gençler risk altındadır. Bu nedenle 16 yaşın altındakilerin cep telefonu kullanmamaları, kullanmaları mecburi olması halinde ise günde 10 dakikayı geçmemesi Dünya Sağlık rgt tarafından önerilmektedir.

Saç kurutma makinesinin manyetik alanı yüksektir. Uzun süreli kullanmak yerine aralıklarla kullanılmalıdır. Saç kurutma makinesi yatmadan önce kullanılmamalı. Dinlendirici bir uyku için yatak odasında televizyon ve bilgisayar bulundurmamalı veya bu cihazlar tamamen kapalı konumda tutulmalıdır. Elektrikle alışan radyolu çalar saatler kafatasından mümkün olduğunca uzak tutulmalıdır, mümkünse pille çalışanlar tercih edilmeli. Elektrikli battaniye yatağa girmeden önce kapatılmalıdır. Halojen, floresan gibi ekonomi lambaları, okurken kullanılmamalı. Kullanmadığımız cihazlar kapalı tutulmalıdır ya da fişten çıkarılmalıdır. Cihazlar stand-by konumdayken elektromanyetik kirlilik yaratacaktır. Dizüstü bilgisayarlar, şarjlı kullanıldığında daha düşük elektromanyetik alana sahiptir. Belirli sürelerde, yaşam merkezlerinde elektromanyetik alan düzeyleri ölçülmelidir.

Yatak odasında başucumuzdaki duvarla, komşumuzda bir elektronik aletin bitişik durmamasını sağlamalıyız. Başımız yatak odasında kablo ve prizlere yakın olacak şekilde uyumamalıyız. Çocukların televizyona yakın oturması engellenmelidir. Televizyonların, bilgisayarların arkasındaki elektromanyetik alanlar daha fazladır.

Tıraş makinelerinde elektrik alan 30 V/m iken yüksek gerilim kablosunun altında 800 V/m'ye çıkabilmektedir. Bir kişinin sürekli 2000-3000 V/m arası elektromanyetik (EM) alana maruz kalmasının tehlikeli sonuçlar doğuracağı bilinmekte olup, bu alanda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Araştırmalar; kan kanseri riskinin artmasını, kan tablosunun değişmesini, baş ağrısı ve dönmesini EM ışmaya bağlamaktadır.

Taşıma hatları civarında manyetik alan değerleri 10-40 mikro Tesla(T) (1 T= 1000 Gauss) arasında değişir. Hattan 100 metre uzaklıkta manyetik alan 1 mikro T gibi çok küçük değere düşer.

Küçük bir elektrik motorunun ürettiği mikro T'lik değerle karşılaştırıldığında, bunun hayli düşük bir seviye olduğu görülür.

Endüstriyel çevrelerde oluşan manyetik alanlar taşıma hatlarına göre 10-100 kat daha büyüktür. Son yıllarda yerleşim bölgelerinde manyetik alan artışı ile ilgili olarak kanser olaylarındaki artışın paralellik gösterdiği ve bilhassa çocuklarda lösemi hastalığı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Saç kurutma makinesi, elektrikli matkap, tıraş makinesi, renkli televizyon gibi cihazların 30 cm ötesindeki manyetik alan değeri 0,1-2,5 mT arasında değişir. Elektrik alan değeri ise 250 V/m gibi hayli yüksek mertebeye ulaşır. Cihazlardan uzaklaştıkça bu değerler hayli hızlı düşüş gösterir. Örneğin evlerde bulunan cihazlar, gücüne bağlı olarak, bir metreden sonra çok ufak elektrik ve manyetik değerlerde radyasyon yayarlar.

Tartışma ve Sonuç:

ELF-EMF ye maruz kalma ile oluşabilecek hastalıklar konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar ve sonuçları kesin olarak kabul edilmiştir. Bazı hastalıklar ve etki mekanizmaları konusunda kesin bilgiler oluşmamıştır. Ancak, ELF-MF' nin bazı önemli hastalıklarla ilişkileri konusunda bilgiler kesindir ve bunlarla ilgili bilgi ve tartışmalar aşağıda verilmektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek gerilim hatları ve elektrikli aletlerin (0-300 Hz) kanser riskini artırdığını göstermektedir. 0-300 Hz frekanslı alanlardan iletkenlik özellikleri nedeniyle en çok etkilenen dokular beyin sıvısı ve kan, ikincil derecede etkilenen dokular ise göz, göz sıvısı, tiroit, kas, gastrointestinal sistem, prostat ve testis dokularıdır.

Epifiz ve hipofiz bezlerinin salgıladıkları nöroendokrin hormonları dikkate alınarak yürütülen araştırmalar, ELF bölgesinde elektrik ve/veya manyetik alana maruz kalan bireylerde bireyin sağlığını etkileyecek ona ters yönde katkı getirecek ölçüde bu hormonların değişebildiği göstermiştir.

ELF-EMF ye maruz kalma ile oluşabilecek hastalıklar konusunda birçok çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalar ve sonuçları kesin olarak kabul, bazı hastalıklar ve etki mekanizmaları konusunda kesin bilgiler oluşmamıştır.

Araştırma sonuçları, EMF maruziyetinin insan vücudunda moleküler, hücresel ve doku düzeyinde etkilerin oluşmasına neden olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır.

Kanser:

Bazı epidemiyolojik çalışmaların ELF-EMFlerin çocukluk çağı lösemisiyle ilişkili olduğunu göstermesi üzerine Uluslararası Kanser Ajansı (IARC) 2002de ELF-EMFleri "muhtemel kanserojen" olarak kabul etmiştir. Bu durum bilim insanlarını ELF-EMF maruziyeti ile çocukluk çağı lösemisi arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla daha çok çalışma yapmaya itmiştir.

ELF-EMF hücrede birçok değişiklik meydana getirmesine rağmen, bu değişikliklerin ne gibi sağlık sorunlarına sebep olduğu ve uzun vadede ne gibi sorunlara yol açacağı tam olarak bilinmemektedir (Santini ve diğerleri 2009). Kanserın EMA ile olan kesin bağlantısı konusunda çelişkili bulgular elde edilmektedir fakat bilim insanları ELF-EMFlerin reaktif oksijen tür üretimini (ROT) artırabileceği, onkogenlerin ekspresiyonunu tetikleyebilen veya geliştiren oksidatif strese sebep olabileceği konusunda hemfikirdirler (Poam ve diğerleri 2020; Chatterjee R ve Chatterjee J 2020).

Schüz ve ark. Çalışmalarında, Evdeki manyetik alan maruziyeti (doza bağlı) ile çocukluk çağı lösemileri arasında ilişki olduğu kanıtlamıştır (Schüz 2001). Bazı çalışmalar kan kanserinde de artış olduğunu göstermişlerdir (Tynes ve diğerleri 2003; WHO 2002). Beyin tümörleri ve beyin kanseri konusunda çalışmalar da yüksek gerilim hatları yakınında yaşayan bireylerde bu hastalıkların normal popülasyona göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Klaboe ve diğerleri 2005; Villeneuve 2002).

Yine elektrik sektöründe çalışan bireylerin mesleki EMA maruziyeti ile beyin kanseri arasındaki ilişkiye bakılmış, daha yüksek EMA maruziyeti yaşayan çalışanların beyin kanserinden ölme oranının, düşük maruziyet yaşayanlara göre 2,5 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Savitz ve Loomis 1994). 2009'da yayınlanan bir derlemedeki çalışmaların sonucunda uzun süreli ELF- MA maruziyetin alzheimer hastalığına yol açabileceği, azalan melatonin üretimi dolayısıyla meme kanserini de tetikleyebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (Davanipour ve Sobel 2009).

Melatonin vücutta birçok rol oynar. Biri östrojen seviyelerinin düzenlenmesidir. Melatonin seviyeleri düşük olduğunda östrojen seviyeleri yüksektir ve yüksek östrojen seviyeleri östrojene duyarlı meme kanserini uyarır (Stevens 1987). Bu, örneğin menopoz sonrası kadınlar tarafından alınan endojen östrojen (vücut tarafından üretilen östrojen) ve ekzojen östrojen (östrojen takviyeleri) için doğru gibi görünmektedir.

Melatonin vücutta birkaç döngüye sahiptir. Gece maksimumları ile günlük bir döngüye sahiptir. Kış maksimumları ile mevsimsel bir döngüye sahiptir. Bunların her ikisi de ışığa maruz kalma ile bağlantılı olabilir.

Hayvan çalışmalarında melatonin, meme kanseri ve EMF'lere maruz kalma (görünür ışıpta ve son derece düşük frekanslarda) arasında açık bir bağlantı vardır (Wilson ve diğerleri 1990). İnsanlarda, bağlantı ışık ve melatonin arasındaki ilişki kesin bir şekilde kurulmuştur ve melatonin sentezinin normal günlük döngülerindeki aksamalar insan meme kanseri için bir risk faktörüdür (Stevens 1987).

ELF maruziyetlerinin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. İşyerlerinde kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ELF'nin 10 mG (1.0 mT) ve daha yüksek uzun süreli maruziyetlerde, kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

İnsan meme kanseri hücrelerini inceleyen laboratuvar çalışmaları, 6 mG ile 12 mG (0,6-1,2 mT) arasında ELF maruziyetinin, bu meme kanseri hücrelerinin büyümesi için melatoninin koruyucu etkilerine müdahale edebileceğini göstermiştir. On yıl boyunca, düşük çevresel seviyelerde ELF'ye maruz kaldığında insan meme kanseri hücrelerinin daha hızlı büyüdüğüne dair kanıtlar var. Bunun, ELF maruziyetinin vücuttaki melatonin seviyelerini azaltabileceği düşünülmektedir (Lennart ve Cindy 2008).

Yüksek EMF yoğunluklarında, DNA ile etkileşim, kanser gelişiminde bir başlangıç adımı olan mutasyonla sonuçlanabilecek DNA zincir kırılmalarına yol açabilir. Periferik lenfositlerdeki artan kromozomal değişim kanserle ilişkilidir. 180-420 kV enerji iletim hatları ve trafo merkezlerinde çalışanlarla mesleki maruziyet incelenmiştir. 70 kişi ile yapılan araştırmada (50 deney grubu, 20 kontrol grubu) kromozom hasarları incelenmiş ve mesleki maruziyetin gittikçe artan bir genetik soruna sebebiyet verebileceği bildirilmiştir (Balamuralikrishnan ve diğerleri 2012).

ELF maruziyetlerinin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. İşyerlerinde kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, ELF'nin 10 mG (1.0 mT) ve daha yüksek uzun süreli maruziyetlerde, kadınlarda meme kanseri için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

İnsan meme kanseri hücrelerini inceleyen laboratuvar çalışmaları, 6 mG ile 12 mG (0,6-1,2 mT) arasında ELF maruziyetinin, bu meme kanseri hücrelerinin büyümesi için melatoninin koruyucu etkilerine müdahale edebileceğini göstermiştir. On yıl boyunca, düşük çevresel seviyelerde ELF'ye maruz kaldığında insan meme kanseri hücrelerinin daha hızlı büyüdüğüne dair kanıtlar var. Bunun, ELF maruziyetinin vücuttaki melatonin seviyelerini azaltabileceği düşünülmektedir. (Lennart ve Cindy 2008).

Yüksek EMF yoğunluklarında, DNA ile etkileşim, kanser gelişiminde bir başlangıç adımı olan mutasyonla sonuçlanabilecek

DNA zincir kırılmalarına yol açabilir. Periferik lenfositlerdeki artan kromozomal değişim kanserle ilişkilidir. 180-420 kV enerji iletim hatları ve trafo merkezlerinde çalışanlarla mesleki maruziyet incelenmiştir. 70 kişi ile yapılan araştırmada (50 deney grubu, 20 kontrol grubu) kromozom hasarları incelenmiş ve mesleki maruziyetin gittikçe artan bir genetik soruna sebebiyet verebileceği bildirilmiştir (Balamuralikrishnan ve diğerleri 2012).

Meme kanseri

ELF'nin meme kanseri ile ilişkili olduğuna dair birçok bilimsel araştırma alanından elde edilen kanıtlar vardır. Son yirmi yılda hem erkeklerde hem de kadınlarda meme kanseri ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır, ancak bu ilişki tartışmalıdır. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu, ELF maruziyetlerinin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. İşyerlerinde kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar 10 mG (1.0 mT) ve daha yüksek uzun süreli maruziyetlerde, ELF'nin kadınlar için meme kanseri risk faktörü olduğunu göstermektedir.

İnsan meme kanseri hücrelerini inceleyen laboratuvar çalışmaları, 6 mG ile 12 mG (0,6 ve 1,2 mT) arasında ELF maruziyetinin, bu meme kanseri hücrelerinin büyümesi için melatoninin koruyucu etkilerine müdahale edebileceğini göstermiştir. On yıl boyunca, düşük çevresel seviyelerde ELF'ye maruz kaldığında insan meme kanseri hücrelerinin daha hızlı büyüdüğüne dair kanıtlar var. Bunun, ELF maruziyetinin vücuttaki melatonin seviyelerini azaltabileceği düşünülmektedir.

Meme kanseri tümörleri olan hayvanlar üzerinde yapılan laboratuvar çalışmaları, ELF ve kimyasal bir tümör promotörüne aynı anda maruz kaldıklarında daha fazla tümöre ve daha büyük tümörlere sahip oldukları gösterilmiştir. Birlikte ele alınan bu çalışmalar, ELF'nin meme kanseri için olası bir risk faktörü olduğunu ve ELF önem düzeylerinin birçok insanın evde ve işte maruz kaldığından daha yüksek olmadığını göstermektedir. Makul

bir risk şüphesi mevcuttur ve yeni ELF limitlerinin önerilmesi ve önleyici faaliyeti garanti etmek için yeterli kanıttır.

Kadınlarda meme kanseri gelişimi için yaşam boyu çok yüksek riskler ve önlemenin kritik önemi göz önüne alındığında, ELF'nin yüksek olduğu ortamlarda uzun süre kalan tüm insanlar için ELF maruziyetleri azaltılmalıdır. ELF maruziyetini azaltmak, meme kanseri olan kişiler için özellikle önemli olacaktır. İyileşme ortamı, ELF alanlarında 2 mG veya 3 mG'nin (0,2 veya 0,3 mT) üzerinde olan, başka bir kötü huylu hastalığı olan denekler, çocukluk çağı lösemi hastaları için gösterildiği gibi daha kötü sağkalım oranlarına ilişkin kanıtlar göz önüne alındığında, düşük ELF seviyelerine sahip olmalıdır.

ELF maruziyeti, melatoninin etkinliğinin azaltılmasına ek olarak, tamoksifenin etkinliğini de azaltabileceğinden, özellikle kanser karşıtı tedavileri sırasında tamoksifen alan kişiler için meme kanseri için daha yüksek risk altında olabilecek kişilere aynı düşük maruz kalma seviyelerinde önleyici faaliyet de garanti edilir. Hali hazırda sahip olduğumuz ve meme kanseri ile ELF'ye maruz kalma arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli kanıtları görmezden gelmek için hiçbir mazeret yoktur; Bu hastalığın neden olduğu muazzam maliyetler ve toplumsal ve kişisel yükler düşünüldüğünde, kesin kanıt beklemek savunulamaz (Havas 2000).

Yetişkinlerde kanser

Yetişkinler için EMF'ye maruz kalma ile lösemi, beyin tümörleri ve meme kanseri arasındaki bağlantı da bir bütün olarak bakıldığında inandırıcıdır. İki tür lösemi görünüyor, akut miyeloid lösemi (AML) ve kronik lenfositik lösemi (CLL). Çocukluk kanserlerinde olduğu gibi, bir doz/yanıt ilişkisine dair bazı kanıtlar vardır, ancak mesleki bir ortamda dozu ölçmek çok zordur ve tahminler sadece top-park rakamları sağlayabilir. Bu nedenle, mevcut bilgilere dayanarak, eğer gerçekten varsa, bir eşik değeri sağlamak zordur.

Kanserler arasında OR değeri en yüksek olan erkekte meme kanseridir. Birçok çalışma, erkekler için 4'ün üzerinde bir görel risk (RR) gösterirken, kadınlar için en yüksek değer 2'dir. Bu kanser türü erkekler arasında nadirdir ve bir veya iki vakanın varlığı muhtemelen yüksek bir risk tahmini ile sonuçlanacaktır. 5.000 kadar kadın memeden öldüğü için, kadınlar için 2'lik daha düşük OR değeri hafife alınmamalıdır.

Kanada'da her yıl kanser ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 44.000 kadar kişi ölüyor (WHO 1998).

Kanserle ilgili başka bir endişe, ebeveyn maruziyeti ve doğum öncesi elektromanyetik alanlara maruz kalma ve ardından yavrularda tümör gelişimidir. Bir kez daha, bağıl riskin (RR) veya standardize edilmiş insidans oranının (SIR) yükseldiğine dair bazı kanıtlar vardır, ancak bu çalışmalar için örneklem büyüklüğü düşüktür ve %95 güven aralığı geniştir. Yedi çalışmadan sadece ikisi, EMF'ye maruz kalan ebeveynlerin yavrularında merkezi sinir sistemi tümörleri için önemli ölçüde yüksek bir görel risk bildirmiştir. Bu konu Üreme bölümünde daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır (Havas 2000).

Diabet Etkisi: Diabetes Mellitus global olarak artmaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre, 1985 te total diabet popülasyonu 30 milyondur (nüfusun %0.6 sı), bu 2000 yılında 171 milyona çıktı (nüfusun %2.8 I) ve 2030 yılında 366 milyona çıkması beklenmektedir (nüfusun % 4.5). Sınırlı egzersiz ve kötü beslenme bu artışı tetiklemektedir (Wild ve diğerleri 2004; Bureau 2005). Yetersiz insuline bağlı Tip I Diabet, üretilen insulini etkin olarak kullanamayan Tip II Diabet ve elektro-magnetik alanlara maruz kalma ile indüklenen veya şiddetlenen Tip III Diabet (Brittle Diabet) hasta popülasyonu artmaktadır. Çevresel elektromagnetik kirlilik ile diyabetik hastalarda glukoz regülasyonunun ilişkisi konusundaki mevcut veriler birkaç olgu bildirimine dayanmaktadır (Havas 2008). Bu verilere göre Çevresel elektromagnetik kirlilik ve bu ortam, kan glukoz düzeyini arttırmaktadır, ancak bazı olgularda ise değiştirmemektedir. Geniş hasta serilerine dayandırılmış olmasada,

glukoz regülasyonu elektriksel ortamdan etkilenen bu diabetes mellitus (DM) olguları Tip 3 DM olarak tanımlanmıştır. Çevresel elektromagnetik kirlilik ortamlarına maruz kalanlarda diyabet insidansı yüksek bulunmuştur. İnsülinoma hücre kültüründe yüksek elektrik ortamında insülin sekresyonunun %30 oranında azaldığı ve hepatosit kültürlerinde ise insülinin yapısında bozulma ve reseptörüne bağlanmasında ise azalma olduğu gösterilmiştir (Li ve diğerleri 2005; Sakurai ve diğerleri 2005).

5 Tesla Statik magnetik alanın farelerde kan glikoz düzeyini yükselttiği gösterildi (Tsuji ve diğerleri 1996). Chater Sihem ve arkadaşları 128 mT magnetik alana 10 gün süreyle günde bir saat maruz kalan dişi ratlarda, kan glukoz düzeyinin indüklendiğini gözlediler (Chater ve diğerleri 2006). Tüm bu veriler çevresel elektromagnetik kirlilik ve bu ortamın glukoz metabolizmasını etkileyebileceğini, dolayısı ile diyabetik hastalarda regülasyonu bozabileceği gibi, Tip 2 DM tanısında standart hale gelmiş olan oral glukoz tolerans testinin (OGTT) de yorumlanmasını etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak tüm bu veriler ya in-vitro çalışmalara ya da olgu gözlemlerine dayanmaktadır.

Magnetik alana maruz kalan sıçanların kan şekeri ve insulin miktarı arttığı belirtilmektedir (Meo ve Rubaan 2013). Tavşandan izole edilen Langenhans adacıklarında yapılan bir çalışmada ise 18 saat düşük frekanslı magnetik alana maruz kalan hüclerde endoplazmik retikulumun kalsiyum içeriği ve kalsiyum salınımının azalması sonucunda insulin salınımının azaldığı belirtilmektedir (Shekoohi ve diğerleri 2016).

Çevresel elektromagnetik kirlilik ile diyabetik hastalarda glukoz regülasyonunun ilişkisi konusundaki mevcut veriler birkaç olgu bildirimine dayanmaktadır (Havas 2008). Bu verilere göre Çevresel elektromagnetik kirlilik ve bu ortam, kan glukoz düzeyini arttırmaktadır, ancak bazı olgularda ise değiştirmemektedir. Geniş hasta serilerine dayandırılmış olmasada, glukoz regülasyonu elektriksel ortamdan etkilenen bu diabetes mellitus (DM) olguları Tip 3 DM olarak tanımlanmıştır. Çevresel elektromagnetik kirlilik

ortamlarına maruz kalanlarda diyabet insidansı yüksek bulunmuştur. İnsülinoma hücre kültüründe yüksek elektrik ortamında insülin sekresyonunun %30 oranında azaldığı ve hepatosit kültürlerinde ise insülinin yapısında bozulma ve reseptörüne bağlanmasında ise azalma olduğu gösterilmiştir (Plante 2011).Çevresel elektromagnetik kirlilik ortamlarına maruz kalanlarda diyabet insidansı yüksek bulunmuştur. İnsülinoma hücre kültüründe yüksek elektrik ortamında insülin sekresyonunun %30 oranında azaldığı ve hepatosit kültürlerinde ise insülinin yapısında bozulma ve reseptörüne bağlanmasında ise azalma olduğu gösterilmiştir. 5 Tesla Statik magnetik alanın farelerde kan glikoz düzeyini yükselttiği gösterildi. Chater Sihem ve arkadaşları 128 militesla(mT) magnetik alana 10 gün süreyle günde bir saat maruz kalan dişi ratlarda, kan glukoz düzeyinin indüklendiğini gözlediler (Chater ve diğerleri 2006).

Serum fetuin-A (alfa-2 heremans schmid glikoproteini, AHSB olarak da adlandırılır), yalnızca insandaki hepatositlerden salgılanan çok işlevli bir glikoproteindir. Son zamanlarda, epidemiyolojik çalışmalar, serum fetuin-A'nın insülin direnci ve metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Sert ve diğerleri 2022).

Kardiyak Etkiler: Manyetik alan-biyolojik sistem etkileşimi konusunda yukarıdaki temel etkileşim mekanizmaları kabul edilmektedir. Bu mekanizmalara göre, belirli düzeydeki manyetik alanlar hakkında bilinenler sınırlıdır, kardiyak dokuda iyon hareketlerini etkileyerek, kardiyak kasılma ve kardiyak ritim bozukluklarına neden olabilmektedir(Hasan 2009).

Bu alanların hücre zarı yüzeyinde biyokimyasal mekanizmaları değiştirerek, etkileşimin hücre zarı ve Ca^{++} gibi iyon transportuna etkileri, hücre zarında ve hücre içi sinyal iletiminde etkileri olduğu gösterilmiştir (Hasan 2009).

160-250 kVA yüksek gerilim trafolarının yakınında bulunan beş okulda EMA nın öğrenciler üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Öğrencilerin timpanik sıcaklığı, arteriyel kan basıncı (sistolik-

diastolik), kalp atım oranı ve kan oksijen yoğunluğu incelenmiştir. 9-18 yaş aralığında 73 kız, 69 erkek öğrenci ile yapılan çalışmanın sonucuna göre timpanik sıcaklık, arteriyel kan basıncı (sistolik-diastolik) ve kalp atım oranında artış gözlemlenirken, kan oksijen yoğunluğunda azalma meydana geldiği ispatlanmıştır (Al-Faqeeh 2013).

Hamilelerin EMFye maruziyeti sonucunda fetal sıcaklık, kalp hızı değişkenliği ve bebek antropometrik ölçümlerindeki değişimlerle ilişkilendirilmektedir. Ayrıca yetişkinlerde termal, kardiyovasküler ve hormonal değişiklikler ile EMAlara maruziyetin bağlantılı olduğu ispatlanmıştır (Verme 2021; Reedijk 2022; Ghazanfarpour 2021; Al-Jarrah ve Rababa 2000).

EMA lara maruz kalan hücrelerdeki iyonlara kuvvet uygulanır, kuvvetin belli bir seviyeyi aşması durumunda voltaj bağımlı iyon kanallarına yanlış sinyal gönderilebilmekte veya Ca^{+2} gibi mekanik bağımlı iyon kanallarının açılıp kapanması tetiklenebilmektedir. Bu durum membranın elektrokimyasal dengesini bozabilmektedir aynı zamanda kardiyak ritmi de bozabilmektedir. (WHO 2007; Bailey ve diğerleri 2019; Balcavage ve diğerleri 1996; Kinouchi ve diğerleri 1996; Sullivan ve diğerleri 1997; Panagopoulos 2000).

Uygulanan statik MA lar manyetohidrodinamik kuvvete neden olabilmektedir. Bu kuvvet kan akış potansiyellerini etkileyerek yavaşlatabilmektedir. Özellikle çapı büyük damarlardan geçen kan miktarının fazla olmasından dolayı daha fazla yüklü parçacık geçmektedir. Bu sebeple bu gibi damarlarda MAların etkileri daha fazla gözlenebilmektedir. 10 T ve 15 T statik MAlara maruziyet sonucunda kan akışında sırayla %5 ve %10 azalma olduğu ispatlanmıştır (Kinouchi 1996). Yine ratların 8T statik MAlara maruziyeti gözlenmiş ve deri kan akışında azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Ichioka 2000).

Belli bir bölgede, hastane kayıtlarına bakılmış ve en çok şikayet edilen problemler tespit edilmiştir. Daha sonra bu problemler ile 9-23 kat arasında değişen yapıların elektrik besleme kablolarının yoğun olarak geçtiği yerlerle bağlantısı incelenmiştir. Şikayetler ve

elektrik kabloların yerleştirildiği yerlere yakın yaşayan bireyler arasındaki ilişkiye bakıldığında bazı kalp problemleri ($P = 0.056$) ile depresif hastalıklardan ($P = 0.030$) yakınan bireylerin, elektrik besleme kablolarının yoğun olarak yerleştirildiği yerlere daha yakın oturdukları tespit edilmiştir (Perry ve pearl 1988).

ELF-EMF hücrenin biyoelektriksel özelliklerini etkileyip işlev bozukluğuna sebep olabilme ihtimalini barındırmaktadır. 2021de yayınlanan bir derleme ELF-EMF ve olası zararlı etkilerini anlayabilmek için Aralık 2009- Aralık 2019 yılları arasındaki 20 çalışmayı sistematik olarak incelemiş ve maruziyetin depresyon, anksiyete, çoklu karsinom riskinde artış, alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), uyku sorunları gibi sorunlara sebebiyet verebileceği belirtilmiştir (Kurokawa ve diğerleri 2003).

Sinir sistemi ve beyin fonksiyonundaki değişiklikler:

Elektromanyetik alanlara maruz kalma, Alzheimer hastalığı, motor nöron hastalığı ve Parkinson hastalığı ile bağlantılı olarak incelenmiştir. Yüksek düzeyde amiloid betanın Alzheimer hastalığı için bir risk faktörü olduğuna ve ELF'ye maruz kalmanın beyinde bu maddeyi artırabileceğine dair kanıtlar vardır. Melatoninin beyin Alzheimer hastalığına yol açan hasara karşı koruyabileceğine dair önemli kanıtlar ve ayrıca ELF'ye maruz kalmanın melatonin düzeylerini azaltabileceğine dair güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle, Alzheimer hastalığının (melatonin) gelişmesine karşı vücudun ana korumalarından birinin, insanlar ELF'ye maruz kaldıklarında vücut için daha az mevcut olduğu varsayılmaktadır. ELF alanlarına uzun süre maruz kalmak nöronlardaki kalsiyum (Ca^{2+}) seviyelerini değiştirebilir ve oksidatif stresi indükleyebilir. Epileptik bozuklukları olan insanların RF maruziyetine daha duyarlı olabileceği endişesi de ortaya çıkmıştır.

Sinir sistemleri geç ergenliğe kadar gelişmeye devam eden çocuklara uzun süre maruz kalmanın sonucu şu anda bilinmemektedir, ancak çok düşük seviyelerde maruz kalmalarla (kamu güvenliği standartlarının çok altında) biyolojik etkileri ve

olumsuz sağlık etkilerini bildiren guvenilir, yayınlanmış çalışmalar vardır. . Gençlerin hem ELF hem de RF'ye yıllarca maruz kalması durumunda, bunun yetişkin sağlığı ve toplumdaki işleyişi üzerinde ciddi etkileri olabilir.

Duşunme, yargılama, hafıza, öğrenme ve davranış üzerindeki kontrol kapasitesinde azalmaya neden olur.

Belleğin ğrenmede büyük bir rolü vardır. Bu nedenle ELF-EMF maruziyetinin bellek üzerindeki etkisini araştırmak üzere demografik özellikleri istatistiksel olarak farklı olmayan 4 ilkokulda araştırma yapılmıştır. 10-12 yaşındaki erkek öğrencilerin bulunduğu bu okullardan 2 si deney, 2si kontrol amaçlı seçilmiştir. Deney ğrencilerinin bulunduğu okulların 63.230 kV elektrik güç hatlarına 30-50 m uzaklıkta, kontrol amaçlı seçilen okulların ise 610-1390 m uzaklıkta olduğu belirtilmiştir. Tüm ğrencilere WISC-IV testi (Wechsler ocuklar için Zeka leği) uygulanmıştır. Yapılan istatistiksel hesaplamalar sonucunda kontrol grubunun deney grubuna oranla daha iyi bir çalışma belleğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Okullardaki MA değerleri belirtilen standart değerlerin altında olmasına rağmen (deney okullarında 0.245 μ T, kontrol okullarında 0.164 μ T) ELF-EMF maruziyetinin çocukların belleği üzerinde negatif bir etki oluşturabileceği bildirilmiştir (Ghadamgahi 2016).

Psikolojik Etkiler: Trafo istasyonunda (132 kV, 230 kV, 400kV) alışanların uyku kalitesi ile EMA arasındaki ilişki araştırılmıştır. Deney grubu, yaşları 24-57 arasında değişen 67 çalışandan, kontrol grubu yaşları 24-50 arasında değişen 110 çalışandan oluşan bu çalışmada uykuya dalma süreleri deney grubunda önemli derecede yüksek bulunmasına rağmen, uyku kalitesi için anlamlı bir fark görülememiştir (Barsam ve diğerleri 2017). 2017deki başka bir çalışma sağlıklı genç bireylerin baş bölgesine 3 dk boyunca 200 mikroTesla radyasyon uygulanması sonucunda uyku sresinde herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (Ayoobi ve diğerleri 2017) ve önceki çalışmayı destekler niteliktedir.

2019'da yayınlanan bir makalede, 132 enerji santral çalışanı ve 143 normal çalışanı kapsayan başka bir çalışmada ise uygulanan psikolojik testler sonucunda ELF-EMF lere kronik maruz kalmanın uyku kalitesini önemli ölçüde düşürdüğünü belirtmiş, maruz kalan işçilerin (maksimum maruziyet sınırı yaklaşık 100 mikroTesla) stres, depresyon ve kaygı bulgularının ELF-EMF ile anlamlı bir ilişkiye sahip olduğunu bildirmiştir (Bagheri ve diğerleri 2019). 2017 ve 2019'daki çalışmalara bakıldığında maruziyet süreleri, maruziyet büyüklükleri (değerler iki çalışma için de limit değerlerin altında) ve yaş ortalamaları farklılığı sebebiyle uyku kalitesi açısından farklı iki sonuca varıldığı sonucuna ulaşabilmekteyiz.

Belli bir bölgede, hastane kayıtlarına bakılmış ve en çok şikayet edilen problemler tespit edilmiştir. Daha sonra bu problemler ile 9-23 kat arasında değişen yapıların elektrik besleme kablolarının yoğun olarak geçtiği yerlerle bağlantısı incelenmiştir. Şikayetler ve elektrik kabloların yerleştirildiği yerlere yakın yaşayan bireyler arasındaki ilişkiye bakıldığında bazı kalp problemleri ($P = 0.056$) ile depresif hastalıklardan ($P = 0.030$) yakınan bireylerin, elektrik besleme kablolarının yoğun olarak yerleştirildiği yerlere daha yakın oturdukları tespit edilmiştir.

ELF-EMF hücrenin biyoelektriksel özelliklerini etkileyip işlev bozukluğuna sebep olabilme ihtimalini barındırmaktadır. 2021'de yayınlanan bir derleme ELF-EMF ve olası zararlı etkilerini anlayabilmek için Aralık 2009- Aralık 2019 yılları arasındaki 20 çalışmayı sistematik olarak incelemiş ve maruziyetin depresyon, anksiyete, çoklu karsinom riskinde artış, alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), uyku sorunları gibi sorunlara sebebiyet verebileceği belirtilmiştir (Kurokawa ve diğerleri 2003).

400 kV trafo merkezinde çalışan 103 kişi ile depresyon, anksiyete, fobi, paranoya, psikoz gibi ruhsal problemlerin ELF-EMF ilişkisi incelenmeye alınmıştır. Kontrol grubunun elektrik iletim hatlarından uzak yerlerde ikamet ettikleri ve herhangi bir mesleki maruziyet yaşamamış bireylerden oluştuğu belirtilmiştir. Alanda ölçülen en yüksek manyetik alan değeri $3,78 \mu T$ olmasına rağmen

ELF-EMF maruziyeti ile psikolojik semptomlarının arasında anlamlı bir ilişki ($P<0.05$) olduğu belirtilmiştir (Yousefi ve Nasiri 2006).

İngiltere'de 598 intihar vakaları incelenmiş ve intihar edenlerin ikamet ettikleri yerler ile ölçülen manyetik alan gücü arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiştir (Perry ve diğerleri 1981).

Genetik Etkiler:

Mevcut mevcut literatüre dayanarak, EMF maruziyetinin, ICNIRP tarafından önerilen değerlerden daha düşük yoğunluklarda bile, belirli hücre tiplerinde gen ve/veya protein ekspresyonunu değiştirebileceği sonucuna varmak haklıdır. Bununla birlikte, proteomik ve transkriptomiklerden yapılan erken çalışmalara dayalı olarak değiştirilen genlerin/proteinlerin çoğunun biyolojik sonuçları hala belirsizdir ve daha fazla araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle, gen ve protein ekspresyon verilerine dayalı olarak EMF'nin sağlık üzerindeki etkisini değerlendirmenin zamanı henüz gelmedi. IEEE ve WHO veri tabanları, ELF çalışmalarının çoğunu içermez; RF çalışmalarının çoğunu içerirler.

Şu anda, proteomik ve transkriptomiklerin durumu emekleme aşamasındadır, bazıları olumlu, bazıları olumsuz sonuçlar bildiren sadece birkaç düzine çalışma ile EMF araştırma topluluğu, olumsuz raporlara olumlu olanlar kadar dikkat etmelidir.

EMF'nin herhangi bir etkisi, biyolojik bir varlık tarafından emilen enerjiye ve enerjinin uzay ve zamanda nasıl iletildiğine bağlı olmalıdır. Sıklık, yoğunluk, maruz kalma süresi ve maruz kalma bölümlerinin sayısı yanıtı etkileyebilir ve bu faktörler farklı etkiler üretmek için birbirleriyle etkileşime girebilir. Bazı çalışmaların etkileri açıklayabilecek yöntemler önemlidir, bazıları açık ve tekrarlanabilir etkiler rapor ederken (a) hangi DNA testinin kullanıldığını, (b) deneyin maruz kalma parametrelerini ve (c) hangi hücre dizilerini içerdiği önemlidir.

EMF çalışmalarının çoğunda DNA hasarını belirlemek için "kuyruklu yıldız tahlili" kullanılmıştır. Testin farklı versiyonları geliştirilmiştir. Bu versiyonlar farklı algılama hassasiyetlerine sahiptir ve DNA iplik kopmalarının farklı yönlerini ölçmek için kullanılabilir. Testin farklı versiyonlarını kullanan deneylerden elde edilen verilerin karşılaştırılması yanıltıcı olabilir ve bazı DNA kuyruklu yıldız analizleri DNA hasarını tespit etmede diğer analizlere göre çok daha hassas olduğundan, farklı çalışma sonuçlarını açıklayabilir.

Sinyal iletimine etkileri

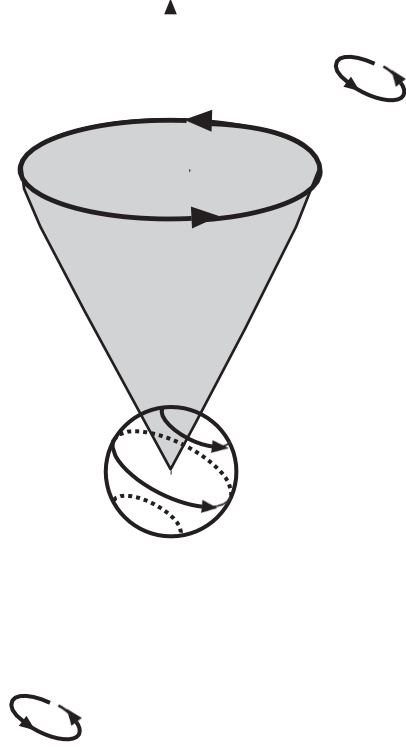
Genel olarak, MF'nin hücre biyolojisi üzerindeki çeşitli etkileri hakkında, tüm olası etkileri gösteren mükemmel incelemeler vardır (Adey 1992a; Barnes ve Greenebaum 2007; Markow 2007).

Biyolojik sistemler ile EMF etkileşiminin kısa tarihinde (Barnes ve Greenebaum 2007) ilk açıklamalar hücre zarının iyon kanallarının yakınındaki iyonlara odaklanmıştır. Burada araştırmacılar, EMF algılama için en büyük sorunun, iyonların 3 yöndeki termal stokastik (Brownian) moleküler hareketinin rastgele hareketi olduğunu fark ettiler (Boltzmann " sınır " yukarıda tartışıldı). Bir EMF alanı tarafından uygulanan bir kuvvet, bu etki ile son olarak bir iyon kanalı tetiklenene kadar bu 3 boyutlu vektörleri değiştirmelidir.

Bununla birlikte, vücuttaki iyonlar serbest bir boşlukta değildir, bu nedenle bu problemlere " katı hal fiziği " yaklaşımını uygulamak önemsiz değildir. On, " bağlı su " durumunu ve iyonların her yerde bulunan proteinlere veya diğer makromoleküllere (ayrıca glikoproteinler ve lipitler dahil) bağlanmasını akılda tutmalıdır.

Hücre zarı genellikle MF sinyalleri için ana hedef olarak kabul edilir ve çoğu sonuç, iyon veya ligand bağlanma oranı üzerinde bir MF etkisine işaret eder, örneğin, genellikle kalsiyum / kalmodulin içeren sinyalleme kademelerinin bir modülatörü olarak hareket eden bir reseptör sahası bağımlı süreçler, cAMP ve büyüme faktörleri (Pilla 2003). Çoğu durumda manyetik etki Ca^{2+} iyonlarına atfedilir.

Makromoleküllerin moleküler yarıklarına bağlanan iyonların biyokimyasal reaktivitesi, hareketin uzamsal yönelimindeki değişiklikler veya Larmor presesyon frekanslarını değiştirerek SMF'den etkilenebilir. MT aralığındaki alanlar için, bağlı ömür 1 ms'den yeterince uzun olmalıdır (Muehsam ve Pilla 1996).



Şekil 2. Larmor devinimi: yüklü bir parçacığın (küre) ekseninin (kalın koyu gri çizgi) presesyon hareketi (ok uçlu kalın daire). Devingen dairenin eksenini (küçük ok) etrafındaki bir sirkülasyon, Larmor frekansını belirler.

Biyolojik sistemler için, Larmor presesyon modeli, bir bağlanma sahası veya moleküler yarık içine bağlanan yüklü partiküllerin Larmor frekansındaki presesyon hareketinin, bağlanma kinetiğini etkilemek için uygulanan MF tarafından modüle

edilebileceğini varsayar. Bu tutarlılık, bağlanma yerindeki dielektrik sabitinin dalgalanmalarını modüle eder ve bununla bağlanma durumunu modüle eder. 0.1–1 mT aralığında bir eşik, bu model tarafından, 0.5–1 sn'lik sınır süreleriyle, termal gürültünün varlığında tahmin edilir (Markow 2007). Bu sistemin cazibesi, sisteme önemli bir enerji girişi veya açısal momentum gerekmemesidir (Edmonds 1993). Tutarlılık termal dalgalanmaya getirilir ve bu nedenle, Larmor presesyonu sulu çözeltilerin fizikokimyasal özellikleri üzerindeki zayıf manyetik alan etkileri için bir transdüksiyon mekanizması olabilir ve bu da biyolojik tepkileri modüle edebilir (Edmonds 1993; Pilla ve diğerleri 1999). Ayrıca, Larmor presesyonu, sistemin termal gürültü varlığında MF ortamının oldukça hassas bir detektörü olmasını sağlar (Pilla ve diğerleri 1999). Markov – Pilla grubu tarafından yapılan birçok çalışma, Ca^{2+} – Calmodulin bağımlı miyozin hafif zincir kinaz ve protein kinaz C'ye bağlı süreçlerin iki katına kadar hızlandığını göstermektedir (Shuvalova ve diğerleri 1991; Markov ve diğerleri 1992; Markov ve diğerleri 1993; Markov ve diğerleri 1994; Pilla ve Markov 1994; Markov ve Pilla 1994b; Engstrom ve diğerleri 2002; Liboff ve diğerleri 2003; Pilla 2007). Ayrıca Calmodulin'e Ca^{2+} bağlanma oranı 2 G SMF'de iki kat artmıştır (Markov ve Pilla 1994b;).

Su moleküllerinin Larmor presesyonu, sulu çözeltilerin fizikokimyasal özelliklerini değiştirerek tüm sulu etkileşimler üzerindeki zayıf MF etkileri için genelleştirilmiş bir transdüksiyon mekanizması olabilir ve bu da biyolojik tepkileri modüle edebilir (Markov 2007).

Sulu çözeltilerin fizikokimyasal özellikleri üzerindeki MF etkileri

Birçok makale, sulu çözeltilerin fizikokimyasal özelliklerinde EMF'nin neden olduğu değişiklikleri açıklar; farklı tuz çözeltileri (Libof 2003) ve diamanyetik inorganik tuzların kristal büyüme oranları (Berton ve diğerleri 1993). Bu etkiler, uygulanan EMF çıkarıldıktan sonra genellikle birkaç güne kadar devam eder.

Suyun manyetik ön işleminin, kedi-balık hepatositlerinde hücre yoğunluğunu, boyutunu ve çekirdek çapını değiştirdiği bildirilmiştir (Lundager 199591), bu da sulu çözeltideki fizikokimyasal değişikliklerin bazı EMF biyolojik etkilerine aracılık edebileceğini düşündürmektedir (Markov 2007). Ayrıca, ısı eşanjörlerinde ve su borularında kireçlenmeyi önlemek için yaygın olarak mıknatıslar kullanılır (Garg ve Yusuf 1995; Busch ve diğerleri 1986). Bu fenomenin nedeni hala belirsizdir. Pilla (74), " Larmor presesyon hipotezi, suyun arayüzlerde veya Larmor presesyon frekansı dönemiyle karşılaştırılabilir yaşam sürelerine sahip kümelerde, pT aralığı (çevresel) alanlar için bir saniye ve bir mT aralığı (terapötik) alanlar için milisaniye ",Moleküler yarıklarda su molekülleri söz konusu olduğunda yeterince uzun ömürler mevcut olabilir (Busch ve diğerleri 1986; Conway 1981), ancak yeterince kararlı yapıların çözücü-çöktürme etkileşimlerine mi yoksa su kütlesine mi katıldığı henüz net değil (Otting 1988).

Genel olarak su, diyamanyetiktir. MF'nin (0.2 T), monomer su moleküllerinin sayısını arttırdığı gösterilmiştir (Smith 1999), ancak, şaşırtıcı bir şekilde, aynı zamanda aynı anda tetrahedraliteyi de arttırırlar. Manyetik tedavi ayrıca klatrat oluşumunu ve hidrojen bağ kuvvetini artırabilir (Zhou ve diğerleri 2000). MF'nin hidrojen bağı üzerindeki etkisi, H₂O'nun erime noktasındaki artış (6 T'de 5,6 mK) ve metilselülozda sol-jel geçişinin (0,3 T'de) 3 1C düşürülmesi (Hosada ve diğerleri 2004), manyetik alan içindeki su moleküllerinin van der Waals bağının zayıfladığını gösterir. Bu etkilerin, suyun kuantum elektrodinamik özelliklerine dayanması muhtemeldir, ancak bunlar hala çok az çalışılmıştır. Del Giudice ve diğerleri. (Wang ve diğerleri 2007), kuantum tutarlılığı sağlayan bölgelere sahip iki fazlı bir su durumunu ve böylece çevreleyen termodinamik dengeye karşı bir ayırıştırma faktörü önermektedir (Del Giudice ve Yves 2002).

EMF, suda ve insan deneklerinde ölçülen suya özgü tutarlı salınımlarla zayıf bir şekilde eşleşmelidir (Del Giudice ve Yves 2002). Bu salınımlar, aynı zamanda manyetik vektör potansiyelini kullanarak kuantum durumlarını tanımlayan dalga denklemleriyle

tanımlanır (Pazur ve diğ erleri 2006; Smith ve diğ erleri 2004). Ancak Őimdi geri d  n p, orta yoğ unluklu SMF'nin biyolojik sistemler üzerindeki eylemine daha fazla bakmal y z.

Hücreler  zerindeki MF etkileri

Biyolojik sistemler üzerinde orta yoğ unluklu SMF'nin özel bir etki mekanizması Rosen (Cardella ve diğ erleri 2001) tarafından açıklanmıŐtır. Bu mekanizma, membran fosfolipidlerinin diamanyetik anizotropik özelliklerine dayanmaktadır. Orta düzeyde SMF'ye maruz kalma sırasında bu moleküllerin yeniden oryantasyonunun gömülü iyon kanallar n  deforme ettiğ i ve böylece aktivasyon kinetiklerini değ Őtirdiğ i  ne sürülmüştür. Kanal inaktivasyonunun bu alanlardan etkilenmesi beklenmemektedir çünkü bu mekanizma kanalın zar  i kısm  içinde yer almamaktadır. Kalsiyum kanallar n n yama-kelepçe çalışmaları, bu hipotez için destek sağlayan n yanı sıra, membran termotropik faz geçiŐi temelinde anlaŐ lılabilir bir sıcaklık bağımlılığı ortaya koymuştur. Ek  alıŐmalar, sodyum kanallar n n benzer Şekilde SMF'den daha az oranda da olsa etkilendiğ ini göstermiştir. Bu bulgular, biyolojik zarlar üzerindeki orta düzeyli SMF etkilerinin genel bir fenomeni temsil ettiğ i görüŐünü desteklemektedir; bazı kanallar, diğ erlerinden zar deformasyonuna daha duyarlıdır. MF etkileri ile ilgili  oğ  çalışma, tedavi için m knat s kullanmanın uzun geçmiŐine dayanmaktadır. Elektromanyetik alanların modern ve daha ciddi tıbbi uygulamaları, spesifik moleküler mekanizmalar tam olarak anlaŐ lmam Ő olsa da, kemik kır klar n n birleŐimsizliklerini iyileŐtirmek ve osteoporoz ve osteoartrit gibi bazı kemikle ilgili hastalıkları tedavi etmektir. MF, genel olarak, kas-iskelet sistemindeki terapötik olarak dirençli problemlere baŐarıyla uygulanmıştır (Pilla 2003). Öte yandan, "manyetik battaniyelerin" ve diğ er manyetik cihazların kullanımı, bu tür bir terapiye kötü bir  n kazandırdı ve doğ a bilimlerine dayalı tıpta çok az kabul gördü. Bununla birlikte, Markov ve Ayrapetyan (Rosen 2003) gibi: "Artık, Şaşırtıcı derecede düşük seviyelerde ekzojen MF'nin çok çeşitli biyolojik sistemler üzerinde derin bir etkiye sahip olabileceğ ini

gösteren deneysel ve klinik veriler var (Markov ve Ayrapetyan 2006)".

Ayrıca, MF ve EMF'nin nosisepsiyon (Todorov 1982) ve farmakodinamikler (Del Seppia ve diğerleri 2007; Whissel ve persinger 2007a) üzerindeki etkileri hakkında çok sayıda inceleme bulunmaktadır.

SMF'nin hücre büyümesi üzerindeki etkilerinin raporları mevcuttur. Bununla birlikte, MF büyüklüğüne bağlı olarak farklı etkiler kaydedilmiştir. İnsan lenfosit büyümesinin inhibisyonu (4-6.3 T) (Norimura ve ark 1993; Balyasnikova ve ark 1994) 140 mT'de memeli hücre büyümesinin uyarılmasını gözlemledi. DNA sentezinin hem uyarılması hem de inhibisyonu 610 mT'de p broblastlarda görülmüştür (Balyasnikova ve diğerleri 1994). Aldinucci ve diğerleri (2003) 4.3 T'de insan lösemi hücrelerinin proliferasyonunun azaldığını, ancak normal lenfositler üzerinde hiçbir etki olmadığını bildirdi. (Stolfa ve diğerleri 2007) SMF (0.6 T) altında ortamda kültürlenmiş insan kondrositlerinin önemli ölçüde artmış canlılığını (MTT testi) bulmuştur.

SMF'nin hücresel etkilerinin 2004 yılında gözden geçirilmesinde Miyakoshi (112) şu varsayıma varmıştır: "Çalışmalar, statik bir manyetik alanın tek başına, normal kültür altında hücre büyümesinin ve hayatta kalmanın temel özellikleri üzerinde ölümcül bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. manyetik yoğunluktan bağımsız olarak koşullar. Çalışmaların tümü olmasa da çoğu, statik bir manyetik alanın hücre büyüme hızındaki [veya] hücre döngüsü dağılımındaki değişiklikler üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını ileri sürmüştür. Birçok çalışma, hücre kültüründe oryantasyon fenomenini indükleyebilecek güçlü bir manyetik alan bulmuştur. "

MF'nin kan akışı üzerindeki etkileri

SMF (8 T'ye kadar), farelerde kutanöz kan akışında ve sıcaklıkta değişikliklere neden olabilir. Maruz kaldıktan sonra, mikro dolaşım kan akışı başlangıçta yaklaşık 5 dakika arttı, ardından

kademeli bir düşüş ve kontrol değerine dönüş geldi (Stolfa 2007). Tüm vücut SMF'sine (10 dakika süreyle 0,3, 1 ve 10 mT) yanıt olarak iskelet kasında artmış kan akışı bildirilmiştir (Miyakoshi 2005). Yazarlar, pentobarbital ile indüklenen hipnoz altındaki farelerde kas mikrosirkülasyonunu artırmak için 1 mT'lik bir eşik ortaya çıkardılar. Mayrovitz ve Groseclose, 4 T'lik SMF'yi 15 dakika süreyle uygulayarak, istirahat eden parmak derisi mikrosirkülasyonunun bilinçli insan gönüllülerde azaldığını gösterdi (Mayrovitz ve Groseclose 2005). Morris ve Skalak, SMF'nin (15 dakika için 70 mT) arteriolar çaplarını restoratif bir şekilde etkilediğini ve maruz kalmanın ardından tonu medyan ton değerine normalize ettiğini bulmuşlardır. SMF uygulamasının, bozulmuş mikrovasküler fonksiyonu içeren hem iskemik hem de ödemli doku bozukluklarının tedavisinde etkili olabileceğini, çünkü bu yanıtın esas olarak doku perfüzyonunu önemli ölçüde etkileyen direnç arteriyollerinde meydana geldiğini ileri sürmektedirler (Morris ve Skalak 2007).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada (Mayrovitz ve Groseclose 2005), aynı yazarlar kronik SMF maruziyetinin mekanik yaralanmaya adaptif mikrovasküler yeniden şekillenme yanıtını değiştirebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, başka bir çalışmada, orta derecede güçlü bir MF'ye akut maruz kalmanın sıçanlarda ödem oluşumunu azalttığını ortaya çıkardılar (Morris ve Skalak 2005). Burada, histamin kaynaklı ödemin hemen ardından 15 veya 30 dakika boyunca 10 veya 70 mT, ancak 400 mT SMF uygulaması, ödem oluşumunda önemli bir% 20-50 azalma ile sonuçlandı. Ek olarak, lambda-karragenanın neden olduğu ödeme 2 saat 70 mT alan uygulaması da önemli (% 33-37) ödem azalması ile sonuçlandı.

Yazarlar ayrıca, SMF etkisinin potansiyel mekanizmasının vasküler düz kas hücrelerinde L-tipi Ca^{2+} kanalları üzerindeki etkiler yoluyla vasküler tonunun modülasyonu yoluyla olabileceğini ima etmektedir.

Darbeli elektromanyetik alanlardan (PEMF) sonra kan akışına ilişkin bulgular, SMF'nin çoğunlukla vazokonstriktör

etkilerinin tersidir. Sıçan kremaster kasındaki arteriolar mikrodamar çapları üzerine yapılan çalışmalar, PEMF stimülasyonunun, önümüslasyon değlerlerine kıyasla önemli ölçüde vazodilatasyon ürettiğini göstermiştir (Del Giudice ve Yves 2002).

SMF'nin hücre biyolojisine ve terapötik kullanımlara bağlanmasına ilişkin diğler hipotezler bir sonraki bölümde ele alınacaktır çünkü SMF'nin hücre biyolojik etkilerini PEMF ve EMF'ninkilerden tamamen ayırmak zordur.

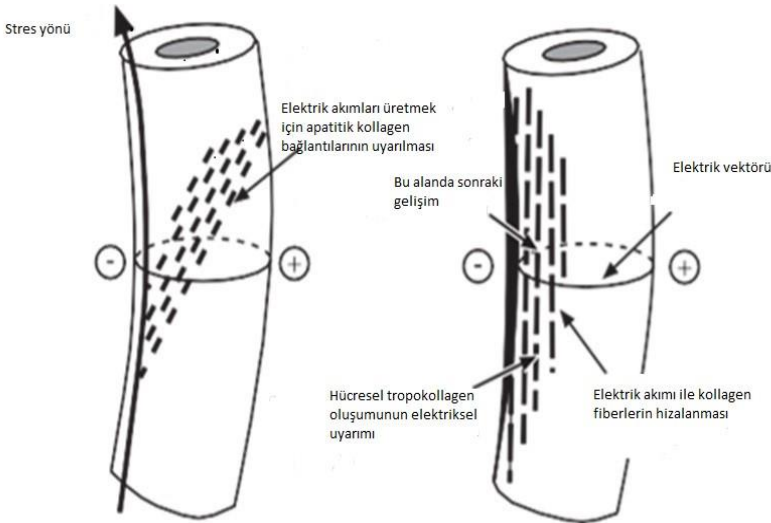
Kemik, kas ve sinir sistemine etkileri

Daha önce bahsettiğimiz gibi, canlı sistemlerdeki her şey hareket halindedir ve değışen MF, değışen EF ile ilişkilidir. Endojen EMF ve PEMF, kasların, tendonların vb. Hareketlerinden ve kas-iskelet sisteminin kendisinin hareketlerinden kaynaklanır. Kuru kemiğin mekanik deformasyonu piezoelektrikliğı, yani kollajen moleküllerinde kalıcı dipollerin uzamsal gradyanlarına gerilme çiftlerinin bükülmesine neden oldu (Morris ve Skalak 2007). Bununla birlikte, canlı kemiğin nemli ortamında, küçük piezoelektrik potansiyeller hızla korunur (Morris ve Skalak 2008). Fizyolojik koşullarda, mekanik stresin oluşturduğu potansiyeller, aşağıdakileri içeren farklı mekanizmalar tarafından oluşturulur: (a) akış potansiyeli, bir sıvı ile bir kılcal, diyafram veya içinden geçmeye zorlandığı gözenekli katı arasındaki elektrik potansiyeli farkıdır. veya (b) elektrokinetik süreçler, yani kemik içerisindeki sıvı hareketi nedeniyle iyonların sürüklenmesi (Hastings ve Mahmud 1988). Her durumda, bu reaksiyonların neden olduğu EMF dokuya nüfuz edebilir ve MF bileşeni, Faraday kuplağı ile kemik veya kas dokusunda elektrik akımlarını indükleyebilir.

İnsan kaslarının titreşimleri, mekanik gerilmelere neden olur ve postüral kas aktivitesi sırasında (sessiz ayakta durma) ve yürüme sırasında 10 Hz'de belirli frekanslarda (5-30 Hz) akımlar bulunmuştur (Otter ve diğlerleri 1992). Bu kas kasılmaları ayrıca alttaki kemik dokusunda EF indükler ve kemik kütlesinin korunmasında önemlidir. Örneğin, 0.2 G hızlanma ile 30 Hz'lik

dikey bir tüm vücut titreşimi, trabeküler kemik yoğunluğunda kazancı önemli ölçüde uyaran tibial suşlara neden olur (Otter ve diğerleri 1998). İlginç bir şekilde, kemik hücrelerinin EMF etkinliği 15-30 Hz aralığında zirveye ulaştığı güçlü frekans seçiciliği vardır. Burada 0.01 mV / cm kadar düşük alanlar yeniden modelleme aktivitesini etkiler (Antonsson ve Mann 1985). Kemikte yaklaşık 0.1-1.0 mA / cm² (125) mekanik yükleme (örneğin yürüme sırasında 1 Hz) tarafından üretilen endojen EM akım yoğunlukları.

Ek olarak bağ, tendon, fasya ve diğer bağ dokusu elemanlarının da kolajenden oluştuğunu unutmamalıyız. Bu kolajen, piezoelektrik özelliklere sahip vücut proteininin % 30-40'ını oluşturur (McLeod ve diğerleri 1993). Hiyalin kıkırdığın hücre dışı matrisi de piezoelektriktir ve mekanik titreşimleri EMF'ye ve tersi yönde dönüştürebilmektedir (Lisi ve diğerleri 2006). Böylece tüm harekete EMF darbeleri eşlik eder.



Şekil 3. Bir elektrik vektörünü indükleyen mekanik strese bağlı olarak kolajen moleküllerinin (piezoelektrik molekülleri temsil eden) hizalanması. Ek olarak elektrik akımı, hücre büyümesini ve tropokolajen oluşumunu uyarır.

Kas-iskelet sisteminin bahsedilen endojen ritimleri ve dolaşım sisteminin nabzı, genellikle sivri uçlarla (sinirlerin yayılma potansiyeli gibi) karakterize edilen ve bu nedenle genellikle darbeli EMF'ye (PEMF) benzeyen her yerde bulunan EMF oluşturur. Öte yandan, beyin aktivitesinin biraz daha yüksek frekansları (yine de son derece düşük frekanslı EMF - EEG spektral yoğunluğunun çoğu 100 Hz'nin altındadır), EMF'nin tipik sinüzoid dalga biçimleriyle daha çok ilişkilidir. Akım yoğunlukları normal olarak 1 ila 10 mA / m² (1-60 Hz civarında sinir halkası) aralığındadır, ancak sinir veya kas hücrelerinde 1000 mA / m² akım yoğunlukları kısa aktivite periyotları sırasında (örneğin aksiyon potansiyelleri) gelişebilir (Becker 1985).

Dahası, hücrelerin enzimatik ve metabolik aktiviteleri çoğunlukla ritmik olarak işlenir. Bu nedenle, her substrat değişikliği ve her küçük metabolik döngü, tipik bir frekansa sahip bir sinüs dalgasında genellikle kendine ait bir maksimuma ve minimuma sahiptir (Jacobson ve diğerleri 2001; Wachtel 1995). Bu, doku organizasyonu için osilatörlerle çok kısa buzlanma (moleküler bağların pikosaniyeleri) ve EMF'nin bu buzlanma üzerindeki etkisi (Goyal ve Wingreen 2007), erken embriyogenez sırasında başlar (Bertram ve diğerleri 2007).

Doğal ortamdaki EMF ile kalp (EKG), beyin (EEG) ve periferik sinir aktivitesinin endojen ritimleri arasında ilginç bir ilişki vardır. Görünüőe göre memeliler ve insanlar da dahil olmak üzere organizmalar çevresel EMF ritimlerini içselleştirmiş gibi görünüyor. Örneğin, Schumann frekansı EEG'de ve beyin sapında (10 Hz) yansıtılır. Bu düşük frekanslar, nötrofiller ve PEMF ile yapılan deneylerde görüldüğü gibi çoğunlukla metabolik döngülere dayanmaktadır (Mara ve Holley 2007). Talamusun nöronal gruplarında von Krosigk ve ark. (Blank 2005), kararlı 0.1 Hz salınımlı gama amino bütürik asit ve GABAerjik nöronlar buldu. Bu ilerlemeye rağmen, metabolik döngülerin ve ELF EMF'nin korelasyonu ile ilgili araştırılması gereken çok şey vardır.

Çoğu zaman, bu ritimler kaotik görünür, ancak daha sonra "düzenli" (deterministik) kaos olarak ortaya çıkar. Hücreler arasındaki veya hücreler içindeki bu tür kaotik dinamiklerin doğa için kontrol edilmesi daha kolaydır (Rosenpire ve diğerleri 2005). ör. tavşanın koku merkezi içinde, koku duyusu ile ilgili koku merkezi içindeki zaman-zamansal salınımlar kaotik örüntüleri ortaya çıkarmaktadır (Krosigk ve diğerleri 1993). Kardiyak (Glass L 2001), sinir sistemlerinde (Scarda ve Freeman 1987) kaos kontrol teknikleri kullanan karmaşık dinamikler, mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da, bu tür karmaşık ritimleri manipüle etme girişimlerine yol açtı (Scarda ve Freeman 1987).

Muhtemelen, bu dinamikler EMF tarafından bozulabilir: 1 ve 60 Hz'deki manyetik alanlar, henüz tanımlanmamış nitrik oksit mekanizmaları yoluyla beyin hipokampal dilimlerindeki ritmik salınımları dengesizleştirir (Schiff ve diğerleri 1994). Adey (2003), sıçan beyni hipokampal dokusunda EEG dalgalarının düzenliliğini kontrol etmede NO'nun rolü üzerine yapılan çalışmaların, sentezinin inhibisyonunun, art arda ritmik dalga patlamaları arasındaki daha kısa ve daha kararlı aralıklarla ilişkili olduğunu gösterdiğini bildirmiştir. Tersine, NO sentezinin blokajı sırasında uygulanan NO ve cGMP analoglarının donörleri, ardışık ritmik dalga patlamaları arasındaki aralıkları uzatır ve istikrarsızlaştırır (Adey 2003). Sıçan beyni hipokampal dokusundaki ritmik EEG dalgası patlamaları, zayıf (en yüksek genlikler 0,08 ve 0,8 mT) 1 Hz sinüzoidal manyetik alanlara maruz kalma nedeniyle de değişebilir (Bawin ve diğerleri 1994). Adey (139), bu alan etkilerinin dokudaki NO sentezine bağlı olduğunu bildirmektedir. ELF EMF tarafından insan ve laboratuvar hayvanlarında değiştirilmiş EEG modellerinin raporları ile tutarlıdır (Bawin ve diğerleri 1996; Bell ve diğerleri 1992; Lyskov ve diğerleri 1993).

Kaynakça

Abdel-Rassoul G, Abou El-Fateh O, Abou Salem M.(2006). “Neurobehavioral effects among in habitants around mobile phone base stations”, *Neuro toxicology*. 28(2), 434- 440.

Adey WR. (1992a). Collective properties of cell membranes. In: Norden B, Ramel K, editors. *interaction mechanisms of low-level electromagnetic fields in living systems*. Oxford: Oxford University Press.

Adey WR. (2003)Evidence for nonthermal electromagnetic bioeffects: potential health risks in evolving low- frequency and microwave environments. In: Clements-Croome D, editor. *Electromagnetic environ- ments and safaty in buildings*. London: Taylor & Francis, Spon Press.

Aldinucci C, Garcia JB, Palmi M, Sgaragli G, Benocci A, Meini A, Pessina F, Rossi C, Bonechi C, Pessina GP. (2003). The effect of strong static magnetic field on lymphocytes. *Bioelectromagnetics*. 24: 109–17.

Al-Faqeeh IJA. (2013). *The Effect of the Electromagnetic Radiation from High Voltage Transformers on Students Health in Hebron District (Doctoral dissertation)*.

Al-Jarrah I, Rababa M. (2022). *Impacts of smartphone radiation on pregnancy: A systematic review*. *Heliyon*, e08915.

Alkis ME, Bilgin HM, Akpolat V, Dasdag S, Yegin K, Yavas MC, Akdag MZ. (2019). Effect of 900-, 1800-, and 2100-MHz radiofrequency radiation on DNA and oxidative stress in brain. *Electromagnetic biology and medicine*, 38(1), 32-47.

Antonsson EK, Mann RW. (1985). The frequency content of gait. *J Biomech*. 18:39–47.

Ayoobi F, Shamsizadeh A, Shafiei SA. (2017). The effect of local extremely low frequency magnetic field on student sleepiness. *Neurol. Res*. 39:1080–1085.

Bagheri HM, Khanjani N, Ebrahimi MH, Haji B, Abdolahfard M. (2019). The effect of chronic exposure to extremely low-frequency electromagnetic fields on sleep quality, stress, depression and anxiety. *Electromagnetic biology and medicine*, 38(1), 96-101.

Bailey WH, Bodemann R, Bushberg J, Chou CK, Cleveland R, Faraone A, Zollman PM. (2019). Synopsis of IEEE Std C95. 1™-2019 “IEEE Standard for Safety Levels With Respect to Human Exposure to Electric, Magnetic, and Electromagnetic Fields, 0 Hz to 300 GHz”. *IEEE Access*, 7, 171346-171356.

Balamuralikrishnan B, Balachandar V, Kumar SS, Stalin N, Varsha P, Devi SM, Dharwadkar SN. (2012). Evaluation of chromosomal alteration in electrical workers occupationally exposed to low frequency of electro magnetic field (EMFs) in Coimbatore population, India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(6), 2961-2966.

Balcavage WX, Alvager T, Swez J, Goff CW, Fox MT, Abdullyava S, King MW. (1996). A mechanism for action of extremely low frequency electromagnetic fields on biological systems. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 222, 374–378.

Balyasnikova IV, Krotov KA, Danilov SM. (1994). Effect of a static magnetic field on the growth rate and in vitro angiogenesis of endothelial cells. *Byull Eksp Biol Med.* 117:106–8.

Barnes FS, Greenebaum B. (2007). Biological and medical aspects of electromagnetic fields. *Handbook of biological effects of electromagnetic fields*, 3rd ed. Boca Raton, London: CRC Press, Taylor & Francis Group.

Barsam T, Monazzam MR, Haghdoost AA, Ghotbi MR, Dehghan SF. (2012). Effect of extremely low frequency electromagnetic field exposure on sleep quality in high voltage substations. *Iranian journal of environmental health science & engineering*, 9(1), 1-7.4.

Bawin SM, Satmary WM, Jones RA, Adey WR, Zimmerman G. (1996). Extremely low-frequency magnetic fields disrupt rhythmic slow activity in rat hippocampal slices. *Bioelectromagnetics*. 17:388–95.

Bawin SM, Satmary WM, Adey WR. (1994). Nitric oxide modulates rhythmic slow activity in rat hippocampal slices. *Neuroreport*. 5:1869–72.

Bawin SM, Satmary WM, Jones RA, Adey WR, Zimmerman G. (1996). Extremely low-frequency magnetic fields disrupt rhythmic slow activity in rat hippocampal slices. *Bioelectromagnetics*. 17:388–95.

Becker RO. (1985). The bioelectric factors in amphibian-limb regeneration. *J Bone Jt Surg Am* 1961;43-A:643–56. Becker RO. The body electric: electromagnetism and the foundation of life. ISBN:0-688-00123-8. Becker RO. Induced dedifferentiation: a possible alternative to embryonic stem cell transplants.

Bell W, Hollingworth J, McGillivray J. (1992). Physicians and the environment. *CMAJ*. 147:1749–50.

Berton R, et al. (1993). Effect of ELF electromagnetic exposure on precipitation of barium oxalate. *Bioelectrochem Bioenerg*. 30:13.

Bertram R, Sherman A, Satin LS. (2007). Metabolic and electrical oscillations: partners in controlling pulsatile insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 293:E890–900.

Blackman CF, Benane SG, Kinney LS and Joines WT. (1982). “Effects of ELF Fields on calcium ion efflux from brain tissue in vitro”, *Radiation Research*, 92, 510-520.

Blank M. (2005). Do electromagnetic fields interact with electrons in the Na,K-ATPase? *Bioelectromagnetics*. 26:677–83.

Bureau C. (2005). Special Studies in the United States: Current Population Reports, P23-209.

Busch KW, et al. (1986). Studies of water treatment device that uses magnetic fields. *Corrosion-NACE*. 42: 211.

Cardella C, de Magistris L, Florio E, Smith CW. (2001). Permanent changes in the physico-chemical properties of water following exposure to resonant circuits. *J Sci Explorat*. 15:501–18.

Cemil Sert, Murat Delin, Mehmet Ali Eren & Yusuf Çakmak. (2022). Investigation of Fetuin-A pathway in diabetes mellitus formation in rats exposed to elf magnetic fields. *Electromagnetic Biology and Medicine*. Vol.41, No.4, 402–408

Chater, S., H. Abdelmelek, M. Sakly, J. M. Pequinot, and R. K. Ben. (2006). Effects of sub-acute exposure to magnetic field on blood hematological and biochemical parameters in female rats. *Turk J Hematol* 23:182–87.

Chatterjee R, Chatterjee J. (2020). Ros and oncogenesis with special reference to emt and stemness. *Eur. J. Cell Biol*. 99, 8.

Claire Infante-Rivard and Jan Erik Deadman. (2003). “Maternal Occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia”, *Epidemiology*, 14, 437- 441.

Conway BE. (1981). *Ionic hydration in chemistry and biophysics*. New York: Elsevier. p. 663.

Davanipour Z, Sobel E. (2009). Long-term exposure to magnetic fields and the risks of Alzheimer's disease and breast cancer: Further biological research. *Pathophysiology*, 16(2-3), 149-156.

Del Giudice, P. and Yves, P. (2002). The Widespread Use of Skin Lightening Creams in Senegal: A Persistent Public Health Problem in West Africa. *International Journal of Dermatology*, 41, 69-72. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01335>.

Del Seppia C, Ghione S, Luschi P, Ossenkopp KP, Choleris E, Kavaliers M. (2007). Pain perception and electromagnetic fields. *Neurosci Biobehav Rev*. 31:619–42.

Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. (2005). Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: A case-control study. *BMJ* 330:1290– 1294

Edmonds DT. (1993). Larmor precession as a mechanism for the detection of static and alternating magnetic fields. *Bioelectrochem Bioenerg.* 30:3.

(ELF)REVOLT Precaution in Practice Children with Leukaemia Powerlines and health National Exhibition Centre, Birmingham, 5 December. (2002).

Engstrom S, Markov MS, McLean MJ, Holcomb RR, Markov JM. (2002). Effects of non-uniform static magnetic fields on the rate of myosin phosphorylation. *Bioelectromagnetics.* 23:475–9.

Garg R, Yusuf S. (1995). Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *AMA.* Aug 9;274(6):462

Ghadamgahi M, Monazzam MR, Hosseini M. (2016). Memory loss risk assessment for the students nearby high-voltage power lines—a case study. *Environmental monitoring and assessment*, 188(6), 1-8.

Ghazanfarpour M, Kashani ZA, Pakzad R, Abdi F, Rahnamaei FA, Akbari PA, Roozbeh N. (2021). Effect of electromagnetic field on abortion: A systematic review and meta- analysis. *Open Medicine*, 16(1), 1628-1641.

Gimsa J, Haberland L. (2005). Electric and Magnetic Fields in Cells and Tissues. In: *Encyclopedia of Condensed Matter Physics* Volume 1689. Rostock: p.6-13.

Glass L. (2001). Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*; 410:277–84.

Goyal S, Wingreen NS. (2007). Growth-induced instability in metabolic networks. *Phys Rev Lett*; 98:138105. Grasso S, Hernandez JA, Chifflet S. Roles of wound geometry, wound size,

and extracellular matrix in the healing response of bovine corneal endothelial cells in culture. *Am J Physiol Cell Physiol*

Hasan D. (2009). Elektriksel Alanlar ve Canlılara Etkileri. *Elektrik Mühendisliği Dergisi*. Sayı 435.

Hastings GW, Mahmud FA. (1988). Electrical effects in bone. *J Biomed Eng*. 10:515–21.

Havas M. (2008). Dirty electricity elevates blood sugar among electrically sensitive diabetics and may explain brittle diabetes. *Electromagnetic biology and medicine*.

Hosada H, Mori H, Sogoshi N, Nagasawa A, Nakabayashi S. (2004). Refractive indices of water and aqueous electrolyte solutions under high magnetic fields. *J Phys Chem A*. 108:1461–4.

Ichioka S, Minegishi M, Iwasaka M, Shibata M, Nakatsuka T, Harii K, Kamiya A, Ueno S. (2000). High- intensity static magnetic fields modulate skin microcirculation and temperature in vivo. *Bioelec- tromagnetics*. 21:183–8.

Ivancsits S, Diem E, Pilger A, Rudiger HW, Jahn O. (2002). Induction of DNA strand breaks by intermittent exposure to extremely-low-frequency electromagnetic fields in human diploid fibroblasts. *Mutat Res* 519:1–13.

Ivancsits S, Diem E, Jahn O, Rudiger HW. (2003). Intermittent extremely low frequency electromagnetic fields cause DNA damage in a dose-dependent way. *Int Arch Occup Environ Health* 76:431–436.

Jacobson JJ, Gorman R, Yamanashi WS, Saxena BB, Clayton L. (2001). Low-amplitude, extremely low frequency magnetic fields for the treatment of osteoarthritic knees: a double-blind clinical study. *Altern Ther Health Med*. 7(54–64):66–9.

Kinouchi Y, Yamaguchi Y, Tenforde TS. (1996). Theoretical analysis of magnetic field interactions with aortic blood flow. *Bioelectromagnetics* 17:21–32.

Kinouchi Y, Yamaguchi H, Tenforde TS. (1996). Theoretical analysis of magnetic field interactions with aortic blood flow. *Bioelectromagnetics* 9:159-166.

Klaeboe L. Et al, (2005). Residential and occupational exposure to 50 Hz magnetic fields and brain tumors in Norway: a population-based study, *Int J. Cancer* 115:137-141.

Krosigk M von, Bal T, McCormick D A. (1993). Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. *Science*. Jul 16;261(5119):361-4. doi: 10.1126/science.8392750

Kurokawa Y, Nitta H, Imai H, Kabuto M. (2003). No influence of short-term exposure to 50-Hz magnetic fields on cognitive performance function in human. *International archives of occupational and environmental health*, 76(6), 437-442.

Lai H, Singh NP. (2004). Magnetic-field-induced DNA strand breaks in brain cells of the rat. *Environ Health Perspect* 2004;112(6):687-94.

Lai H, Singh NP. (1997). Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*. 1997; 18:156-165.

Leszczynski D, Joenvaara S, Reivinen J and Kuokka R. (2002). "Non thermal activation of the hsp27/p38MAPK stress pathway by mobile phone radiation in human endothelial cells", *Original Article*, 120-129.

Lennart Hardell, Cindy Sage. (2008). Biological effects from electromagnetic field exposure and public exposure standards, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 62. 104-109

Liboff AR, Cherng S, Jenrow KA, Bull A. (2003). Calmodulin-dependent cyclic nucleotide phosphodiesterase activity is altered by 20 microT magnetostatic fields. *Bioelectromagnetics*. 24:32-8.

Liboff RL. (2003). Ion cyclotron resonance in biological systems: experimental evidence. In: Stavroulakis P, editor.

Biological effects of electromagnetic fields: mechanisms, modeling, biological effects, therapeutic effects, international standards, exposure criteria. Berlin: Springer.

Li, L., Y. Dai, R. Xia, S. Chen, D. Qiao. (2005). Pulsed electric field exposure of insulin induces anti-proliferative effects on human hepatocytes. *Bioelectromagnetics* 26:639–47.

Lin H, Blank M, Goodman R. (1999). A magnetic field responsive domain in the human HSP70 promoter, *J Cell Biochem* 75. 170–176.

Lisi A, Foletti A, Ledda M, Rosola E, Giuliani L, D’Emilia E, Grimaldi S. (2006). Extremely low frequency 7 Hz 100 microT electromagnetic radiation promotes differentiation in the human epithelial cell line HaCaT. *Electromagn Biol Med.* 25:269–80.

Lundager Madson HE. (1995). Influence of magnetic field on the precipitation of some inorganic salts. *J Cryst Growth.* 152:94.

Lyskov EB, Juutilainen J, Jousmaki V, Partanen J, Medvedev S, Hanninen O. (1993). Effects of 45-Hz magnetic fields on the functional state of the human brain. *Bioelectromagnetics.* 14:87–95.

Magda Havas. (2000). Biological effects of non-ionizing electromagnetic energy: A critical review of the reports by the US National Research Council and the US National Institute of Environmental Health Sciences as they relate to the broad realm of EMF bioeffects. *Environ. Rev.* 8: 173–253

Mara A, Holley SA. (2007). Oscillators and the emergence of tissue organization during zebrafish somitogenesis. *Trends Cell Biol.* 17:593–9

Markov MS, Ryaby JT, Kaufmann JJ, Pilla AA. (1992). Extremely weak AC and DC magnetic field significantly affect myosin phosphorylation. In: Allen MJ, Cleary SF, Sowers AE, Shillady DD, editors. Boston: Birkhauser. p. 225–30.

Markov MS, Wang S, Pilla AA. (1993). Effects of weak low-frequency sinusoidal and DC magnetic fields on myosin

phosphorylation in cell free preparation. *Bioelectrochem Bioenerg.* 30:119–25.

Markov MS, Muehsam DJ, Pilla AA. (1994). Modulation of cell-free myosin phosphorylation with pulsed radio frequency electromagnetic fields. In: Allen MJ, Cleary SF, Sowers AE, editors. *Charge and field effects in biosystems*, vol. 4. New Jersey: World Scientific. p. 274–88.

Markov MS, Pilla AA. (1994b). Static magnetic field modulation of myosin phosphorylation: calcium dependence in two enzyme preparations. *Bioelectrochem Bioenerg.* 35:57–61.

Markov MS, Ayrapetyan SN. (2006). *Bioelectromagnetics. Current concepts: the mechanisms of the biological effect of extremely high power pulses (NATO security through science series)*. Berlin: Springer-Verlag GmbH.

Markov MS. (2007). Magnetic field therapy: a review. *Electromagn Biol Med.* 26:1–23.

Mayrovitz HN, Groseclose EE. (2005). Effects of a static magnetic field of either polarity on skin microcirculation. *Microvasc Res.* 69:24–7.

McDonald F. (1993). Effect of static magnetic fields on osteoblasts and fibroblasts in vitro. *Bioelectromagnetics.* 14:187–96.

McLeod KJ, Turner S, Rubin CT. (1997). Bone tissue adaption in response to high frequency mechanical perturbations. *Ann Biomed Eng.* 25(Suppl 1):77.

McLeod KJ, Rubin CT. (1993). Observations from mechanically and electrically induced bone remodeling. In: Blank M, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. San Francisco: San Francisco Press. p. 98–700.

Meo SA, Rubaan KA. (2013). Effects of exposure to electromagnetic field radiation (EMFR) generated by activated mobile phones on fasting blood glucose. *International Journal of*

Occupational Medicine and Environmental Health volume 26, pages235–241.

Milham S, Osslander EM. (2001). Historical evidence that residential electrification caused the emergence of the childhood leukemia peak. *Med Hypotheses*. 56:290e5.

Ministry of Digital Affairs. (2020). *The Electromagnetic Field and People*. Poland; .p.9.

Miyakoshi J. (2005). Effects of static magnetic fields at the cellular level. *Prog Biophys Mol Biol*. 87:213–23.

Morris C, Skalak T. (2005). Static magnetic fields alter arteriolar tone in vivo. *Bioelectromagnetics*. 26: 1–9.

Morris CE, Skalak TC. (2007). Chronic static magnetic field exposure alters microvessel enlargement resulting from surgical intervention. *J Appl Physiol*. 103:629–36.

Morris CE, Skalak TC. (2008). Acute exposure to a moderate strength static magnetic field reduces edema formation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 294:H50–7.

Muehsam DJ, Pilla AA. (1996). Lorentz approach to static magnetic field effects on bound-ion dynamics and binding kinetics: thermal noise considerations. *Bioelectromagnetics*. 17:89–99.

Muharemovic A, Salkic H, Klaric M, Turkovic I, Muharemovic A. (2012). The calculation of electromagnetic fields (EMF) in substations of shopping centers. *World Acad. Sci., Eng. Technol., Int. J. Elect. Comput. Energ. Electron. Commun. Engineer*, 6(1), 87-94.

Norimura T, Imada H, Kunugita N, Yoshida N, Nikaido M.(1993). Effects of strong magnetic fields on cell growth and radiation response of human T-lymphocytes in culture. *J Uoeh*. 15:103–12.

Otter MW, Palmieri VR, Wu DD, Seiz KG, MacGinitie LA, Cochran GV. (1992). A comparative analysis of streaming potentials in vivo and in vitro. *J Orthop Res.* 10:710–9.

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

Otting G, Wuthrich K. (1988). Studies of protein hydration in aqueous solution by direct NMR observation of individual protein bound water molecules. *J Am Chem Soc.* 111:1871.

Panagopoulos D J, Messini N, Karabarbounis A, Philippetis A L, Margaritis LH. (2000). A mechanism for action of oscillating electric fields on cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 272(3), 634-640.

Pazur A, Rassadina V, Dandler J, Zoller J. (2006). Growth of etiolated barley plants in weak static and 50 Hz electromagnetic fields tuned to calcium ion cyclotron resonance. *Biomagn Res Technol.* 4:1.

Perry S, Pearl L. (1988). Power frequency magnetic field and illness in multistorey blocks. *Public health*, 102(1), 11-18.

Perry SF, Reichmanis M, Marino AA, Becker RO. (1981). Environmental power- frequency magnetic fields and suicide. *Health Physics*, 41(2), 267-277.

Perry S. (1988). Power frequency magnetic fields and illness inmultistorey blocks. *Public Health* 102:11–18

Pilla AA, Markov MS. (1994). Bioeffects of weak electromagnetic fields. *Rev Environ Health.* 10:155–69.

Pilla AA. (2003). Weak time-varying and static magnetic fields: from mechanisms to therapeutic applications. In: Stavroulakis P, editor. *Biological effects of electromagnetic fields: mechanisms, modeling, biological effects, therapeutic effects, international standards, exposure criteria.* Berlin: Springer.

Pilla AA, Muehsam DJ, Markov MS. (1999). A Larmor precession/dynamical system models allow mT-range magnetic field effects on ion binding in the presence of thermal noise. In: Bersani F, editor. *Electricity and magnetism in biology and medicine*. New York: Plenum. p. 395–9.

Pilla AA. (2007). Mechanisms and therapeutic applications of time-varying and static magnetic fields. In: Barnes FS, Greenebaum B, editors. *Biological and medical aspects of electromagnetic fields; handbook of biological effects of electromagnetic fields*. 3rd ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group.

Plante M. (2011). *The Power System and Health Electric and Magnetic Fields*. p.2-4.

Pooam M, Jourdan N, El Esawi M, Sherrard RM, Ahmad M. (2020). Hek293 cell response to static magnetic fields via the radical pair mechanism may explain therapeutic effects of pulsed electromagnetic fields. *PLoS ONE*. 15, e0243038.

Reedijk M. (2022). *Improving epidemiological studies on health effects from radiofrequency electromagnetic fields exposure* (Doctoral dissertation, Utrecht University).

Rosen AD. (2003). Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochem Biophys*. 39:163–73.

Rosenspire AJ, Kindzelskii AL, Simon BJ, Petty HR. (2005). Real-time control of neutrophil metabolism by very weak ultra-low frequency pulsed magnetic fields. *Biophys J*. 88:3334–47.

Sakurai, T, A. Satake, S. Sumi, K. Inoue, J. Miyakoshi. (2004). An extremely low frequency magnetic field attenuates insulin secretion from the insulinoma cell line. RIN-m. *Bioelectromagnetics* 25:160–66.

Santini MT, Rainaldi G, Indovina PL. (2009). Cellular effects of extremely low frequency (ELF) electromagnetic fields. *International journal of radiation biology*, 85(4), 294-313.

Santini R, Santini P, J M Danze, and P Le Ruz. (2002). “Study of the health of people living in the vicinity of mobile phone base stations”, *Pathol Biol.* 50:369-73.

Savitz DA, Loomis DP. (1994). ”Magnetic Field Exposure in Relation to Leukemia and Brain Cancer Mortality among Electric Utility Workers”, *American Journal of Epidemiology.* Vol.141, 123-134.

Scarda CA, Freeman WJ. (1987). How brains make chaos in order to make sense of the world. *Behav Brain Sci.* 10:161–95.

Schiff SJ, Jerger K, Duong DH, Chang T, Spano ML, Ditto WL. (1994). Controlling chaos in the brain. *Nature.* 370:615–20.

Schüz J. (2001). Residential Magnetic Fields as a Risk Factor for Childhood Acute Leukaemia Results from a German Population-based case-control Study, *Int J. Cancer* 91:728-735.

Shekoohi F, A. R. Mortazavi, S. Jarideh, et al, (2016). Short-Term Exposure to Electromagnetic Fields Generated by Mobile Phone Jammers Decreases the Fasting Blood Sugar in Adult Male Rats. *J Biomed Phys Eng.* 2016 Mar; 6(1): 27-32. Published online. Mar 1.

Shuvalova LA, Ostrovskaya MV, Sosunov EA, Lednev VV. (1991). The effect of a weak magnetic field in the paramagnetic resonance mode on the rate of the calmodulin-dependent phosphorylation of myosin in solution. *Dokl Akad Nauk SSSR.* 317:227–30.

Smith CW. (1999). Frequency and coherence in water and living systems. In: First international workshop on the “hidden” properties of water. Italy: 2nd University of Naples.

Smith TL, Wong-Gibbons D, Maultsby J. (2004). Microcirculatory effects of pulsed electromagnetic fields. *J Orthop Res.* 22:80–4.

Stevens, R.G. (1987a). Electric power use and breast cancer: A hypothesis. *Am. J. Epidemiol.* 125: 294–300.

Stevens RG, Wilson BW, Anderson LE. (1997). The Melatonin Hypothesis: Breast Cancer and the Use of Electric Power (Columbus, OH: Battelle).

Stolfa S, Skorvanek M, Stolfa P, Rosocha J, Vasko G, Sabo J. (2007). Effects of static magnetic field and pulsed electromagnetic field on viability of human chondrocytes in vitro. *Physiol Res.* 56 (Suppl 1): S45–9.

Sullivan MJ, Sharma RV, Wachtel RE, Chapleau MW, Waite LJ, Bhalla RC, Abboud FM. (1997). Non-voltage-gated Ca^{2+} influx through mechanosensitive ion channels in aortic baroreceptor neurons, *Circ. Res.* 80(6): 861–867.

Todorov N. (1982). *Magnetotherapy*. Sofia: Meditzina i Physcultura Publishing House. p. 106.

Tsuji, Y. M. Nakagawa, and Y. Suzuki. (1996). Five-tesla static magnetic fields suppress food and water consumption and weight gain in mice. *Industrial HEALTH* 34:347–57.

Tsukasa Shigemitsu. (2006). *Electromagnetics in Biology*. 193–220.

Tynes T. At al, (2003). Residential and Occupational Exposure to 50 Hz Magnetic Fields and Hematological Cancers in Norway, *Cancer Causes Control* Oct:14 (8) :715-20.

Urone PP, Hinrichs R. (2012). *Electric Field: Concept of a Field Revisited*. College Physics.

Wachtel H. (1995). Comparison of endogenous currents in and around cells with those induced by exogenous extremely low frequency magnetic fields. In: Blank M, editor. *Advances in chemistry, series 250*. Washington, DC: American Chemical Society. p. 99–107.

Wang Q, Li L, Chen G, Yang Y. (2007). Effects of magnetic field on the sol–gel transition of methycellulose in water. *Carbohydr Polym.* 70:345–9.

Wever RA. (1992). Circadian rhythmicity of man under the influence of weak electromagnetic fields *Electromagnetic Fields and Circadian Rhythmicity* ed M C Moore-Ede, S C Scott and R J Reiter (Boston: Birk"auser) pp 121–39

Verma A. (2021). Possible Effects of Electromagnetic Fields (Emf) On Human Health. *IJRAR-Int. J. Res. Anal. Rev.(IJRAR)*. 8, 917-920.

Whissell PD, Persinger MA. (2007a). Developmental effects of perinatal exposure to extremely weak 7 Hz magnetic fields and nitric oxide modulation in the Wistar albino rat. *Int J Dev Neurosci*. 25:433–9.

WHO (World Health Organization), Exposure to extremely low frequency fields [web page on the Internet] Haziran. (2007).

Wild, S. et al. (2004). Global Prevalence of Diabetes: Estimates for 2000 and Projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.

Villeneuve PJ et al, (2002). Brain Cancer and Occupational Exposure to Magnetic Fields Among Men: Result From Canadian Population-based case-control Study, *Int J. Epidem* 31:210-217.

Wilson, B.W. Wright, C.W. Morris, J.E. Buschbom, R.L. Brown, D.P. Miller, D.L. Sommers-Flannigan, R. and Anderson, L.E.(1990). Evidence for an effect of ELF electromagnetic fields on human pineal gland function. *J. Pin. Res*. 9: 259–269.

Xu S, Okano H, Ohkubo C. (2001). Acute effects of whole-body exposure to static magnetic fields and 50-Hz electromagnetic fields on muscle microcirculation in anesthetized mice. *Bioelectrochemistry*. 53: 127–35.

Yousefi HA, Nasiri P. (2006). Psychological effects of occupational exposure to electromagnetic fields. *Journal of Research in Health Sciences*, 6(1), 18-21.

Zhao L, Liu X, Wang C, Yan K, Lin X, Li S, Liu X. (2014). Magnetic fields exposure and childhood leukemia risk: a meta-

analysis based on 11,699 cases and 13,194 controls. Leukemia research, 38(3), 269-274.

Zhou KX, Lu GW, Zhou QC, Song JH, Jiang ST, Xia HR. (2000). Monte Carlo simulation of liquid water in a magnetic field. J App Phys. 88:1802–5.

BÖLÜM II

Eklem Kıkırdığının Biyomekanik Özellikleri ve Sıkıştırma Test Yöntemleri

**Saygın ŞAN¹
Halil İbrahim ÖKSÜZ²**

Giriş

İnsan eklemleri yaşamsal döngüde yıllar boyunca yüksek kompresyon yüküne maruz kalmasına rağmen normal koşullarda bozulmadan çalışabilecek bir mekanik özelliğe sahiptir. Mekanik faktörlerin, eklem hastalığı lezyonlarından kısmen sorumlu olduğu düşünülmektedir (Sokoloff ve ark., 1969). İnsan sinovyal eklemlerinin uygulanan yüklere tepkisinin incelenmesi, eklem yapılarının malzeme özellikleri hakkında nicel bilgi gerektirmektedir.

Biyomekanik açıdan bakıldığında, önemli fonksiyonel özelliklerin yerine getirilebilmesinin temelinde eklem kıkırdığının

¹ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

² Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

çok fazlı yapısı yatmaktadır (Lai ve ark., 1991, Linn ve ark., 1965, Mankin ve ark., 1975). Eklem kıkırdağının mekanik özellikleri, esas olarak kollajen, proteoglikan (PG) ve sudan oluşan matriks bileşenlerinin yapısal bütünlüğüne bağlı olarak değişim göstermektedir.

Eklem kıkırdağı, derinliğe bağlı farklılık gösteren bir bileşime ve yapıya sahiptir. Bu durum dokuya uygulanan kompresyon ve gerilim sırasında anizotropik ve doğrusal olmayan fiziksel cevapların ortaya çıkmasına neden olur. Buna bağlı olarak biyomekanik parametrelerin de derinliğe göre değişmesi beklenmektedir. Birçok deneysel çalışma Aggrega modülü, Young modülü, Poisson oranı ve hidrolik geçirgenlik gibi parametrelerin derinlikle birlikte değiştiğini göstermiştir (Boschetti ve ark., 2004).

Eklem kıkırdağı, vücuttaki birçok eklemde mekanik fonksiyonunun ayrılmaz bir parçasıdır. Yaralandığında kıkırdak kendi kendini iyileştirme kapasitesinden yoksundur ve bu nedenle son yıllarda hasar görmüş kıkırdağı tedavi etmek amacıyla çeşitli terapiler geliştirilmiştir (Patel ve ark., 2019). (Osteoartrit (OA), yaşlanmayla birlikte sıklıkla görülen kas-iskelet sistemi bozukluğudur (Hamerman ve ark., 1995) ve bireysel ve sosyal ekonomik yükün en hızlı artan nedenlerinden biridir (Hunter ve ark., 2014). OA'nın ilerlemesi sırasında öncelikle etkilenen eklem kıkırdağıdır. Bu nedenle, OA'nın çeşitli aşamalarında eklem kıkırdağının mekanik davranışındaki değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmak, hastalığın ilerleme mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olması beklenir (Hamerman ve ark., 1995).

1. Eklem Kıkırdağı Biyomekanik Özellikleri

Mühendislik açısından kıkırdak dokusu üç ana fazdan oluşan gözenekli, viskoelastik bir malzemedir. İlk faz ağırlıklı olarak yoğun maddeden oluşan katı fazdır. Katı faz, proteoglikan makromolekülleri (PG) ve bu makromoleküllerin etrafını çevreleyerek dokuma görevi de gören güçlü tip II kollajen fibril ağlarından meydana gelir. İkinci faz interstiyel sıvı fazdır ve

ağırlığın %65-80 ini oluşturur. Üçüncü faz ise pozitif ve negatif yüklere sahip birçok iyonik türde çözünmüş elektrolit içeren iyon fazıdır. Sodyum (Na^+), kalsiyum (Ca^{++}) ve klor (Cl^-) gibi iyonlardan oluşan bu faz toplam ağırlığın yaklaşık %1 ini meydana getirir. (Gu ve ark., 1998, Maroudas ve ark., 1979) Bu üç faz, dokuda meydana gelen büyük basınç yüklerine ve buna bağlı olarak oluşan kayma gerilimlerine dayanım kazandıracak organizasyon yetisine sahiptir (Lu ve ark., 2008).

Herhangi bir malzeme parçasının bir yapı içerisinde nasıl çalışabileceğini bilmek için malzemenin mekanik davranışını bilmek önemlidir. Malzemelerin mekanik davranışında stress ve strain değerleri arasındaki ilişkiler kurucu yasalar olarak bilinir. En basit kurucu yasa, stress ve strain arasındaki orantı sabiti modülleri (Young modülü, Poisson oranı) olarak bilinen doğrusal esneklik yasasıdır. Poisson oranı, eksenel olarak yüklenmiş bir numunede yanal (enine) gerinim ile eksenel gerinim arasındaki orandır. Poisson değerleri için 0,5 oranı sıkıştırılamaz bir malzemeyi belirtirken, 0'a yakın bir değer yüksek oranda sıkıştırılabilir bir malzemeyi belirtmektedir. Poisson oranının 0,3 değerinde olduğu bir varsayımda, malzemeye etki eden kuvvetin uygulandığı yönünde 1 mm'lik bir deformasyon söz konusu ise, bu durum uygulanma yönüne dik olan kısımda 0,3 mm'lik bir deformasyon olacağı anlamına gelmektedir. Young modülü (elastikiyet modülü) ise bir katının sertliğini ölçmek amacıyla kullanılan birimdir. Bu modülü birim yer değiştirme başına uygulanması gereken basınç değeri olarak tanımlamak mümkündür. Kıkırdak biyomekaniğinde, Young modülü yerine dokuyu tanımlamak için sıklıkla Agregat modülü kullanılır. Bunun nedeni sınırlı bir kompresyon testindeki denge verilerinden Agregat modülünün doğrudan hesaplanabilir oluşudur (örneğin, Şekil 4) (Cao ve ark., 2006). Bu modül, tüm sıvı akışı yavaşladığında denge durumundaki dokunun sertliğinin bir ölçümüdür. Agregat modülü ne kadar yüksek değerlerde olursa, bu durum dokunun belirli bir yük altında o kadar az deforme olacağı anlamını taşır (Huyghe ve ark., 2006). Kıkırdak agregat modülü tipik

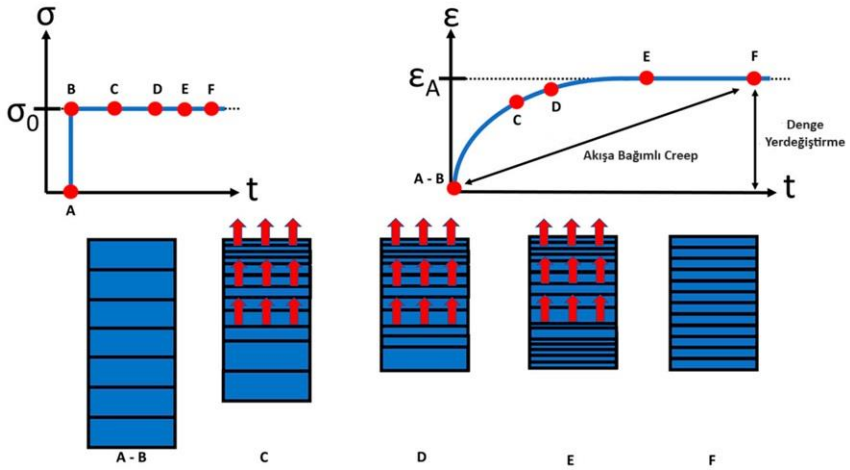
olarak 0,5 ila 0,9 MPa aralığında değişim göstermektedir (Sah ve ark., 1989).

Kollajen fibriller ve proteoglikanlar, eklem kıkırdasının su ile birlikte dokuya uygulanan yükleri destekleyen yapısal bileşenleridir. Eklem kıkırdasının kollajen ağı, gerilme sertliği ve mukavemet sağlar. Kollajen fibriller aynı zamanda dokuya kompresyon sertliği sağlayan gömülü proteoglikanların şişme basıncını sınırlama işlevi de görür (Mow ve ark., 2005). Kollajen ağlarının içinde sıkışıp kalmış proteoglikanlar fizyolojik ortamda negatif elektrik yükleri taşırlar. Bu yüklerin yoğunluğuna “sabit yük yoğunluğu” (FCD) adı verilir. FCD tarafından uygulanan şişme basıncı Donnan ozmotik basıncı olarak adlandırılır. Bu basınç türü kıkırdak hidrasyonunun korunmasında ve dokunun kompresyon yüklerini destekleme yeteneğinin belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Eklem kıkırdasının denge kompresyon özellikleri bu nedenle güçlü bir şekilde dokunun proteoglikan içeriğine bağlıdır. Dokunun dinamik özellikleri ise interstiyel sıvı ve kollajen içeriği ile yakından ilişkilidir. (Julkunen ve ark., 2009, Schinagl ve ark., 1997)

Kıkırdak hücreleri (kondrositler) mekanik ortamı ve fonksiyonu etkileyen bir diğer önemli faktördür. Kondrositler, metabolik aktivitelerini düzenlemek için diğer çevresel, genetik, dışsal ve içsel hormonal veya otokrin faktörlerle birlikte mekanik sinyalleri kullanır. Bu yetenek, eklem kıkırdasının vücudun fiziksel taleplerini karşılamak için yapısını ve bileşimini değiştirebileceği araçları sağlar (Boschetti ve diğerleri, 2004).

Eklem kıkırdasının viskoelastik bir davranış sergilemesi, bir yüke maruz kaldığında zamanın bir fonksiyonu olarak deforme olacağı anlamına gelir. Eklem kıkırdasının viskoelastik davranışından akışa bağımlı ve akıştan bağımsız olmak üzere iki tür mekanizma sorumludur(Klika ve ark., 2016). Akışa bağlı mekanizma, interstisyel sıvıya bağlıdır. Kıkırdanın mekanik tepkisi sinovyal sıvının dokudaki akışına güçlü bir şekilde bağlıdır. Sıvı ekstrasellüler matriksten(ECM) anında kaçamayacağından kıkırdakta meydana gelen yer değiştirme zamanın bir fonksiyonudur(Huyghe

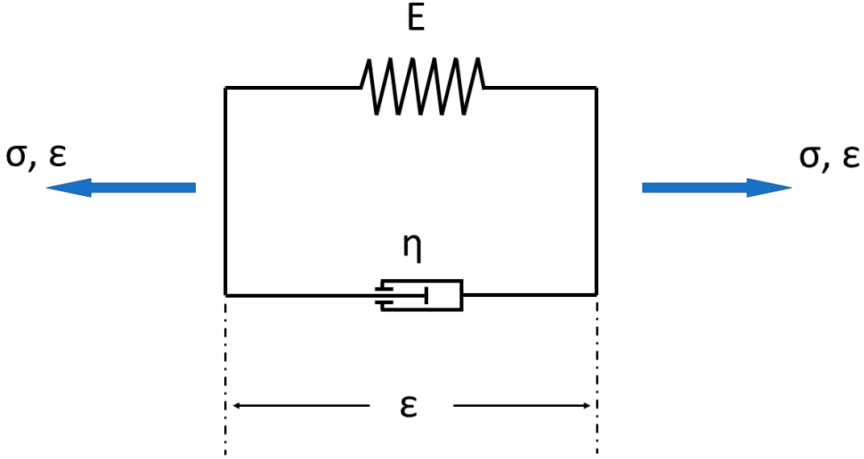
ve ark., 1997). Şekil 1' de görüldüğü gibi yükleme sırasında eklem temas kuvvetlerinin uygulanması, interstisyel sıvı basıncında ani bir artışa neden olur. Bir deformasyon mevcutsa sıvı, kırıkta katmanları boyunca ve eklem yüzeyi boyunca akar ve sıvının ECM'den dışarı akmasına neden olur. Başlangıçta doku strain değeri nispeten hızlıdır ve kırıktan kayda değer bir sıvı akışına karşılık gelir (Buckwalter ve ark., 2005, Hurschler ve ark., 2013). Yer değiştirme hızı yavaşlayıp sabit bir değere yaklaştıkça akış miktarı da benzer şekilde yavaşlamaya başlar. Denge durumunda yer değiştirme sabit bir değere ulaşmıştır ve sıvı akışı durmuştur (Eschweiler ve ark., 2021).



Şekil 1. Bir eklem kırıkdağı örneğine uygulanan sabit bir σ_0 gerilimi (sol üst); Sabit uygulanan stres σ (sağ üst) altında numunenin creep tepkisi ϵ . Yükleme ve creep eğrilerinin (A'dan F'ye) altındaki kutular, creep olayında dokudan sıvı sızıntısının eşlik ettiğini gösterir. Dengede ($t \rightarrow \infty$), sıvı akışı durur ve yük tamamen katı matris (F) tarafından taşınır (Mow ve ark., 2005).

Eklem kırıkdağının biyomekanik davranışı, dokuya iki fazlı bir ortam olarak bakıldığında daha iyi anlaşılmaktadır. Genel olarak, şekil 2' de görüldüğü gibi akışkan (sönümleyici) ve katı (yay)

bileşenlerin bir karışımı olarak oluşturulan viskoelastik davranışı tanımlayan modeller mevcuttur.



Şekil 2. Viskoelastik davranışı tanımlamak için yay ve sönümleyiciden oluşan basit bir model. (Kelvin–Voigt model). Modelde E =Elastikiyet modülü, ϵ = strain, η = viskosite, σ = gerilim (stress) değerlerini ifade etmektedir (Eschweiler ve ark., 2021).

Strain değerleri arasında denklem 1’de gösterildiği gibi bir eşitlik söz konusudur. Kelvin-Voigt modelinde denklem 2’de tanımlanan kuvvet dengesi(kinetik ilişki) ise oluşan gerilim değerini ifade eder. Denklemlerde σ_e = elastik gerilim, σ_v = viskoz gerilim, ϵ_e = elastik strain, ϵ_v = viskoz strain değerlerini ifade etmektedir.

$$\epsilon = \epsilon_e = \epsilon_v \quad (1)$$

$$\sigma = \sigma_e + \sigma_v \quad (2)$$

Kıkırdak deformasyon davranışını anlamak için öncelikle sıvının içinde nasıl akabileceğini anlamak en kolay yoldur. Fiziksel olarak kıkırdak sıkıştırıldığında doku içinde meydana gelen hacimsel değişim ile bir basınç gradyanı meydana gelir. Bunun sonucu olarak interstisyel sıvı doku içinde akmaya başlar ve dokunun gözenekli yüzeyinden dışarı atılır. Gözenekli katı matristen

geçen sıvı, yüksek sürtünme direnci (yani sürüklenme) üretir. Bu durum, eklem kıkırdığının kompresyon sırasında viskoelastik davranışından sorumlu sürtünme dağılımına yol açan birincil mekanizmadır. Kıkırdak dokuya ait kompresif viskoelastik davranışları açıklayan en başarılı teorilerden biri Mow ve arkadaşları tarafından geliştirilen bifazik teoridir (Mow ve ark., 1980). Birden fazla fazla sahip malzemeleri inceleyen mekaniğin bir dalı olan bu ikili karışım teorisi, yumuşak dokuları, biri katı diğeri sıvı faz olmak üzere iki fazdan oluşan kompozit malzemeler olarak modeller. Kıkırdakta katı fazı elastik katı matris oluşturur ve gözenekli yapısı gereği sıvıya geçirgendir. İki fazlı teoriye göre, yüklenen doku içerisinde üç ana iç kuvvet etki eder. Bunlardan ilki deforme olmuş kollajen-PG katı matrisinde gelişen stres, bir diğeri akışkan fazda gelişen basınç ve üçüncüsü ise akışkan faz ile katı faz arasında birbirlerinin yanından akma etkisi ile meydana gelen sürtünme direncidir. İki fazlı bir ortamda, üç iç kuvvetin tümü, dışarıdan uygulanan kuvveti dengelemek için uyum içinde hareket eder ve böylece viskoelastik etki ortaya çıkar.

Kıkırdak doku mekaniği açısından en önemli durumlardan biri geçirgenlik özelliğinin son derece küçük ($\sim 10^{-16} \text{ m}^4 \cdot \text{N}^{-1} \cdot \text{s}$) oluşudur. Bu durum kompresyon sırasında doku içinde çok büyük interstisyel sıvı basınçlarının ve dağılımlarının meydana geleceğinin göstergesidir. Bu sayede basınçlı sıvı bileşen kıkırdakta yük taşıma fonksiyonunun büyük bir bölümünü sağlar ve böylece kollajen-PG katı matrisi ile gömülü kondrositler, günlük aktiviteler sırasında eklem yüklemesiyle ilişkili yüksek stres ve zorlanmalardan korunmuş olur. Eklem kıkırdığının sınırlı bir kompresyon testi altında, interstisyel sıvının toplam yük desteğinin %95'inden fazlasını oluşturduğu bilinmektedir (Soltz ve ark., 1998). Eklem kıkırdığının geçirgenliği eklem yüzeyine yaklaşıldığında en yüksek, derin bölgeye yaklaşıldığında ise en düşüktür (Berteau ve ark., 2015). Geçirgenlik aynı zamanda deformasyon hızını da etkiler. Eğer geçirgenlik yüksekse akışkan matristen kolaylıkla akabilir ve dengeye hızla ulaşılır. Daha düşük bir geçirgenlik değeri ise, hızlı-erken bir yer değiştirme olmadan dengeye daha yavaş bir geçişe

neden olur. Kıkırdak sıkıştıkça geçirgenliği azalır. Artan yük altında, sıkıştırmaya eşlik eden geçirgenliğin azalması nedeniyle sıvı akışı azalacaktır (Huyghe ve ark., 1997).

Büyük miktarlarda su içeren ortopedik dokuların çoğu için (örneğin kıkırdak, bağ, tendon ve menisküs), stress-strain davranışı doğrusal olmayan görünümündedir. Sıkıştırma yüklemesi altında, doku içindeki sıvı bileşeni, suyun süngerden sıkılması gibi dokudan dışarı akabilir. Sıvının gözenekli bir katı matris içerisinden akabilme kolaylığı ise onun geçirgenliğinin bir ölçüsüdür. Geçirgenlik ne kadar düşük olursa (genellikle daha küçük gözenekler sebebiyle), sıvıyı katı matris boyunca zorlamak o kadar zorlaşacaktır ve dolayısıyla herhangi bir hareket olmadığında dokunun nihai denge durumuna ulaşması o ölçüde yavaşlayacaktır (Lu ve ark., 2008).

2.Sıkıştırma Test Modları

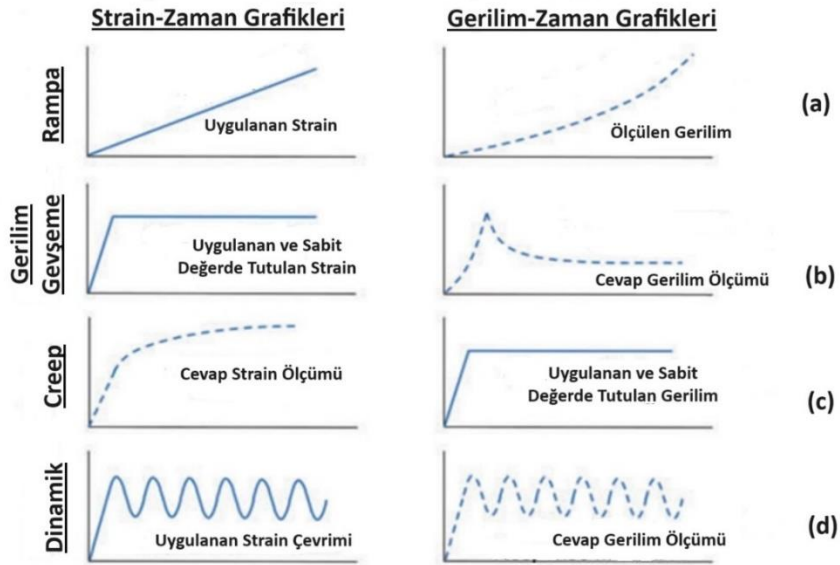
Kıkırdak dokusu, özellikle yük taşıyan eklemlerde eklem yüzeyine normal (dik) kuvvetler uygular. Sağlıklı eklem kıkırdağı, sıvı basınçlandırma kapasitesi sayesinde hızlı, neredeyse anlık stresleri emebilir; Yüklendiğinde, interstisyel sıvı basıncındaki artış ve dokunun nispeten düşük geçirgenliği, kompresyon direncine izin verir (Appleyard ve ark., 2001, Laasanen ve ark., 2002).

Doku biyomekanik davranışının elastik ve viskoz bileşenleri ile yumuşak dokunun stres-gerilme davranışı arasındaki ilişkiyi sırasıyla analiz etmek için bir dizi model ve parametre geliştirilmiştir. Creep (stress-strain), stress-gevşeme ve yükleme frekansının sürekli olarak değiştirildiği dinamik yükleme sıklıkla kullanılan sıkıştırma test modlarıdır.

Test sonuçlarını etkileyebilecek çok sayıda etken vardır. Hedef strain oranları, numunelerin konumu, numunelerin boyutları ve yönelimi, numunelerin donma ve çözülme döngülerinin sayısı, test ortamında numunenin daldırıldığı sıvı, test ortamı sıcaklığı, numune hazırlama, potansiyel numune bozulması, numuneyi sisteme kenetleme etkileri, sınırlı sıkıştırmada gözenekli filtrenin stabilitesi ve geçirgenliği, test ekipmanının yetenekleri ve performansı,

numune boyutu ölçüm hataları vb. gibi durumlar test sonuçlarının farklılaşmasına sebebiyet verebilir. Ayrıntılı malzeme özelliklerinin edinilmesi, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir belgeleme teknikleri ile deney protokollerine uyumla sağlanabilir. Bu nedenle, kıkırdağın mekanik özelliklerindeki gerçek bölgesel ve biyolojik değişiklikleri ölçüm hatalarından ayırmaya çalışırken test protokolleriyle ilişkili belirsizlikleri ortadan kaldırmak zorunludur.

Sınırsız ve sınırlı sıkıştırma testlerinin yapılması ile young modülü, agrega modülü, hidrostatik geçirgenlik ve Poisson oranı gibi temel özellikleri sağlayan tek yönlü deformasyonların (sınırlandırılmış sıkıştırma) ve tek yönlü yüklemenin (sınırlandırılmamış sıkıştırma) etkilerinin değerlendirilmesine olanak tanır (Chokhandre ve ark., 2020).



Şekil 3. Test modları (a-rampa, b-gerilim gevşemesi, c-creep, d-dinamik). Zamana bağlı strain ve zamana bağlı gerilim değerleri (Patel ve ark., 2019).

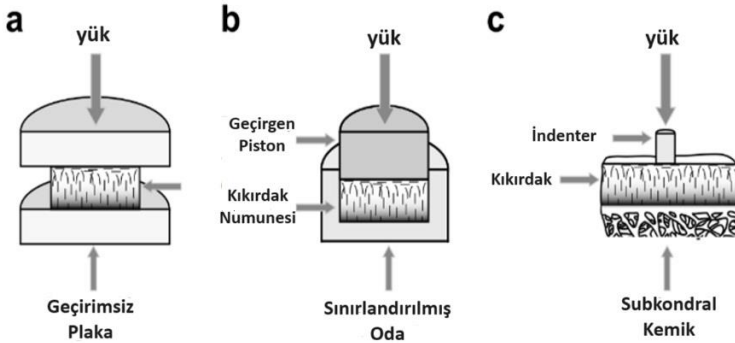
Rampa test modunda numuneye düzgün bir yer değiştirme uygulanır ve buna karşılık zamana bağlı gelişen stress değeri açığa çıkarılır. Stress-zaman grafiğine ait eğimin, numunenin sıkıştırılma miktarı arttıkça dikleşme eğiliminde olduğu şekil 3a'da görülebilmektedir. Bu test modu, bir adım gerinimin (örneğin %20) uygulanmasını ve söz konusu gerinimin bir süre boyunca sabit tutulmasını içermektedir. Stress-Gevşeme testinde dokuya sabit bir yer değiştirme uygulanır (şekil 3b) ve yer değiştirmeyi sürdürmek için gereken kuvvet ölçülür. Deformasyon stresin artmasına neden olur ve sıvının yer değiştirmesine yol açar. Bir süre sonra aynı yer değiştirme değerini sağlayan kuvvet değerinde bir gevşeme meydana gelir. Fizyolojik basınç etkisi sonucu oluşan doku gerginliği, gevşeme nedeniyle uzun süre dayanmaz ve sonuç olarak daha geniş bir alan üzerinde artan basınç dağılımı meydana gelir. Creep modunda (Şekil 3c), kıkırdak sabit bir yük altında deforme olur, ancak deformasyon yay gibi tek fazlı elastik bir malzemede olacağı gibi anlık değildir. Kıkırdağın yer değiştirmesi zamanın bir fonksiyonudur çünkü sıvı matrinden anında kaçamaz. Başlangıçta yer değiştirmenin hızlı olmasının nedeni, ilk anlarda kıkırdaktan nispeten büyük bir sıvı akışının meydana gelmesidir. Yer değiştirme hızı yavaşlayıp yer sabit bir değere yaklaştıkça sıvının akışı da aynı şekilde yavaşlar. Dengeye yer değiştirme sabittir ve sıvı akışı durmuştur. Genel olarak denge yer değiştirmesine ulaşmak birkaç bin saniye alır (Mansour ve ark., 2003).

Dinamik bir test sırasında dokuya döngüsel bir yer değiştirme uygulanır ve ortaya çıkan kuvvetin genliği ölçülür. Normal eklem kıkırdağı için sıvı basıncı, bu tür dinamik testler sırasında uygulanan yükün önemli bir yüzdesini destekler (Soltz ve ark., 2000). Bu kadar yüksek seviyedeki interstisyel sıvı basıncı, dokunun düşük geçirgenliğinin bir sonucudur, bu da sıvının yükleme sırasında kolayca kaçamayacağı anlamına gelir. Dolayısıyla dinamik modül, işlenmiş kıkırdağın yalnızca basınç sertliğine değil aynı zamanda geçirgenliğine de ışık tutar. Hem denge kompresyon modülü hem de dinamik modül, doku mühendisliği literatüründe doku mühendisliği ile üretilmiş kıkırdakların mekanik işlevselliğini tanımlamak için

yaygın olarak kullanılmaktadır (Farrell ve ark., 2014, Mauck ve ark., 2000).

3.Sıkıştırma Test Yöntemleri

Eklem kıkırdığı testi için en yaygın olarak kullanılan konfigürasyon, yer değiştirmeleri veya kuvvetleri (Mow ve ark., 1980, Frank ve ark., 1987) uygulamak için gözenekli bir filtrenin eklem yüzeyine temas ettiği sınırlı sıkıştırmadır (Şekil 4b). Sınırlı sıkıştırma yaygın olarak kullanılmasına karşın gözenekli arayüz ile ilgili bazı teknik sorunlar diğer konfigürasyonların kullanımını teşvik etmiştir (Fortin ve ark., 2000). Böyle bir alternatif, bir doku diskinin iki pürüzsüz geçirimsiz yüzey arasında sıkıştırıldığı sınırsız sıkıştırmadır (Şekil 4a). Bir diğer sıkıştırma yöntemi ise dokunun subkondoral kemikten ayrılmadan belirli bir bölgesine bir tür girinti ile uygulanan indentasyon (girinti) testidir. Bu test türü ölçüm için doğal bir ortam sağlayan güçlü bir alternatiftir.



Şekil 4. Sıkıştırma test yöntemleri (Knecht ve ark., 2006).

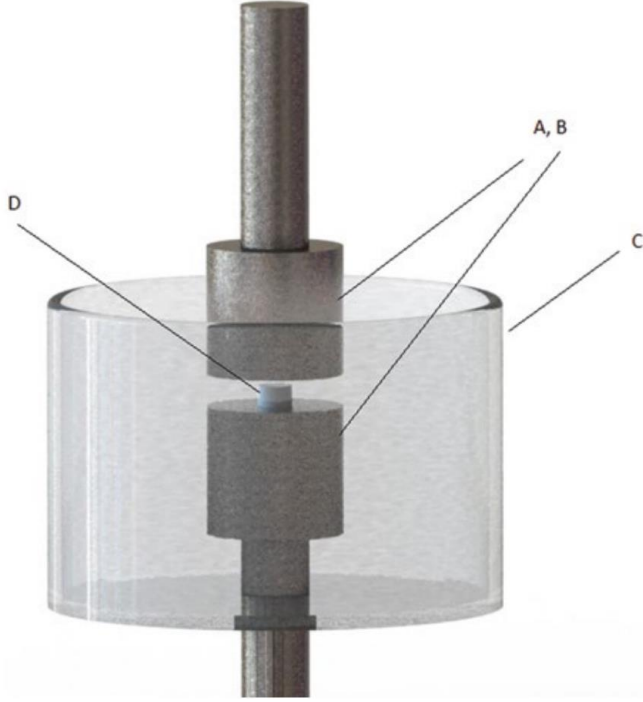
3.1.Sınırlandırılmamış Sıkıştırma

Pürüzsüz, geçirimsiz plakalar arasına yerleştirilen sıvı dolu, gözenekli, elastik bir katıya ait silindirik numunenin sınırsız sıkıştırılması sırasında meydana gelecek iç deformasyon ve sıvı akış alanları ile dışarıdan gözlemlenebilen sünme, gerilim gevşemesi ve

sabit gerinim hızı davranışları için analitik çözümler elde etmek mümkündür. Radyal sıvı akışı iç sıvı basıncının dış ortamla dengelenmesine izin verir. Denge tepkisi katı matrisin Young modülü ve Poisson oranı tarafından kontrol edilir (Armstrong ve ark., 1984).

Bir numuneye öngörülen deformasyonu uygularken aynı anda uygulanan kuvveti kaydedebilen bir malzeme test makinesi de gereklidir. (a) Sınırsız tek eksenli sıkıştırma kurulumunda, iki eşmerkezli paslanmaz çelik plaka (bkz. Şekil 1a, b), fosfat tamponlu salin (PBS) çözeltisi banyosuna daldırılır (bkz. Şekil 1c). Alt merdane sabittir ve üst merdane yer değiştirmesi malzeme test makinesi tarafından dikey yönde kontrol edilebilir. Numuneyi deforme etmek için gereken kuvveti ölçmek için her iki plaka da bir yük hücresine bağlanır. Numune şekilde görülen plakaların arasına yerleştirilir ve üst plaka indirilerek sıkıştırılır.

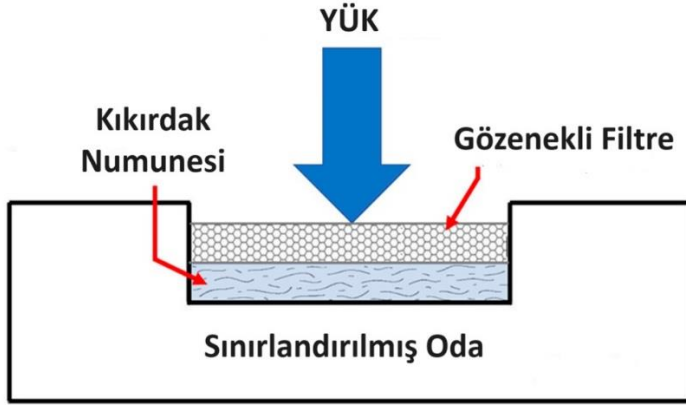
Test sırasında, özel bir gerinime (numune yüksekliğindeki değişimin orijinal yüksekliğe bölümü) ulaşıncaya kadar işlenmiş bir dokuya bir rampa(doğrusal artan) yer değiştirmesi uygulanır. Dokuya uygulanan deformasyon, ölçülen kuvvet bir denge değerine ulaşana kadar sabit tutulur. Testin rampa aşaması sırasında, sıvı dokudan dışarı itilirken (nispeten) yüksek kuvvetler kaydedilir. Dengede hiçbir sıvı akmaz ve mühendislik yapısına uygulanan yük tamamen dokunun katı fazı tarafından karşılanır. Dolayısıyla denge sıkıştırma modülü, doku katı matrisinin doğal sıkıştırma sertliğinin bir ölçüsünü sağlar.



Şekil 5.Sınırlandırılmamış sıkıştırma test sistemi örneği. Sınırsız testte, iki eşmerkezli paslanmaz çelik plaka (a, b), PBS çözeltisi (c) banyosuna daldırılır. Numune (d) plakaların arasına yerleştirilir ve üst plaka indirilerek numune sıkıştırılır (Olvera ve ark., 2015).

3.2.Sınırlandırılmış Sıkıştırma

Sınırlandırılmış sıkıştırma testi sırasında kıkırdak numunesi bir sınırlama odasının içine yerleştirilir. Geçirimsiz sınırlama odası sıvının numuneden radyal yönde sızmasını önler ve aynı zamanda numune radyal yönde şişkinlik yapamaz. Üst plakaya takılan sert gözenekli bir girinti (örneğin, sınırlama odasından biraz daha küçük bir çapa sahip çelik veya bronz bir filtre) numuneyi sıkıştırır ve buna bağlı olarak yalnızca düşey eksen üzerinde bir deformasyon gözlemlenebilir.



Şekil 6. Sınırlı sıkıştırma kurulumu. Sınırlandırılmış kompresyon testi sırasında, kıkırdak numunesi bir sınırlama odasının içine yerleştirilir. Üst plakaya bağlanan sert gözenekli bir girinti numunesi sıkıştırır (Mansour ve ark., 2003).

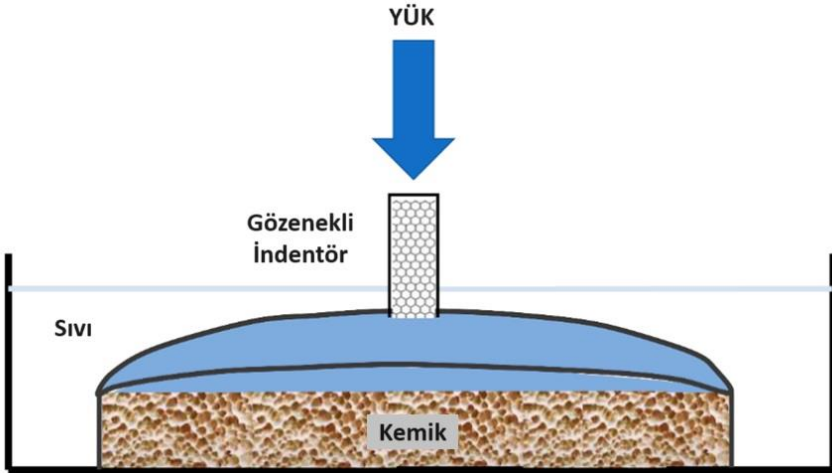
İstenilen çapta silindirik doku numune eldesi için kullanılan biyopsi delgileri tipik olarak 4-10 mm çap aralığındadır (Olvera ve ark., 2015). Sınırlı sıkıştırma testleri için, biyopsi delgisinin çapı, malzeme test ekipmanının sınırlama odasının iç çapıyla eşleşmelidir. Kıkırdak dokusu, testler ideal olarak işlenmiş kıkırdaktan silindirik numuneler kullanılarak gerçekleştirilir. Numuneler silindirik değilse, öncelikle tasarlanmış yapıdan silindirik bir numuneyi çıkarmak için biyopsi delgisi kullanılır. Kıkırdak tıkaçının üst ve alt yüzeyleri makul ölçüde düz olmalıdır; değilse, düz yüzeyler oluşturmak amacıyla yüzeysel dokuyu tasarlanmış yapıdan çıkarmak için genellikle bir mikrotom bıçağı (veya benzeri) kullanmak tercih edilir. Ölçüm deformasyon değerlerini doğru bir şekilde yorumlayabilmek için mekanik teste başlamadan önce numunenin çapı ölçülerek belirlenmelidir.

3.3.Indentasyon (Girinti) Testi

Indentasyon testleri, eklem kıkırdağı (Sokoloff ve ark., 1966, Mow ve ark., 1989) ve cilt ile birlikte deri altı dokular (Bader ve ark., 1983, Vannah ve ark., 1996) gibi biyolojik dokuların mekanik

özelliklerini araştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bölgeye özgü olması, tahribatsız olması ve sınırlı miktarda doku içeren küçük eklemlerin test edilmesi için uygun olması nedeniyle eklem kıkırdağının mekanik özelliklerini belirlemek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir (Chen ve ark., 2016).

Girinti testinde doku, test boyunca gözenekli bir plaka aracılığıyla sabit bir kuvvetle yüklenir. Kuyu geçirimsiz olduğundan kıkırdak içinden akış sadece dikey yönde ve kıkırdağın dışına doğru olacaktır. Bir girinti testi (Şekil 7), sınırlı sıkıştırmaya değerli bir alternatif sağlar. Kıkırdak alttaki kemiğe bağı kaldığından test için daha doğal bir ortam sağlanmış olur. Gözenekli bir girinti aracılığıyla kıkırdağın küçük bir alanına sabit bir yük uygulanır. Kıkırdak geçirgenliği de sınırlı bir kompresyon testi ile belirlenir (Şekil 6). Geçirgenlik, kıkırdak matrisi boyunca sıvı akışına karşı direncin bir göstergesidir. Deformasyona bağı geçirgenlik, AC'nin katı ve akışkan fazları arasındaki yük paylaşımını kolaylaştıran değerli bir mekanizma olabilir (Eschweiler ve ark., 2021).



Şekil 7. Eklem kıkırdağı üzerinde bir girinti testi gerçekleştirmek için kullanılan bir aparatın temsili (Huyghe ve ark., 1997).

4.Sonuç

Poroviskoelastik özellikli bir doku olan eklem kıkırdığı sinoviyal eklemler için bireyin yaşamı boyunca fonksiyonlarını yerine getirebilecek etkin bir yük taşıma yüzeyi sağlar. Dokunun mekanik davranışı, sıvı ve katı bileşenlerinin etkileşimine bağlıdır (Patel ve ark., 2019). Doku biyomekanik davranışının belirlenmesi osteoartrit gibi bireysel, sosyal ve ekonomik zorluklara sebebiyet veren yaygın eklem hastalıklarının gelişimini anlama açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle kıkırdak dokusunun biyomekanik analizlerini gerçekleştirebilmek amacıyla bir dizi yöntem ve test modu geliştirilmiştir. Sınırlandırılmış, sınırlandırılmamış ve girinti test yöntemleri ile birlikte creep, stress-gevşeme ve dinamik yükleme gibi test modlarının uygulanması doku ile ilgili gerçekleştirilen moleküler araştırmalara paralel olarak kıkırdak doku mekanizmasının daha iyi kavranması için nitelikli katkılar sunmaktadır.

KAYNAKLAR

Appleyard RC, Swain MV, Khanna S, Murrell GA. The accuracy and reliability of a novel handheld dynamic indentation probe for analyzing articular cartilage. *Phys Med Biol.* 2001;46:541–50.

Armstrong, C. G., Lai, W. M., & Mow, V. C. (1984). An analysis of the unconfined compression of articular cartilage.

Bader, D. L. and Bowker, P., Mechanical characteristics of skin and underlying tissues in vivo. *Biomaterials*, 1983, 4, 305–308.

Bartell, L.R., Fortier, L.A., Bonassar, L.J., and Cohen, I. Measuring microscale strain fields in articular cartilage during rapid impact reveals thresholds for chondrocyte death and a protective role for the superficial layer. *J Biomech* 48, 3440, 2015.

Berteau, J.-P.; Oyen, M.; Shefelbine, S.J. Permeability and shear modulus of articular cartilage in growing mice. *Biomech. Model. Mechanobiol.* 2015, 15, 205–212.

Boschetti, F., Pennati, G., Gervaso, F., Peretti, G. M., & Dubini, G. (2004). Biomechanical properties of human articular cartilage under compressive loads. *Biorheology*, 41(3-4), 159-166.

Buckwalter, J.A.; Mankin, H.J.; Grodzinsky, A.J. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr. Course Lect. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2005, 54, 465.

Cao L, Youn I, Guilak F, Setton LA. Compressive properties of mouse articular cartilage determined in a novel micro-indentation test method and biphasic finite element model. *J Biomech Eng.* 2006;128:766–71.

Chen, X., Zhou, Y., Wang, L., Santare, M. H., Wan, L. Q., & Lu, X. L. (2016). Determining tension–compression nonlinear mechanical properties of articular cartilage from indentation testing. *Annals of biomedical engineering*, 44, 1148-1158.

Chokhandre, S., & Erdemir, A. (2020). A comprehensive testing protocol for macro-scale mechanical characterization of knee articular cartilage with documented experimental repeatability. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*, 112, 104025.

Eschweiler, J., Horn, N., Rath, B., Betsch, M., Baroncini, A., Tingart, M., & Migliorini, F. (2021). The biomechanics of cartilage—An overview. *Life*, 11(4), 302.

Farrell MJ, Fisher MB, Huang AH, Shin JI, Farrell KM, Mauck RL (2014) Functional properties of bone marrow-derived MSC-based engineered cartilage are unstable with very long-term in vitro culture. *J Biomech* 47:2173–2182,

Frank, E. H., and Grodzinsky, A. J., 1987, “Cartilage Electromechanics—I. Electrokinetic Transduction and the Effects of Electrolyte pH and Ionic Strength,” *J. Biomech.*, 20, No. 6, pp. 615–627.

Fortin, M., Soulhat, J., Shirazi-Adl, A., Hunziker, E. B., & Buschmann, M. D. (2000). Unconfined compression of articular cartilage: nonlinear behavior and comparison with a fibril-reinforced biphasic model. *J. Biomech. Eng.*, 122(2), 189-195.

Gomoll, A.H., and Minas, T. The quality of healing: articular cartilage. *Wound Repair Regen* 22 (Suppl 1), 30-8, 2014

Gu W.Y., Lai M.M., Mow V.C. A mixture theory for charged hydrated soft tissues containing multi-electrolytes: passive transport and swelling behaviors. *J Biomech Eng.* 1998;120:169–80.

Hamerman, D. Clinical implications of osteoarthritis and ageing. *Ann. Rheum. Dis.* 1995, 54, 82–85.

Hunter, D.J., Schofield, D., Callander, E. The individual and socioeconomic impact of osteoarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014, 10, 437–441.

Hurschler, C., Abedian, R. Möglichkeiten der biomechanischen Charakterisierung von Knorpelgewebe. *Der Orthopäde* 2013, 42, 232–241.

Huyghe, J.M., Janssen, J.D. Quadriphasic mechanics of swelling incompressible porous media. *Int J Eng Sci.* 1997;35:793–802.

Julkunen, P., Harjula, T., Iivarinen, J., Marjanen, J., Seppanen, K., Narhi, T. et al (2009). Biomechanical, biochemical and structural correlations in immature and mature rabbit articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 17(12):1628–1638.

Kerin, A. J., Wisnom, M. R., & Adams, M. A. (1998). The compressive strength of articular cartilage. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 212(4), 273-280.

Klika, V., Gaffney, E.A.; Chen, Y.-C.; Brown, C.P. An overview of multiphase cartilage mechanical modelling and its role in understanding function and pathology. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2016, 62, 139–157.

Knecht, S., Vanwanseele, B., & Stüssi, E. (2006). A review on the mechanical quality of articular cartilage—implications for the diagnosis of osteoarthritis. *Clinical biomechanics*, 21(10), 999-1012.

Kumar, R., Pierce, D. M., Isaksen, V., Davies, C. D. L., Drogset, J. O., & Lilledahl, M. B. (2018). Comparison of compressive stress-relaxation behavior in osteoarthritic (ICRS graded) human articular cartilage. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 413.

Lai, W. M., Hou J.S., Mow V.C. A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. *J Biomech Eng.* 1991;113:245–58.

Laasanen MS, Toyras J, Hirvonen J, et al. Novel mechanoacoustic technique and instrument for diagnosis of cartilage degeneration. *Physiol Meas.* 2002;23:491–503.

Linn FC, Sokoloff L. Movement and composition of interstitial fluid of cartilage. *Arthritis Rheum.* 1965;8:481–94.

Lu, X. L., & Mow, V. C. (2008). Biomechanics of articular cartilage and determination of material properties. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40(2), 193-199.

Mankin HJ, Thrasher AZ. Water content and binding in normal and osteoarthritic human cartilage. *J Bone Joint Surg Am.* 1975; 57:76–80.

Mansour, J. M. (2003). Biomechanics of cartilage. *Kinesiology: the mechanics and pathomechanics of human movement*, 2, 66-79.

Maroudas A. Physicochemical properties of articular cartilage. In: Freeman MAR, editor. *Adult Articular Cartilage*. Kent (UK): Pitman Medical; 1979. p. 215–90.

Mauck, R.L., Soltz, M.A., Wang, C.C., Wong, D.D., Chao, P.H., Valhmu, W.B., et al. (2000). Functional tissue engineering of articular cartilage through dynamic loading of chondrocyte-seeded agarose gels. *J Biomech Eng* 122:252–260.

Mow, V.C., Huiskes, R. (2005). Basic orthopaedic biomechanics and mechano-biology, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Mow, V. C., Gibbs, M. C., Lai, W. M., Zhu, W. B. and Athanasiou, K. A., Biphasic indentation of articular cartilage. Part II: a numerical algorithm and an experimental study. *J. Biomech.*, 1989, 22, 853–861.

Mow, V.C., Kuei, S.C., Lai, W.M., and Armstrong, C.G. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: theory and experiments. *J Biomech Eng* 102, 73, 1980.

Olvera, D., Daly, A., & Kelly, D. J. (2015). Mechanical testing of cartilage constructs. *Cartilage tissue engineering: methods and protocols*, 279-287.

Patel, J. M., Wise, B. C., Bonnevie, E. D., & Mauck, R. L. (2019). A systematic review and guide to mechanical testing for articular cartilage tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 25(10), 593-608.

Sah RL, Kim YJ, Doong JY, Grodzinsky A J, Plaas AH, Sandy JD. Biosynthetic response of cartilage explants to dynamic compression. *J Orthop Res*. 1989;7:619–36.

Schinagl RM, Gurskis D, Chen AC, Sah RL (1997) Depth-dependent confined compression modulus of full-thickness bovine articular cartilage. *J Orthop Res* 15:499–506.

Sokoloff, L., Elasticity of articular cartilage. *Fed. Proc. Am. Soc. Exp. Biol.*, 1966, 25, 1089–1095.

Sokoloff, L. *The Biology of Degenerative Joint Disease*. Chicago, 3. : Univ. of Chicago Press, 1969.

Sophia Fox, A.J., Bedi, A., and Rodeo, S.A. The basic science of articular cartilage: structure, composition, and function. *Sports Health* 1, 461, 2009

Soltz MA, Ateshian GA. Experimental verification and theoretical prediction of cartilage interstitial fluid pressurization at an impermeable contact interface in confined compression. *J Biomech*. 1998;31:927–34.

Wang, H.A., and Ateshian, G. The normal stress effect and equilibrium friction coefficient of articular cartilage under steady frictional shear. *J Biomech* 30, 771, 1997.

Vannah W. M., Childress, D. S., Indentor tests and finite element modeling of bulk muscular tissue in vivo. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 1996, 33(3), 239–252.

Zevenbergen, L., Smith, C.R., Van Rossom, S., et al. Cartilage defect location and stiffness predispose the tibiofemoral joint to aberrant loading conditions during stance phase of gait. PLoS One 13, e0205842, 2018.

BÖLÜM III

Biyomedikal İmplantlarda Aşınma

Ali TOZAR¹

Giriş

Biyomedikal implantlar, tıbbın dönüştürücü alanlarından birini oluşturuyor. İyileşme ve tedavi için umut vaat eden bu teknolojiler, modern tıp pratiğinde büyük bir adımı temsil ediyor. Ancak, bu implante edilen cihazların uzun ömürlü olabilmesi, sağlık endüstrisindeki araştırmacılar ve mühendisler için hala büyük bir mücadele konusu. İmplantların performansını belirleyen faktörlerin başında, aşınma gibi kritik bir mekanizma geliyor.

Biyomedikal implantların günümüz tıbbında önemli bir yeri var çünkü bu teknoloji, yaşamı sürdürebilmek ve sağlık sorunlarını çözebilmek adına önemli bir rol oynuyor. Bu implantlar, kalp pili gibi yaşamsal organların işlevini yerine getirebilir veya eklem protezleri gibi hareket kabiliyetini geri kazandırabilir. Ancak, bu

¹ Doç.Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

cihazların uzun süreli kullanımında karşılaşılan aşınma sorunu, uzun vadeli etkinliklerini sınırlayabilir veya komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, biyomedikal mühendisliğinde ve malzeme bilimindeki araştırmalar, aşınma mekanizmalarını anlamak ve bu teknolojilerin dayanıklılığını artırmak üzerine odaklanmış durumda.

Malzeme seçimi, aşınma direnci ve implant tasarımı gibi faktörler, bu implantların performansını etkileyen temel unsurlardır. Örneğin, biyomalzeme seçimi, implantın uzun ömürlülüğünü ve biyoyumluluğunu belirlemede kritik bir rol oynar. Metalik, seramik ve polimerler gibi farklı biyomalzemelerin kullanımı, her birinin aşınma özellikleri açısından farklı avantajlara ve zorluklara sahip olmasına neden olur. Bu bağlamda, aşınma mekanizmaları ve biyomalzeme seçimi arasındaki ilişki, implantların dayanıklılığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir.

Biyomalzeme Seçimi ve Aşınma Üzerindeki Etkisi

Biyomedikal implantların performansı, seçilen biyomalzemelerin özelliklerine bağlıdır. Örneğin, titanyum gibi metaller, yüksek mukavemetleriyle dayanıklılık sağlarken, seramiklerin düşük sürtünme katsayıları ve aşınma dirençleri mevcuttur. Ancak, polimerlerin esnekliği ve biyoyumluluğu bazen aşınma dirençleri üzerinde değişikliklere yol açabilir. Malzeme seçimi, implantın uzun vadeli performansını etkileyebilecek kritik bir karardır.

Farklı Biyomalzeme Türlerinin Aşınma Direnci ve Dayanıklılığı Üzerindeki Etkileri

Farklı biyomalzeme türlerinin aşınma direnci ve dayanıklılığı, implantın ömrü ve etkinliği üzerinde kritik bir etkiye sahiptir. Metalik implantlar genellikle mekanik dayanıklılık sunar ancak aşınma sonucu parçacık oluşumu riski taşır. Öte yandan, seramikler veya polimerlerin daha düşük aşınma özellikleri olabilir ancak kırılma riski veya kimyasal bozunma gibi diğer faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Biyouyumlu Malzemelerin Aşınma Mekanizmaları

Biyouyumlu malzemeler, vücutla uyumlu olup implantın uzun vadeli kullanımını etkileyen aşınma mekanizmalarına sahiptir. Özellikle, biyouyumlu polimerlerin, yüksek aşınma direnci için özel şekillendirme ve katkı maddeleriyle modifiye edilmesi gerekebilir. Bu, malzemenin dayanıklılığını artırırken biyouyumluluğunu da korumasına yardımcı olabilir.

Aşınma Mekanizmaları

Birleşim Noktalarındaki Aşınma ve Yüzey Aşınması

Implantların birleşim noktalarında ve yüzeylerinde oluşan aşınma, implantın kullanım süresi ve performansı üzerinde belirleyici bir faktördür. Özellikle eklemlerde, parçaların temas noktalarında oluşan aşınma, sürtünme ve stres gibi etkenlerle yakından ilişkilidir. Bu aşınmayı azaltmak için yüzey işlemleri, kaplamalar veya farklı materyal seçimleri geliştirilmelidir.



Şekil 1. Paslanmaz Çelik Bir Diz İmplantı

Yorulma Aşınması ve Materyal Yorgunluğu

Implantların sürekli yük altında olması, malzeme yorgunluğuna ve yorulma aşınmasına neden olabilir. Özellikle tekrarlayan yüklemeler altında, malzeme yapısındaki mikroçatlaklar ve deformasyonlar aşınma mekanizmalarını tetikleyebilir. Bu durum, implantın dayanıklılığını azaltabilir ve uzun vadede başarısızlığa yol açabilir. Bu nedenle, malzeme seçimi ve üretim süreçleri, yorulma aşınmasını azaltmak için büyük önem taşır.

Tribo-korozif Etkiler ve İmplantlardaki Kimyasal Aşınma

Kimyasal etkileşimler ve aşınma, özellikle biyouyumlu metallerin uzun vadeli performansını etkileyebilir. Vücut sıvıları veya çevresel faktörlerle temas halinde olan implantlar, tribo-korozif etkilere maruz kalabilir. Bu durum, malzeme kimyasal bileşiminin değişmesine, aşınma direncinin azalmasına ve implantın yapısındaki bozulmalara yol açabilir.

İmplant Tasarımı ve Aşınma

Optimal İmplant Tasarımı ve Aşınma Direnci İlişkisi

İmplant tasarımı, aşınma direnci üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Özellikle implantın geometrisi, yüzey özellikleri ve malzeme seçimi, aşınma direncini belirlemede kritik faktörlerdir. Tasarımın optimal olması, aşınma direncini artırabilir ve implantın daha uzun süre etkin bir şekilde çalışmasını sağlayabilir.

Aşınma Direncini Artırmak için Tasarım Stratejileri

İmplantların aşınma direncini artırmak için çeşitli tasarım stratejileri mevcuttur. Örneğin, yüzey modifikasyonları veya kaplamalar, aşınma direncini artırmak için yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, implantın hareket mekanizması veya temas noktalarındaki geometrik yapılar üzerinde yapılan değişiklikler de aşınma direncini artırabilir. Bu stratejiler, implantın uzun vadeli performansını

artırmak ve aşınma sonucu oluşabilecek komplikasyonları azaltmak için önemlidir.

Yüzey Kaplamalarının Aşınma Üzerindeki Etkileri

Yüzey kaplamaları, implantın aşınma direncini artırmak için kullanılan önemli bir stratejidir. Özellikle, aşınma direncini artırmak, sürtünmeyi azaltmak veya biyouyumluluğu geliştirmek amacıyla çeşitli kaplama teknikleri kullanılabilir. Bu kaplamalar, aşınma direncini artırarak implantın ömrünü uzatabilir ve aynı zamanda dokularla etkileşimi olumlu yönde etkileyebilir.



Şekil 2. Yüzeylerine Kalsiyum Fosfat Seramik Kaplamalar uygulanmış değişik tasarımda ortopedik implantlar.

Aşınma Testleri ve Değerlendirme

Laboratuvar Ortamlarında Yapılan Aşınma Testlerinin Önemi

Biyomedikal implantların aşınma direncinin belirlenmesi ve değerlendirilmesi için laboratuvar ortamlarında yapılan testler kritik öneme sahiptir. Bu testler, implantın gerçek dünya koşullarında nasıl

davranabileceğini modellemeye yardımcı olur. Özellikle yük altında yapılan sürtünme testleri, aşınma direncini ölçmek ve malzemeler arasındaki sürtünme katsayısını belirlemek için yaygın olarak kullanılır.

İmplantların Aşınma Direncinin Değerlendirilmesi için Kullanılan Yöntemler

İmplantların aşınma direncinin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında tribolojik testler, aşınma parçacıklarının analizi, materyal karakterizasyonu ve yüzey profilometrisi gibi teknikler bulunur. Bu yöntemler, implantın aşınma direncini, yorulma ömrünü ve potansiyel komplikasyonları belirlemek için kullanılır.

Klinik Deneyimler ve Gerçek Dünya Kullanımından Elde Edilen Verilerin Aşınma Değerlendirmesine Etkisi

Klinik deneyimler ve gerçek dünya kullanımından elde edilen veriler, laboratuvar ortamlarında yapılan testlerle elde edilen verilerin tamamlayıcısıdır. Bu veriler, implantın gerçek dünya koşullarında nasıl performans gösterdiğini ve kullanım ömrünü belirlemede kritik öneme sahiptir. Klinik geri bildirimler, implantların revizyon gerekliliği, aşınma ile ilişkili komplikasyonlar ve uzun vadeli etkileri hakkında değerli bilgiler sağlar.

Sonuç

Biyomedikal implantların aşınma konusu, birçok gözlem ve çıkarım içeren önemli bir alanı temsil ediyor. Bu alanda yapılan incelemeler, farklı biyomalzemelerin implant performansı üzerindeki etkilerini açıkça gösteriyor. Örneğin, metalik implantlar genellikle yüksek dayanıklılık sunarken, seramik ve polimer implantlar daha düşük aşınma özelliklerine sahip olabiliyor. Bu durum, seçilen malzemenin implantın uzun ömürlülüğü üzerinde kritik bir etkiye sahip olduğunu gösteriyor.

Aynı zamanda, aşınma mekanizmalarının incelenmesi, implant tasarımının ne kadar kritik olduğunu vurguluyor. Özellikle birleşim noktalarındaki aşınma ve yorulma aşınmasının, implantın dayanıklılığına doğrudan etki ettiği gözlemlendi. İmplantın uzun süreli kullanımında, bu aşınma türlerinin minimize edilmesi veya yönetilmesi, implantın başarılı bir şekilde çalışmasını sağlayabilir.

Bu gözlemler, aynı zamanda laboratuvar testlerinin ve klinik deneyimlerin birleşiminin ne kadar kritik olduğunu da ortaya koyuyor. Laboratuvar ortamlarında yapılan testler, implantın potansiyel performansını gösterirken, klinik deneyimler gerçek dünya kullanımı hakkında önemli bilgiler sunuyor. Birlikte değerlendirildiğinde, bu veriler daha güvenilir ve uzun ömürlü implantların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, biyomedikal implantların aşınma mekanizmaları ve bunların uzun vadeli performansa etkisi, malzeme seçiminden tasarıma ve gerçek dünya deneyimine kadar geniş bir perspektifte incelenmelidir. Bu çeşitli alanların entegrasyonu, gelecekteki gelişmeler ve iyileştirmeler için önemli bir yol haritası sunmaktadır. Bu çabalar, hastaların daha güvenilir ve etkili implantlara erişimini artırarak tıbbi alandaki ilerlemelere katkı sağlayabilir.

KAYNAKÇA

Rodrigues, A. A., De Braganca, A. C., Rodrigues, C. J., & Rocha, L. A. (2019). Wear behavior of biomedical alloys: A review. *Tribology International*, 129, 372-390.

Black, J., & Hastings, G. (Eds.). (2018). *Handbook of biomaterial properties*. Springer.

Wan, G., & Raman, S. (2020). Biomedical implant tribology: Characterization, properties, and tribological performance. *Tribology International*, 151, 106315.

Kurtz, S. M., Devine, J. N., & PEEK Biomaterials Handbook (Second Edition) (2019). William Andrew Publishing.

Saikko, V. (2019). *Biomedical engineering: Bridging medicine and technology*. Academic Press.

BÖLÜM IV

Kalsiyum Fosfatların Biyomedikal İmpantlarda Kullanımları

Ali TOZAR¹

Giriş

Kemik dokularının onarımı ve yenilenmesi, çok eski zamanlardan beri insanlar için önemli bir konu olmuştur. Örneğin, 17. yüzyılda, bir kafatası defektini onarmak için altın ve platin implantlarının nasıl kullanılacağı gibi teknikler üzerine araştırmalar yapılmıştır. O günden bu yana, çeşitli malzemeler kemik dokusunun onarımında kullanılmış ve birçoğu güvenli ve tatmin edici sonuçlar göstermiştir. Kemik greftleri için "altın standart" olarak kabul edilen teknik, genellikle otojen kemik kullanımını içerir; yani, hastanın kendi kemik dokusu greft olarak kullanılır ve biyolojik uyumluluğu artırır. Diğer bir greft türü ise, kemik rekonstrüksiyonu için aynı türden bir donörün kemik dokusunu kullanır. Bu greftlerin temel

¹ Doç.Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi

özellikleri arasında osteogenez, osteoindüksiyon ve osteoiletkenlik yer alır.

Daha az invaziv rejenerasyon seçenekleri arayışında, sentetik biyomalzemeler ortaya çıkmıştır. Bu malzemeler canlı hücrelere sahip olmamalarına rağmen, saflaştırma sürecinden geçtikleri için osteoiletken veya osteoindüktif özelliklere sahiptirler; ayrıca re-vaskülarizasyon aktivitesini teşvik edebilirler. Biyomalzemeler, doku regenerasyonunda yardımcı olur, etkilidir, yüksek klinik başarı oranlarına sahiptir, kaybedilen dokuyu yenileyebilir ve formu ile fonksiyonu geri getirebilir. Bu biyomalzemeler arasında biyoseramikler özellikle önemlidir. Bu materyaller, toz formülasyonları, kaplamaları veya protezleri içerebilir ve biyolojik dokuların onarımı veya değiştirilmesi için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Seramiklerin kemik yedekleri olarak kullanılmasının temel nedeni, yan yana bulunan kemik dokularına yapışabilme yeteneğidir. Son on yılda, biyoaktif seramiklerin kemik greftleri alanındaki araştırmalarının sayısı artmıştır. Biyoaktif seramikler, kalsiyum fosfatın biyomineralizasyonunu teşvik ederek bireyin kan plazmasıyla etkileşime girer.

Biyoseramikler arasında ilk sırada yer alan seramiklerden biri, yoğun alümina içerenlerdir; bu seramikler bioinert, biyolojik olarak uyumlu ve yüksek mekanik dayanıklılığa sahiptir, bu nedenle ortopedik amaçlar için uygundur. Diğer önemli seramikler arasında zirkonya, titanyum dioksit, kalsiyum fosfatlar ve silikat bazlı bileşimlerden oluşan vitroseramikler bulunmaktadır. Günümüzde, kalsiyum fosfat tabanlı biyoseramikler, insan iskeletiyle büyük kimyasal ve kristalografik benzerlikleri nedeniyle önemli bir araştırma ve kullanım alanı bulmaktadır.

Bu çalışmanın temel amacı, kalsiyum fosfat seramiklerinin biyomedikal alandaki geniş uygulamalarını ve kullanımlarını genel çerçevede ele almaktır. Bu alandaki gelişmeleri ve bu seramiklerin potansiyelini anlamak, gelecekteki kemik dokusu yenilenmesi ve onarımı açısından büyük önem taşımaktadır.

Kalsiyum Fosfat Biyoseramikleri

Biyoseramikler, biyolojik ve osteoindüktif özellikleri, kendiliğinden yapışma kabiliyetleri ve mükemmel kimyasal ve mekanik özellikleriyle dikkat çekerler. Kalsiyum fosfatlar, bu biyoseramiklerden biridir ve insan kemikleri ile dişlerinin doğal yapısını oluşturan bir bileşen grubunun bir parçasıdır. 1980'lerden bu yana yapılan araştırmalar, kalsiyum fosfat biyoseramiklerinin biyomedikal alandaki avantajlarını vurgulamıştır.

Kalsiyum fosfat biyomalzemelerinin kemik yerine kullanılmasının ana nedenleri, şekil öncesi bir implant oluşturma zorunluluğunun olmaması, kolaylıkla işlenebilmesi, kemik boşluğunun şekline tamamen uyum sağlayabilmesi, osseointegrasyon yeteneği ve sertleşme sürecinde ısınmamasıdır; bu da implantasyon bölgesinde doku nekrozunu önler.

Günümüzde, ortopedik biyo-mühendislik, daha az invaziv rejenerasyon seçeneklerine odaklanmak için biyobozunur biyomalzemelere yönelik çalışmalar yapmaktadır. Farklı biyomalzemelerin iyileştirilmesi ve birleştirilmesi, daha büyük biyolojik aktivite, daha fazla hücre canlılığı, hücre proliferasyonu ve baskı kapasitesi arayışı içindedir. Bu bağlamda, son on yılda birçok biyomalzeme, iskelet rejenerasyonu ve tamiri alanında kullanılmak üzere geliştirilmiş veya tanıtılmıştır.

Hidroksiapatit (HA) uzun bir süre kemik greftleri için kullanılan tek seramik olmuştur; ancak yavaş biyolojik bozunma gibi bazı sınırlamalardan dolayı, diğer malzemelere olan ilgi artmıştır, örneğin trisalsiyum fosfatlar (TCP). TCP, HA'ya kıyasla biyolojik ortamda daha fazla emilime sahiptir ve bu özelliğiyle kemik yerine kullanım için güçlü bir alternatif haline gelmiştir.

Mevcut araştırmalar, HA'nın TCP-B ile birleştirilmesinin kemik neojenizasyonu açısından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir. Bu birliktelik, daha iyi çözünme kontrolü sağlayarak daha iyi yüzey karakteristiği olan tane ve mikroporların oluşmasına

neden olur. Bu durum, kalsiyum ve fosfor iyonlarının kemik neojenizasyonunda emilimini gerçekleştirir.



Şekil 1. Uçaları Hidrokiapatit Kaplanmış Titanyum İmplant Vidalar

Hidroksiapatit (HA)

HA, kemik dokusunda önemli bir inorganik bileşiktir ve yoğun veya gözenekli polikristalin bir kompleks yapısı vardır. Bileşimi, yaşa, diyet alışkanlıklarına ve patolojik durumlara bağlı olarak değişebilir. Kalsiyum, fosfor ve kalsiyum hidroksit gibi başlıca minerallerden oluşur.

Bu materyal, osteoiletken özelliklere sahiptir ve çevresini saran bağ dokusuyla etkileşime girerek osseointegrasyonu kolaylaştırır. Bu biyomedikal materyalin geniş çapta kullanılmasının bir diğer nedeni, kemik dokusunun mekanik, kimyasal ve fiziksel açılarından benzerlik göstermesidir.

Çalışmalar, diğer kalsiyum fosfat seramiklerinden farklı olarak, HA'nın fizyolojik koşullarda termodinamik olarak stabil

olduğunu ve çevresel dokularla güçlü kimyasal bağlar oluşturduğunu, bu nedenle kırılmadığını göstermektedir. Bu özellikler, özellikle cerrahi, travmatoloji ve kemik tümörlerinin rezeksiyonu sonrası oluşan kavitelerin doldurulması gibi birçok alanda rapor edilmiş ve kullanılmıştır.

Mükemmel fiziksel-mekanik özelliklere sahip olmalarına rağmen, bu özellikleri ortopedik vakalarda olduğu gibi yük taşıma uygulamaları için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, bu tür durumlarda genellikle titanyum gibi materyallerin üzerine kaplama olarak kullanılırlar, ağırlığı destekler ve daha büyük ve daha iyi osseointegrasyona katkıda bulunurlar.

Trikalsiyum Fosfat (TCP)

Kalsiyum fosfat materyallerinin farklı türlerinden biri olan trisalsiyum fosfat (TCP), kemik yerine kullanılan önemli biyomalzemelerden biridir ve kemik dokusuna benzeyen kimyasal bileşimi, biyoaktiviteyi ve biyolojik uyumluluğu içerir. TCP, toz veya blok formunda bulunur ve yeni dokunun büyümesini teşvik eden ve bakımını sağlayan çözünebilir bir biyomalzeme olarak işlev görür; bu özellikleri osteoiletken sürecini kolaylaştırarak bu seramiği işlevsel bir yedek olarak kullanılabilir kılar.

TCP'nin çeşitleri arasında biyomedikal alanlarda en fazla çalışılanlar, TCP- α ve TCP- β 'dir. TCP'nin sert dokuların kemik matriksi ile kimyasal ve kristalografik benzerliği, bu alanlarda yapılan araştırmaları ve iyileştirmeleri teşvik eder.

TCP- β 'nin kemik neojenizasyonunu BMP-2 morfogenetik proteinleri ve otojen kemik gibi diğer biyomalzemelerle karşılaştıran çalışmalar, benzer sonuçları ortaya koymuştur. Kobaylarda yapılan zenojenik greft ve kan türevleri ile karşılaştırmalı histolojik analizler, TCP- β 'nin daha az kemik boşluğu oluşumu ve daha fazla sağlıklı kemik neojenizasyonu sunduğunu göstermiştir. Mikro CT analizleri, bu kombinasyonun kemik defektlerinde kemik rejenerasyonunu teşvik etmede etkili olduğunu hemen belirlemiş ve önemli ölçüde yeni kemik oluşumu ve kemik remodelasyonu

gözlemlenmiştir. Bu nedenle, bu iki biyomalzemenin bir araya getirilmesi, her birinin etkisini artırmak veya azaltmak için önemli bir strateji olabilir ve HA / TCP- β birlikteliği hakkındaki kanıtları geliştirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



Şekil 1. Yüzeyi Trikalسيوم Fosfatla (TCP) Kaplanmış Titanyum Kemik İmplantı

Sonuç

Sentetik biyoaktif seramikler, biyomedikal alanda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir. Bu materyallerin geliştirilmesi, teknoloji ve yenilik aracılığıyla biyolojik özelliklerini iyileştirme ve sınırlamalarını azaltma yönünde aktif olarak araştırılmaktadır. HA ve TCP- β , in vivo ve in vitro birçok çalışmada gösterdikleri çeşitli özelliklerle dikkat çekerler. Bu iki malzemenin bir araya getirilmesi, yeni malzemelerin ve daha üstün özelliklerin arayışının bir sonucudur.

KAYNAKÇA

Hench, L. L., & Jones, J. R. (Eds.). (2008). Biomaterials, artificial organs and tissue engineering. Woodhead Publishing.

Narayan, R. (Ed.). (2013). Biomedical materials. Springer Science & Business Media.

Vallittu, P. K. (Ed.). (2016). Biomechanics and biomaterials in orthopedics. Woodhead Publishing.

Wilson, J., & Low, S. B. (Eds.). (2002). Biocompatibility and performance of medical devices. Woodhead Publishing.

Ducheyne, P., & Healy, K. E. (Eds.). (2008). Comprehensive biomaterials. Elsevier Science.

Ambard, A. J. (2007). Medical and dental space planning: a comprehensive guide to design, equipment, and clinical procedures. John Wiley & Sons.

Bártolo, P. J. (Ed.). (2011). Direct digital manufacturing of medical devices. Woodhead Publishing.

Williams, D. F. (Ed.). (2008). Definitions in biomaterials: Proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, 4-7 April 1984. Elsevier.

Lemons, J. E. (2014). Medical biomaterials: From hydrogels to artificial organs. CRC Press.

Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., & Lemons, J. E. (Eds.). (2004). Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. Elsevier Academic Press.

BÖLÜM V

Prostat Kanserinde Fotodinamik Tedavi

Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN¹
Metin ÇALIŞKAN²

Giriş

Prostat kanseri, dünya genelinde erkeklerde ikinci en sık gözlenen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümler açısından beşinci sırada gelmektedir. Prostat kanseri insidansı ve mortalitesi dünya genelinde heterojen bir yapı sergilemektedir. Coğrafi farklılıklar, toplumların sosyoekonomik yapıları ve devletlerin sağlık politikaları gibi birçok sebebin bu heterojen yapıya sebep olduğu düşünülmektedir. Günümüzde risk faktörleri olarak yaş, ırk, aile öyküsü, obezite, sigara kullanımı ve bazı genetik değişiklikler gösterilmektedir. Geleneksel olarak, prostat kanseri teşhisi, yüksek serum prostat spesifik antijen (PSA) veya anormal dijital rektal

¹ Doç, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

² Dr. Öğr. Üyesi, Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

muayene (DRE) ortamında transrektal ultrason (TRUS) kılavuzluğunda prostat biyopsileri alınarak konmaktadır. Gleason skorlama sistemi histopatolojik evreleme için kullanılmakta ve klinik evreleme ile kombine edilerek prognoz tayini ve tedavi belirlenmektedir. Son on yılda düşük ila orta riskli hastalığı olan yaşlı erkeklerde dikkatli gözlem ve takip önerilmekte, yüksek riskli hastalar için ise prostatektomi ve/veya harici ışın radyoterapisi yaygın olarak kullanılmaktadır ve ardından Androjen yoksunluğu tedavisi (ADT) idamesi gelmektedir. Kastrasyon direnci olarakta bilinen ADT idamesi ardından, genellikle sitotoksik ajan dosetaksel ile kombinasyon halinde enzalutamid gibi yeni nesil endokrin tedavileri standart tedavi olarak uygulanmaktadır. Prostat kanseri organa sınırlı aşamada erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilir olmasına rağmen metastatik prostat kanserinde tedavi yöntemleri yetersizdir. Prostat kanseri tedavisinde günümüzde kullanılan yöntemlerin toksisite, kırmızı ve beyaz kan hücreleri sayılarında azalma, saç kaybı, periphera1 nöropati, erektil inkontinans ve disfonksiyon, metastaz ve ilk tedaviye direnç geliştirme gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bu yan etkilerin azaltılmasına yönelik farklı tedavi yaklaşımlarını bulma ve belirleme konusunda devam eden araştırmalar bulunmaktadır. Günümüzde sağlam dokuya hasar vermeden lokal olarak hasarlı dokuyu hedef alan fotodinamik tedavi çalışmaları oldukça revaçta olup kanser tedavilerinde kullanılan rutin yöntemlerin yan etkilerine karşılık oldukça güvenilir,ucuz ve non-invaziv tedavi modelleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Prostat Kanseri

Prostat kanseri, erkeklerde en sık görülen ikinci kanser türüdür ve gelişmiş ülkelerde kanser vakaları giderek artış göstermektedir (Hart&ark., 2017). Görülme sıklığı, PSA taramasının kapsamına göre ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Erkeklerde meydana gelen ölümlerin % 1-2'sini prostat kanseri oluşturmaktadır (Lavery&ark., 2015). Amerikan Kanser Derneği, 2017 yılında yeni tanı konmuş vakalarının sayısını

161.360 olarak belirlemiş, erkeklerde tümörlerin %20'sini oluşturduğunu bildirmiştir (Song&ark., 2018).

Prostat kanseri teşhisi parmakla rektal muayene ve prostatın dış yüzeyinde tümör açısından şüpheli herhangi bir sertlik ya da düzensizlik olup olmadığı ile kontrol edilmektedir. Standart batın ultrasonu, TRUS rehberliğinde biyopsi, PSA testi prostat kanseri tanısını kolaylaştırmaktadır (Mottet &ark., 2017).

Prostat kanserinin tedavisinde cerrahi (radikal prostatektomi) yöntemler tercih edildiği gibi, ADT, eksternal radyoterapi, kemoterapi, brakiterapi, immünoterapiler ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) gibi tedavi yöntemleride kullanılmaktadır (Evans., 2018). Radikal prostatektomi, prostat kanseri tedavisi için uzun süredir kullanılan, tüm prostat ve seminal veziküllerin eksizyonunu içeren bir yöntemdir (Young &ark., 2002; Walsh&ark., 2017). ADT ile androjenlerin etkilerini bloke edip prostat kanseri büyümesinin yavaşlatılabilmesi hedeflenmektedir. Bu tedavi ile hastaların en az %70-80'inde klinik etki ve %90'ında da biyokimyasal olarak başarıya ulaşıldığı çalışmalarda bildirilmiştir. Fakat, bu etkilerin geçici olduğu da, hastalığının nüks ettiğini gösteren raporlar da bulunmaktadır. Bununla birlikte depresyon, yorgunluk, sıcak basması, erektil disfonksiyon, jinekomasti ve, cinsel zayıflık gibi çeşitli yan etki riskini artırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (Maru&ark., 2018). Eksternal radyoterapi, yüksek enerjili X-ışınları kullanılarak yapılan ağrısız bir tedavi yöntemi olmasına rağmen; tümör lokasyonuna göre diğer dokulara da etki edebilmektedir. Brakiterapinin diğer dokulara zararı azdır; fakat üriner problemler ve ereksiyon güçlüğü gibi yan etkilere neden olabilmektedir. Ayrıca Prostat kanseri tedavisinde paklitaksel, kabazitaksel, dosetaksel, ve mitoksantron gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır. Prednisone, estramustine, satraplatin gibi adjuvan ajanlar da tercih edilmektedir (Nader&ark., 2018). Prostat kanseri önlenemeyen bir kanser değildir. Tedaviler ile tümör dokusu küçültülebilir. HIFU yönteminde ise yüksek yoğunluklu ultrases dalgaları kullanılmaktadır. Böylece kanserli hücrenin yok edilmesi

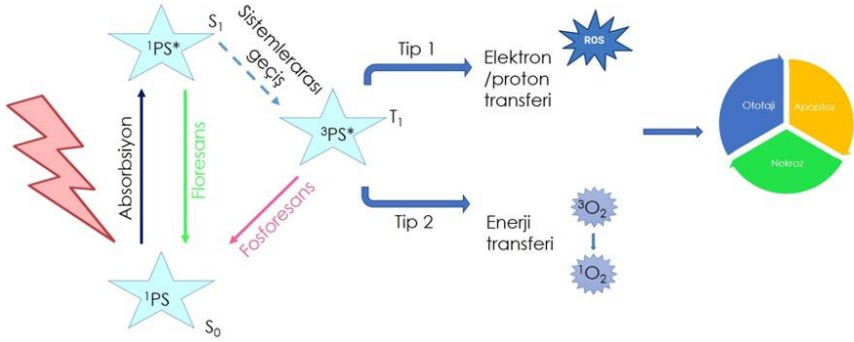
hedeflenmektedir. Ancak HIFU'nun uzun dönem etkileri ve yan etkileri henüz bilinmemektedir. Her tedavi yöntemin avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kanserin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık göstermesi nedeniyle tek bir tedavi yönteminin varlığından bahsetmek mümkün değildir. Alternatif tedavi yöntemleri her zaman araştırılmaktadır.

Fotodinamik Tedavi ile ilgili Bilgiler

Fotodinamik tedavi (FDT), ışığa duyarlı fotosensitif ajanın ortamda bulunan moleküler oksijen varlığında, uygun dalga boyunda görünür ışığa maruz bırakılmasıyla başlıca singlet oksijen oluşumu prensibine dayanan non-invaziv bir tedavi yöntemidir (Bilgin., 1999; Grossweiner &ark., 2005). FDT, 19. yüzyılın sonlarında Dr. Oscar Raab'ın tez çalışmalarını yaptığı sırada tek hücreli organizma olan *Paramecium caudatum* akridin boyası ile boyayıp, çalışma tüpünü pencere kenarında unutması ve hücrelerin öldüğünü göstermesi ile başlamıştır. Daha sonra Tappaneiner ve Jesionek topikal eozin boyasını üç deri kanserli hastaya vererek güneş ışığı ile aktive ettiklerini bildirmişlerdir. Bu FDT'nin bilinen ilk kanser uygulamasıdır. 1966 yılında Lipson ve arkadaşları hematoporfirin türevini (HPD) tekrarlayan meme kanserli hastada kullandıklarını bildirmişlerdir. 1978 yılında ise malign tümörlü hastalara, HPD enjeksiyonu bunu takiben 24-72 saat sonra hastalara kuvvetli kırmızı ışık vererek tümörü başarı ile tedavi ettikleri gösterilmiştir. Uzun süren saflaştırma çalışmaları sonunda ilk FDT ajanı Photofrin® geliştirilmiştir. Ark lambası ile başlayan çalışmalar lazer, LED veya fiber optik sistemlerin kullanılması ile hedef dokular için yeterli ışın dozunun sağlanmasını sağlamıştır. Mesane kanseri tedavisinde Photofrin® aracılı FDT kullanımı Kanada Sağlık Bakanlığı tarafından onaylamıştır. Ayrıca 1995 yılında FDA, Photofrin®'i FDT ajanı olarak kabul edip, resmileştirmiştir (Dougherty &ark., 1998). Bundan sonraki yıllarda Fransa, ABD, Japonya, , Kanada, Hollanda ve İtalya'da Photofrin® aracılı FDT; gastrik kanser, akciğer kanseri, özefagus maligniteleri, jinekolojik maligniteler ve mesane kanseri gibi patolojik durumlar için onaylanmıştır

(Dolmans&ark., 2003). Böylece bir çok yeni fotosensitif ajanın sentezi ve bulunması ile, çeşitli kanserlerin hem de makular dejenerasyon, enfeksiyon hastalıkları, aterosklerotik plakların uzaklaştırılması, aktinik keratoz gibi non-malign hastalıkların tedavisinde klinik FDT uygulamaları ivmelenmiştir (Fayter &ark., 2010).

FDT; fotosensitizer, belirli bir dalga boyuna sahip ışık ve moleküler oksijenden oluşan üç faktörün birleşimine dayanan bir tedavi yöntemidir (Lee &ark., 2020). Fotodinamik reaksiyon, ışığın hedef dokudaki fotosensitizer tarafından emilmesiyle başlar ve ROS oluşumuna yol açan bir dizi fotokimyasal reaksiyonu tetikler (Fitzgerald&ark., 2017). Işık, fotosensitizer tarafından absorbe edildikten sonra Tip 1 reaksiyon yolu ile serbest oksijen radikalleri veya Tip 2 reaksiyon yolu ile tekil oksijen oluşabilir. Tip-I mekanizma, fotosensitizerin uyarılmış durumunun biyomoleküllerle yük-transfer etkileşimini içeren, ayrıca süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerini üretebilen radikal zincir reaksiyonlarını tetikleyen temasa bağlı bir mekanizmadır. Tip-II mekanizma ise, fotosensitizerin üçlü uyarılmış durumundan moleküler oksijene enerji transferini içerir, bu da singlet oksijenin oluşmasına neden olur. Hem Tip-I hem de Tip-II mekanizmalar biyolojik hedeflerin oksidasyonuna neden olur (Baptista&ark., 2021; Bacellar &ark., 2015). Fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak fotosensitizerler, hücre içinde çekirdek (Zeng&ark., 2020), plazma zarı (Kim&ark., 2014), lizozomlar (Li&ark., 2017), mitokondri (Morgan&ark .,2001) veya endoplazmik retikulum (Castano&ark., 2004) gibi farklı organellerde birikebilir. Fotosensitizerlerin hücre altı lokalizasyonu özellikle önemlidir çünkü temel hücresel bölümlerdeki spesifik hasarlar, düzenlenmiş birçok hücre ölümü mekanizmasını aktive edebilir (Tsubone&ark., 2019; Oliveira&ark., 2011). Işıkla indüklenen hasar, fotosensitizerin hücre içi konumuna bağlı olarak spesifik sinyal yollarını tetikleyebilir (Castano &ark.,2005).



Şekil 1. Fotodinamik tedavi Mekanizması

FDT dermatoloji, onkoloji, jinekoloji ve üroloji gibi tıbbi disiplinlerde yaygın olarak kullanılan, baş ve boyun tümörleri, bazal hücreli karsinom, akciğer kanseri, T-hücreli lenfoma ve yaşa bağlı makula dejenerasyonunun palyatif tedavisi için FDA tarafından onaylanmış bir tedavi seçeneğidir (Kwiatkowski &ark., 2018; Van Straten &ark .,2017). Fotosensitizer tarafından ortaya çıkan $^1\text{O}_2$ üretimi, *in vitro* çalışmalarda FDT için önemli bir göstergedir. Hücrede farklı hücre ölüm mekanizmaları meydana gelmektedir. *In vivo* olarak etkili bir şekilde FDT'yi gerçekleştirmek için, hastalıklı dokuların hepsine yeterli ışık ulaşmasını sağlamak gerekir. Bu, ışığın çeşitli dokularda nasıl dolaştığını ve absorpsiyonun ve saçılmanın relatif etkilerini anlamayı içerir. Fotosensitizerin çoğunun aynı zamanda floresan olması, çeşitli optik görüntüleme ve izleme stratejilerinin FDT ile birleştirilmesini sağlar. FDT'nin sonuçlarını belirleyen en önemli faktör, fotosensitizerin hedef doku ya da hücrelerle nasıl etkileşime girdiği ve bu etkileşimde fotosensitizerin subselüler lokalizasyonu olduğu yönündedir.

Prostat Kanserinde Fotodinamik Tedavi

Prostat kanserinde FDT ile ilgili ilk klinik çalışma 1990 yılında Windahi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. İki hastaya transüretal radikal prostatektomi sonrası küresel ışık difüzörü ile HpD ve Photofrin® aracılı FDT ayrı olarak uygulamıştır. Beş ay sonra PSA değerlerinin sırasıyla 2.5 ve 0.2

ng/ml'ye düştüğü ve 6 ayın sonunda yapılan biyopsinin ardından, tümörün histolojik olarak hiçbir bulgusuna rastlamadıklarını bildirmişlerdir (Windahi &ark., 1990).

Prostat kanseri tedavisi için kullanılan bir diğer ajan 5-Aminolevulinik asit (ALA)'tır. ALA heme ve PpIX'in öncüsüdür. Bir dizi enzimatik eylem yoluyla güçlü, ışığa duyarlı PpIX üretebilir. PpIX 420 ve 640 nm'de etkinleştirilen absorpsiyon bandına sahiptir. Prostat kanserinde ALA kaynaklı PPIX'in lokalizasyonunu ve etkinliğini bildirilmiştir. Yaşları 52-70 arasında değişen, Gleason skoru 4-8 olan prostat kanserli 14 hastaya oral olarak ALA (20 mg/kg) verilmiştir. 4 saat sonra hastalara FDT ışınlaması (633 nm) uygulanmıştır. PSA değeri, 6 hafta sonra düştüğü ardından bir yıl sonra yavaş yavaş arttığı bildirilmiştir (Zaak&ark., 2003).

Meme kanseri ve malign melanomlar için de FDA tarafından onaylanmış bir fotosensitizer olan Motexafin Lutesium (MLu, Lutex®, Lutrin®), 730-770 nm'de güçlü bir şekilde emilen, suda çözünebilen pentadentat aromatik metalloteksaferindir (Yang&ark., 1996; Sessler &ark., 2000). 2006 yılında Du ve ark. tekrarlayan prostat kanseri olan 16 hastada (ortalama yaş 69, Gleason skoru 6-9) Mlu aracılı FDT ile ilgili bir faz I çalışması bildirmişlerdir (Du&ark., 2006). Diğer klinik çalışmalarda olduğu gibi bazı hastaların PSA değerleri FDT'den sonraki 1-2 ay içinde başlangıç değerinin altına düşmüş, daha sonra tekrar yükselmiştir (Patel&ark .,2008).

Tookad®, dokuya 2 cm derinliği ile nüfuz edebilen 763 nm'de NIR ışığı ile aktive edilebilen bakteriyoforbit türevi bir fotosensitizerdir. Bu fotosensitizerler tümör kan damarlarını yok ederek kanser hücrelerini öldüren vasküler hedefli ajanlardır. Tookad® aracılı FDT, vasküler hedefli fotodinamik tedavi (VTP) olarak da bilinir. Padoporfin (WST09, Tookad®) hidrofobik; Padeliporfin (WST11, Tookad®) hidrofilik bir ajandır. Trachtenberg ve ark. eksternal ışın radyoterapisini (EBRT) takiben tekrarlayan prostat kanseri olan hastalarda VTP'nin ilk faz I/II klinik denemesini bildirmiştirlerdir (Zhu &ark., 2004). İlk denemenin, birincil amacı tedavinin güvenliği göstermektir. WST09 aracılı VTP (ışın dozu

100J/cm)' yi Gleason skoru> 6'dan büyük olan 24 hastada uygulamışlardır (faz I), 28 hastanın olduğu ikinci gruba ise 230 J/cm veya 360 J/cm dozlarda WST09 aracılı VTP uygulanmıştır (faz II) (Weersink&ark., 2005, Trachtenberg &ark .,2008). Sonuçlar, güvenli ilaç konsantrasyonu ve uygun ışık yoğunluğu ile terapötik etkinin önemli olduğunu göstermiştir. Lokalize prostat kanseri olan 85 hastaya (Gleason skoru 3 + 3) WST11 aracılı VTP uygulanan başka bir çalışmada 4 mg/kg WST11 ve 200 J/cm ışık uygulamasının ardından hastaların %80'inden fazlasının biyopsisinin negatif çıktığı bildirilmiştir.

Sonuç olarak Fotodinamik tedavi, prostat kanseri için odak tedavisi olma potansiyeline sahiptir ancak mevcut metodolojinin belirsizlikleri ve eksiklikleri vardır. Prostat kanseri için FDT'nin eksiklikleri, ışık dozu, ilaç dozu ve oksijen dozimetrisi gibi kritik parametrelerin optimize edilmesiyle aşılabılır. Fotodinamik tedavi, Prostat kanseri için umut vaat eden bir tedavi yöntemidir.

KAYNAKÇA

Bacellar, I.O.L., Tsubone, T.M., Pavani, C., Baptista, M.S., de Julho, U.N., Huang, Y. (2015) Photodynamic Efficiency: From Molecular Photochemistry to Cell Death. *Int. J. Mol. Sci*, 16, 20523-20559.

Baptista, M.S., Cadet, J., Greer, A., Thomas, A.H. (2021) Photosensitization Reactions of Biomolecules: Definition, Targets and Mechanisms. *Photochem. Photobiol*, 97, 1456-1483.

Bilgin, M. D. (1999) Biomedical application of photosensitization, (Doktora Tezi), Illinois Institute of Technology, Chicago, IL, USA.

Castano, A.P., Demidova, T.N., Hamblin, M.R. (2005) Mechanisms in photodynamic therapy: part two-cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2(1), 1-23.

Castano, A.P., Demidova, T.N., Hamblin, M.R. (2004) Mechanisms in Photodynamic Therapy: Part One-Photosensitizers, Photochemistry and Cellular Localization. *Photodiagn. Photodyn. Ther*, 1, 279-293.

Dolmans, D.E, Fukumura, D., Jain, R.K. (2003) Photodynamic therapy for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 380-38

Dougherty, T.J., Gomer, C.J., Henderson, B.W., Jori, G., Kessel, D., Korbely, M., Moan, J., Peng, Q. (1998) Photodynamic Therapy. *Journal of National Cancer Institute*, 90(12), 889-905.

Du, K.L., Mick, R., Busch, T.M., Zhu, T.C., Finlay, J.C., Yu, G. (2006) Preliminary results of interstitial motexafin lutetium-mediated PDT for prostate cancer. *Lasers Surg Med*, 38,427-434.

Evans, A.J.(2018) Treatment effects in prostate cancer. *Mod Pathol*, 31(S1),110-121.

Fayter ,D., Corbett, M., Heirs, M., Fox, D., Eastwood, A. (2010) A systematic review of photodynamic therapy in the treatment of pre-cancerous skin conditions, Barrett's oesophagus and cancers of the biliary tract, brain, head and neck, lung, oesophagus and skin. *Health Technology Assessment*, 14(37),1-288.

Fitzgerald, F. (2017) Photodynamic Therapy (PDT): Principles, Mechanisms and Applications; Nova Science Publishers, Inc.: New York, NY, USA.

Grossweiner, L.I., Jones, L.R., Grossweiner, J.B., Rogers, B.H.G. (2005). The science of phototherapy: An Introduction, *Springer*.

Hart, N.H., Galvoa, D.A., Newton, R.U. (2017) Exercise medicine for advanced prostate cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 11(3),247-57.

Kim, J., Santos, O.A., Park, J.H. (2014) Selective Photosensitizer Delivery into Plasma Membrane for Effective Photodynamic Therapy. *J. Control Release*,191, 98-104

Kwiatkowski, S., Knap, B., Przystupski, D., Saczko, J., Kędzierska, E., Knap-Czop, K., Kotlińska, J., Michel, O., Kotowski, K., Kulbacka J. (2018) Photodynamic therapy – mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed. Pharmacother*, 106, 1098-1107

Lavery, A., Kirby, R.S.,Chowdhury, S. (2015) Prostate cancer. *Medicine*, 44 (1), 47-51

Lee, C.N., Hsu, R., Chen, H., Wong, T.W. (2020) Daylight photodynamic therapy: An update. *Molecules*, 25(21), 5195.

Li, M., Tian, R., Fan, J., Du, J., Long, S., Peng, X. (2017) A Lysosome-Targeted BODIPY as Potential NIR Photosensitizer for Photodynamic Therapy. *Dye. Pigment*, 147, 99-105.

Maru, S., Uchino, H., Osaw, T., Chiba, S., Mouri, G., Sazawa, A. (2018) Long-term treatment outcomes of intermittent androgen

deprivation therapy for relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *Plos One*, 13(5),e0197552.

Morgan, J. & Oseroff, A.R. (2001) Mitochondria-Based Photodynamic Anti-Cancer Therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 49, 71-86.

Mottet, N., Bellmunt, J., Briers, E., Bolla, M., Bourke, L., Cornford, P., De Santis, M., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Wiegel, T., Arfi, N., van den Bergh, R.C.N., van den Broeck, T., Cumberbatch, M., Fossati, N., Gross, T., Lardas, M., Liew, M., Moldovan, P., Schoots, I.G. and Willemse, P.M. (2017) EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, European Association of Urology.

Nader, R., Amm, J.E., Ching, J.B.A. (2018) Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian J Androl*, 20(3),221-229.

Oliveira, C.S., Turchiello, R., Kowaltowski, A.J., Indig, G.L., Baptista, M.S. (2011) Major Determinants of Photoinduced Cell Death: Subcellular Localization versus Photosensitization Efficiency. *Free Radic. Biol. Med*, 51, 824-833.

Patel, H., Mick, R., Finlay, J., Zhu, T.C., Rickter, E., Cengel, K.A. (2008) Motexafin lutetium-photodynamic therapy of prostate cancer: Short- and long-term effects on prostate-specific antigen. *Clin Cancer Res*, 14,4869-4876.

Sessler, J.L. & Miller, R.A. (2000) Texaphyrins new drugs with diverse clinical applications in radiation and photodynamic therapy. *Biochem Pharmacol*, 59,733-739.

Song, Z., Yao, Q., Zhou, Z., Ma, Z., Chen, G. (2018) Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta analysis. *Endocr Connect*, 7(12),294-303.

Trachtenberg, J., Weersink, R.A., Davidson, S.R.H., Haider, M.A., Bogaards, A., Gertner, M.R. (2008) Vascular-targeted

photodynamic therapy (padoporfin, WST09) for recurrent prostate cancer after failure of external beam radiotherapy: a study of escalating light doses. *BJU Int*, 102,556-562.

Tsubone, T.M., Martins, W.K., Baptista, M.S., Baptista, M.S. (2019) Identifying Specific Subcellular Organelle Damage by Photosensitized Oxidations. *Yale J. Biol. Med*, 92, 413-422.

Van Straten, D.V., Mashayekhi, H.S., de Bruijn, S. Oliveira, Robinson, D.J. (2017) Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions. *Cancers*, 9 (2), 19.

Walsh, P.C., & Donker, P.J. (2017) Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol*, 197(2S), 165-170.

Weersink, R.A., Bogaards, A., Gertner, M., Davidson, S.R.H., Zhang, K., Natchev, G. (2005) Techniques for delivery and monitoring of TOOKAD (WST09)-mediated photodynamic therapy of the prostate: Clinical experience and practicalities. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 79,211-222.

Windahl, T., Andersson, S.O., Lofgren, L. (1990) Photodynamic therapy of localised prostatic cancer. *Lancet*, 336(8723),1139.

Young, H.H. (2002) The early diagnosis and radical cure of carcinoma of the prostate. Being a study of 40 cases and presentation of a radical operation which was carried out in four cases. *J Urol*, 167(2 Pt 2),939-946.

Young, S.W., Woodburn, K.W., Wright, M., Mody, T.D., Fan, Q., Sessler, J.L., et al. (1996) Lutetium texaphyrin (PCI-0123): A near-infrared, water-soluble photosensitizer. *Photochem Photobiol*, 63,892-897.

Zaak, D., Sroka. R., Höppner, M., Khoder, W., Reich, O., Tritschler, S., et al. (2003) Photodynamic therapy by means of 5-

ALA induced PPIX in human prostate cancer – preliminary results. *Med Laser Appl*, 18,91-95.

Zeng, X., Yan, S., Chen, P., Du, W., Liu, B.F. (2020) Modulation of Tumor Microenvironment by Metal-Organic-Framework-Derived Nanoenzyme for Enhancing Nucleus-Targeted Photodynamic Therapy. *Nano Res*, 13, 1527-1535.

Zhu, T.C., Glatstein, E., Hahn, S.M., Dimofte, A., Finlay, J.C., Stripp, D. (2004) Optical properties of human prostate at 732 nm measured in vivo during motexafin lutetium-mediated photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*, 79(3):231-241.

Biyofizik Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal

Biyofizik, doğanın temel yasalarını biyolojik sistemlerle birleştiren büyüleyici bir disiplindir. "Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal" adlı kitap, biyofizik alanının etkileyici bir örneğini sunmaktadır. Bu kitap, biyofizik alanına giriş yapacak okuyucular için kapsamlı bir rehber niteliği taşıırken, insan doğasının karmaşıklığını anlamaya yönelik başlangıç yapmayı da amaçlıyor.

Biyofizik, biyolojik sistemlerin fiziksel prensiplerini inceleyen bir disiplindir ve tıbbi elektromanyetik ile biyomedikal mühendislik arasında önemli bir köprü işlevi görür. Bu kitap, biyofizik prensiplerini elektromanyetik ve biyomedikal uygulamalarla entegre ederek okuyuculara bir perspektif sunmaktadır. Bu kitapta elektromanyetik alanların biyolojik sistemlerle etkileşimi, biyofiziksel açıdan incelenmektedir. Hücresel düzeydeki elektriksel olaylar, biyolojik dokuların elektromanyetik dalgalarla nasıl etkileştiği konularında temel bir anlayış sunar. Bu alan, tıbbi görüntüleme tekniklerinin, teşhis ve tedavi amaçlı cihazların tasarımını biyofiziksel temellere dayandırarak nasıl geliştirildiğini açıklar.

Biyofizik, biyomedikal mühendisliği doğrudan etkileyen bir alan olduğundan, kitap aynı zamanda biyomedikal mühendisliğin temel kavramlarına vurgu yapar. Tıbbi cihazların tasarımı ve geliştirilmesi süreçlerinde, biyofiziksel prensiplerin nasıl entegre edilebileceği anlatılır. Okuyuculara biyolojik sistemlerin karmaşıklığını anlama ve elektromanyetik prensipleri biyomedikal uygulamalara nasıl entegre edebileceklerini kavramaya olanak sağladığı kazandırır. Ayrıca, bu kitap biyofizik alanındaki güncel gelişmeleri de takip eder ve bu gelişmelerin elektromanyetik ve biyomedikal uygulamalara olan etkilerini değerlendirmektedir. Okuyuculara alanlarındaki güncel ve ileri düzey bilgiler sunarak, gelecekteki tıp teknolojilerine yönelik bir vizyon kazanmalarına yardımcı olmaktadır.

Sonuç olarak, "Temel Tıbbi Elektromanyetik ve Biyomedikal" adlı kitap, elektromanyetik prensipleri ve biyomedikal mühendislik konularını biyofizik alanıyla entegre ederek, okuyuculara bu disiplinler arası alanlarda sağlam bir temel sunmayı amaçlar. Bu yaklaşım, tıp teknolojilerinin gelişiminde ve uygulanmasında daha etkili ve bilgiye dayalı bir rol oynamak isteyenlere önemli bir kaynak sağlamaktadır.