



Düşük Enerjili Darbeli Elektromagnetik Alanların Yara İyileştirmesine Etkileri

Effects of Low Energy Pulsed Electromagnetic Fields on Wound Healing

Mehmet GÜMÜŞAY¹, Adnan KAYA²

¹ Elektronik Mühendisliği Bölümü
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
mehmet.gumusay@ikc.edu.tr

² Elektronik Mühendisliği Bölümü
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
adnan.kaya@ikc.edu.tr

Özetçe

Yara iyileşmesi ve doku rejenerasyonu süreci pek çok lokal ya da sistemik faktör tarafından yönlendirilen bir işlemler dizisinin karmaşık entegrasyonuna bağlıdır. Yara iyileşmesi oldukça iyi çalışılmış ve patofizyolojik sürecin çoğu iyi anlaşılabilir olmasına rağmen, bazı eksik noktalar daha ileri çalışılmalıdır. Son çalışmalarda elektromanyetik alanın yara iyileşmesi üzerine etkileri de ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Bu çalışmada, düşük frekanslı darbeli elektromanyetik alanların yara iyileşmesine etkisi incelenecek olup, simülasyon ve *In Vivo* deneyler yapılaraktır. SMA (Şekil Hafızalı Alaşım-NiTi) gibi yeni malzemelerle yüksek performanslı esnek, kolay entegre edilebilir özellikle aplikatör tasarlanacaktır. FDA ve WHO nun onayladığı düşük seviyeli elektromanyetik enerji üreten %10 duty cycle ile 1 KHz de darbe modüleri 27.1M Hz ISM bandında çalışan özellikle yara iyileşmesinde 3 katı oranında artış sağlayan bir cihaz geliştirilecektir.

Abstract

Wound healing and tissue regeneration processes depend on complex integration of a sequence of operations which are driven by many local or systemic factor. Although wound healing has been well studied and most of its pathophysiological processes well understood, some deficiencies should be studied further. Recently, the effects of electromagnetic fields on wound healing have been studied in detail. In this study, the effect of low frequency pulse electromagnetic fields on wound healing is to be analyzed; simulation will be performed with *IN VIVO* experiments. High-performance, flexible, can be integrated easily applicator will be designed with new materials such as NiTi shape memory alloys. A device will be developed to increase wound healing by 3 times that producing low-level electromagnetic energy approved by FDA and WHO with 10% duty cycle, pulse modulated at 1 kHz and 27.1 Hz operating ISM band.

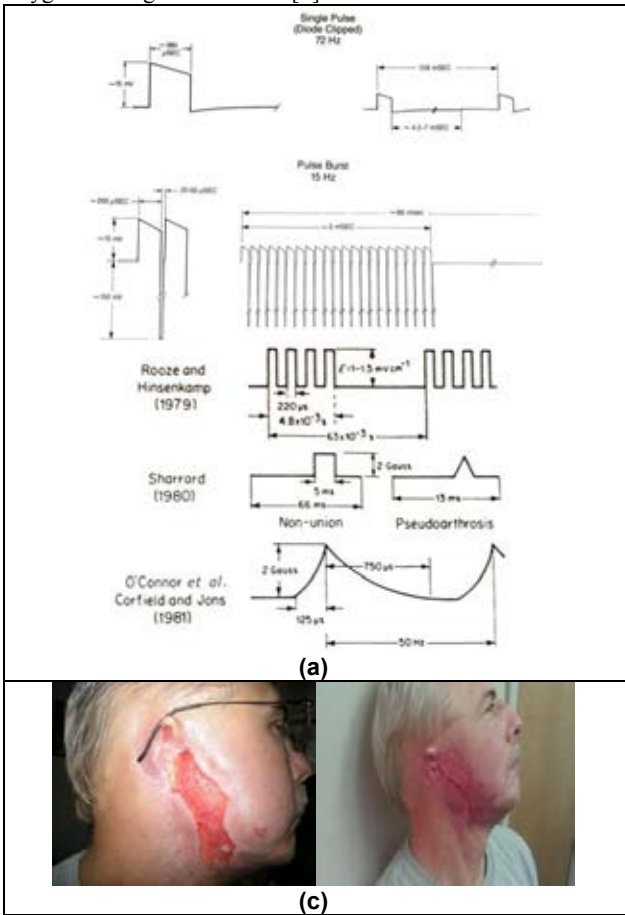
1. Giriş

Vücuttaki onarım olayları içerisinde, doku ile sonlanmadan, gerçeğe en yakın biçimde yeniden yapılanma ile karakterize olan yara iyileşmesi doku iyileşmesidir. Doku iyileşmesi; dayanıklılığı, oluşumu, yenilenmesi ve yapılanması çok sayıda genel ve yerel düzenleyicilere bağlı olan, hücreler yapılarının karşılıklı etkileşimini içeren karmaşık bir süreçtir. Diğer yandan doku iyileşmesini olumlu ya da olumsuz etkileyen genel ve yerel etkenlerle ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen patofizyolojisi ve etkileyen faktörlerin mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yara iyileşmesinde etkili faktörler, iyileşmenin uyarılması ve en iyi tedavi konusunda arayışlar devam etmektedir. Tıbbi uygulamalarda doku iyileşmesi için tasarımcıların ilgilendiği belirli iki tip düzenleme vardır. Birincisi izin verilebilir frekanstır. Bu tip vücudun dışını kullanan uygulamalar, kısa zaman periyodu için (Hipotermi tedavisi, ağrı kontrolü, kalp ablasyonu v.b.) etkili olurlar. İkinci tipte, yüksek frekanslar daha düşük anten boyutu avantajına sahiptir fakat vücut içine daha düşük nüfuz etme derinliği dezavantajına sahiptir. Medikal uygulamalarda kullanılan antenler, aplikatör ve verici sistemler; vücuda yerleştirilebilir medikal cihazlarla haberleşme ve görüntüleme uygulamalarını; kanser, kalp anormallikleri ve hipoterminin tedavisi için ısıtma uygulamalarını; ağrının azalması, iyileşmenin artması ve RF güvenlik değerlendirmesi için alanların ölçümü uygulamalarını kapsar. Bu uygulamaların bazıları dünya çapında kabul görmüştür ve halen insan konularında uygulanmaktadır diğerleri ise hala araştırma ve geliştirme safhalarındadır.

Manyetik alan tedavisi çok uzun bir geçmişe sahiptir. Antik Yunan, Çin, Japonya ve Avrupa doğal manyetik materyalleri günlük uygulamalarında kullanmışlardır. 500 yıl önce, İsviçreli bir bilim adamı olan Paracelsus, miknatısın hastalıkların tedavisinde kullanımı üzerinde araştırmalar yaptı. Fakat doğal miknatıs çok zayıf ve bu düşünce birkaç kişinin ilgisini çekmişti. 1800'lerde Gauss, Weber, Faraday ve

Biyomedikal Ölçüm

Maxwell gibi bilim adamları günümüz modern elektrik ve manyetizma ile ilgili önemli araştırmalar yapmışlardır. Modern magnetoterapi ise ikinci dünya savaşından sonra besleyen akımın çeşitli dalga şekilleriyle oluşturulmuş hem manyetik hem de elektromanyetik alan tanımlanmasıyla başlamıştır. Japonya başta olmak üzere, Avrupa ülkeleri ve Sovyetler Birliği'ne yayılmıştır. 1960-1985 periyodu arasında neredeyse tüm Avrupa ülkeleri kendi magnetoterapik sistemlerini dizayn etmiştir. Magnetoterapi ile ilgili ilk kitap 1982 yılında Bulgaristan'da N. Todorov tarafından yazılmıştır. Bu kitapta, 33 farklı patolojiye sahip 2700 hastanın tedavisi için kullanılan manyetik alan ile ilgili tecrübeler özetlenmiştir. 1970'lerde, Andrew Bassett takımı geciken kırıkların tedavisi için çok spesifik bifazik düşük frekans sinyali uygulayarak yeni bir metod tanıtmışlardır. 10 sene sonra, FDA, yüzeysel yumuşak dokuların ağrı ve ödem tedavisi için darbeli radyofrekans elektromanyetik alan (RFA) kullanımına izin vermiştir. Günümüzde zayıf elektromanyetik alanlar (EMA) geciken kırıklar, ağrı giderimi, multipl skleroz ve parkinson hastalığı gibi çeşitli iyileştirme proseslerinde yaygın olarak kabul edilmektedir. Kanıtlanan bu faydalar statik ve zamanla değişen magnetik alanlarla elde edilebilir. Şekil 1 de bazı uygulamalar görülmektedir. [1]



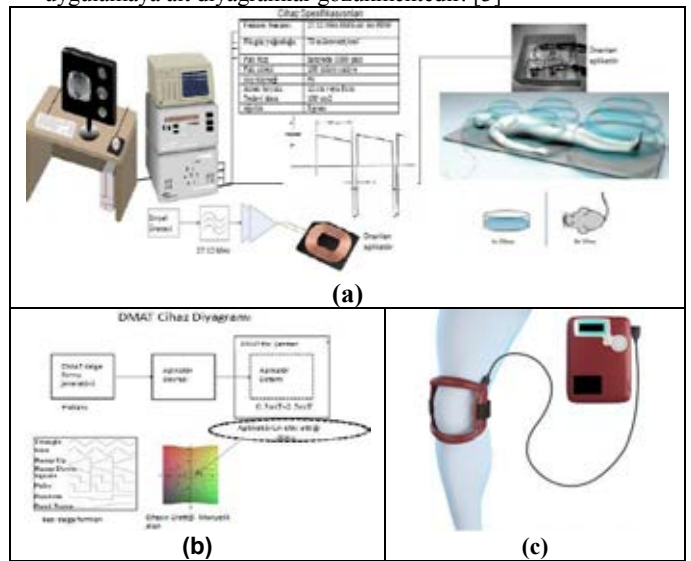
Şekil 1. (a) Literatürde kullanılan değişik darbe dalga formları **(b)** İki haftada 5 seans elektromanyetik alan tedavisi sonucu ameliyat nedeniyle yüzde oluşan yaranın iyileşmesi [2]

Darbe radyofrekans elektromanyetik alan (PRFE) tedavisi kronik yaraların iyileştirilmesinde önemli başarılar

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

göstermiştir. Kısa dalga boylu radyofrekans bandında genellikle 27.12 MHz'de iyonize olmayan enerjidir. İlk olarak Ginsburg tarafından önerilen daha sonra ağrı ve ödem için yüzeysel yumuşak dokuların tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından izin verilen darbeli radyofrekans sinyali 27.12 MHz darbeli modudur. Bu teknolojinin keşfedildiği 1950'lerden bu yana yapılan ortopedik çalışmalar gibi klinik çalışmalar ve cerrahi iyileşmeler de PRFE başarılı bir klinik terapi olduğunu göstermiştir.

Darbeli elektromanyetik alan sinyallerinden maksimum indüklenen elektrik alanlar, 5 kHz frekans altında iken, bir darbeli radyo frekans sinyali genellikle 13-40 MHz aralığında kısa dalga bandında sinüzoidal dalgaların tekrarlı atımlarını içerir. Termal olmayan ve düşük termal darbeli radyo frekans sinyallerinin güncel klinik uygulaması 10-100 μ s atımlı 10-1000/sn' de tekrar eden bir 27.12 MHz sinüzoidal dalga taşıyıcı içerir. Bu sinyal darbeli elektromanyetik alan dalga formlarının mV/cm elektrik alanlardan çok daha yüksek olan V/cm'de bulunan 27.12 MHz'de pik elektromanyetik alanları indükler [10]. Literatürde kısa 65 μ saniye atımlı ve atımlar arasında 1600 μ saniye duraklamaya sahip sinyalin 30 dakikalık kullanımda ısı oluşturmadığı çalışmalar vardır. Ca^{+2} ve Mg^{+2} rezonans frekansı olan 76.6 Hz de, 40 μ T'lık sinüzoidal manyetik alan da kullanılmıştır. Şekil 2'de uygulamaya ait diyagramlar görülmektedir. [3]



Şekil 2. (a) Uygulamanın blok diyagramı, **(b)** DMAT tekniğinin diyagramı **(c)** Portatif ve endüstriyel bir ürün

Electro Quasi-Static Formulation: Düşük frekanslı rejimde (frekansın 1 MHz'den düşük) elektromanyetik dalga boyu insan vücudunun boyutlarından çok daha büyüktür. Bu nedenle, dalga propagasyon teorisi ihmal edilip ihmal edilip elektrik ve manyetik alan ayrı düşünülebilir. Elektro-kuasi-statik formülasyonunda manyetik alan zamandan bağımsız olarak düşünülebilir. Bu da rotasyonsuz elektrik alanla sonuçlanır.

$$\frac{\partial \vec{B}(\vec{r}, t)}{\partial t} = 0 \quad (1)$$

Biyomedikal Ölçüm

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)

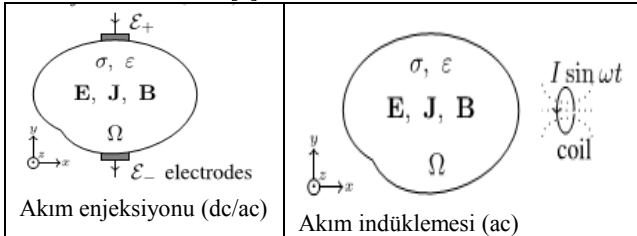
Skalar potasyon yaklaşımı rotasyonsuz alanlar için kullanılabilir. Elektrik alan bir scalar potasyon gradienti ile tanımlanabilir:

$$\vec{E}(\vec{r}, t) = -\nabla\varphi(\vec{r}, t) \quad (2)$$

Zamana bağlı elektro kuasi-statik denklem:

$$-\nabla\left(\frac{\partial}{\partial t}(\varepsilon\nabla\varphi(\vec{r}, t))\right) + \kappa\nabla\varphi(\vec{r}, t) = 0 \quad (3)$$

Görüntülenecek olan belirli bir nesnenin 3 boyutlu domaini Ω ve bu domaindeki E zaman harmonik elektrik alandan meydana gelen admittivitesi: $\kappa = \sigma + i\omega\varepsilon$. Şekil 3'te görüldüğü gibi Ω içinde J, E ve B'yi üretmek için iki yöntem vardır: dc veya ac akımın Ω içine bir çift elektrot daldırarak veya Ω dışındaki bir bobinden ac akım akışı kullanarak Ω içinde eddi akımları indüklemek. [4]



Şekil 3. Akım enjeksiyonu ve Akım indüklemesi
E, J, B ve κ büyüklükleri Maxwell denklemleri ile ilgilidir.

$$J = (\sigma + i\omega\varepsilon)E = \frac{1}{\mu_0}\nabla\times B \quad (4)$$

$$\nabla\times E = -i\omega B, \nabla\cdot B = 0 \quad (5)$$

A vektörün manyetik potansiyeli $B = \nabla\times A$ eşitliğini sağlıyor ve $\nabla\cdot A = 0$ indüklenen zamanlı harmonik potansiyeli u, şu denkleme dayanır:

$$\nabla\cdot(\kappa\nabla u) = i\omega\nabla\kappa\cdot A \quad (\Omega \text{ içinde}) \quad (6)$$

κ 'nın isotropik olduğu varsayımıyla, κ ve B (4) ve (5)'ten elde edilebilir.

$$-\nabla^2 B = \nabla\ln\kappa(\nabla\times B) - i\omega\mu_0 \quad (\Omega \text{ içinde}) \quad (7)$$

Tablo 1. Yapılmış bazı *In Vitro* ve *Ex vivo* EMA/PEMF çalışmalarının deri tamir mekanizmasında yer alan hücreler tarafından eksprese edilen sitokinler ve inflamasyon mediyatörleri üzerindeki etkileri [5]

Hücre tipi	Dalga tipi	Frekans (Hz)	İntensite (mT)	Maruziyet süresi (saat)	Etki
Fare makrofajı	sinüs	50	1	24	Arttı
İnsan Fibroblastı	darbeli	75	1.5	24	Azaldı
Fare Makrofajı	sinüs	50	1	24	Arttı
İnsan monosit	sinüs	50	1	Gece	Arttı

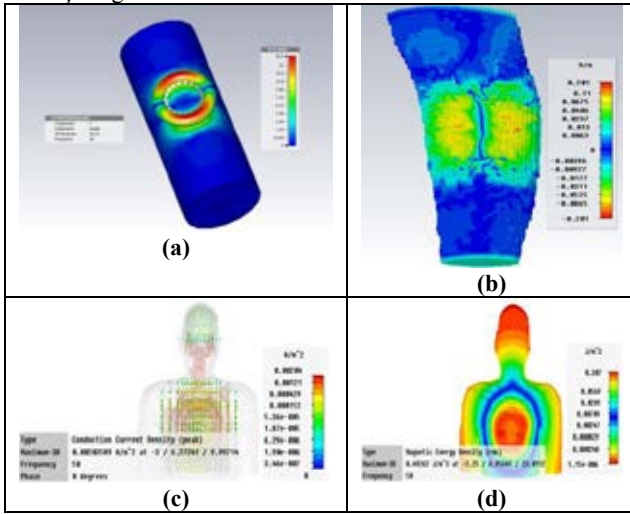
1.1. Elektromanyetik Alanın Biyolojik Etkisi

1950'lerden bu yana elektromanyetik alanların canlı organizmalar üzerindeki çeşitli etkileri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu etkiler temelde hücre bölünme hızı, mRNA ve protein sentez seviyeleri, hücre membranlarındaki permeabilite ve Ca^{+2} , Na^{+} , K^{+} iyon transferlerindeki değişimlerdir. Bu değişimler hücrenin hem elektriksel hem de metabolik davranışlarını etkiler. Ayrıca melatonin üretimini direkt veya indirek etkileyerek organizmanın günlük metabolizmasını ve hormon üretim ritmini değiştirir. Belirli frekans ve yoğunluktaki elektromanyetik alanlar T-lenfosit hücrelerinin davranışlarını değiştirerek sitotoksitesiteyi etkiler. Hücre boyutunda bu değişimler yaşanırken, moleküler düzeyde c-myc, c-fos, c-jun gibi genlerin ekspresyonunu değiştirerek çeşitli proteinlerin sentezini etkiler. En çok kabul edilen biyofizyolojik transdüksiyon basamaklarından birisi de hücre yüzeyinde veya uzantılarında meydana gelen iyon/ligand bağlanmasının biyokimyasal proseslerinin bir kaskatını modüle ederek fizyolojik sonuçlar elde edilmesidir. 1990'ların ortalarında elektromanyetik alan sinyallerinin hücredeki Ca^{+2} 'nin calmodulin (CaM)'e bağlanması üzerindeki etkisi çalışılmıştır. CaM bağımlı kaskad sistemleri doku tamirinde görevlidir. Bir ELISA testi yardımıyla ölçülen miyozin hafif zincir fosforilasyonu sonucunda elektromanyetik alanın Ca^{+2} 'nin CaM'a bağlanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Ca/CaM kompleksi miyozin hafif zincir kinaz (MLKC) enzimine bağlanarak aktiveleştirir ve miyozin fosforilasyonunu katalizler. Nitrik oksidin bir sinyal molekül olduğu keşfedildikten sonra elektromanyetik alanın fonksiyonu daha anlaşılır hale gelmiştir. NO, farklı izoformlara sahip nitrik oksit sentaz (NOS) tarafından sentezlenir. Yara oluştuğunda uzun ömürlü uyarılabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından nitrik oksit sentezlenir. Bu yol izinde, derideki NO seviyesinin devamlılığı ve proinflamatuvar olması, sızıntı olduğu anda kan damarlarındaki ağrı, şişkinliği açıklar. Endotel ve nöronal nitrik oksit sentez izoformları (eNOS ve nNOS) kısa süreli şişkinliklerde nitrik oksit sentezleyerek kan ve lenf damarlarının hızlıca rahatlamalarını sağlayabilir. Nitrik oksidin kısa süreli şişkinliklerde üretilmesi siklik guanozin monofosfatın üretimini tetikler. Böylece büyüme faktörleri üretilir. iNOS CaM'a bağımlı değilken cNOS (eNOS ve nNOS) kaskadı Ca/CaM bağlanmasına bağlıdır. Terapiler, Ca/CaM bağlanmasını hızlandırarak, ağrı başlangıcı ve şişkinliklerden kan damarlarının büyümesine, doku rejenerasyonu ve remodellenmesine kadar tüm fazları etkiler. Şekil 3 (a)'da göz etrafında meydana gelen bir yaranın iyileşmesinde kullanımı (b) de ise önerilen mekanizma görülmektedir. Şekil 3 (c)'de hücre kültüründe yapılan bir uygulama görülmektedir.

Biyomedikal Ölçüm

Şekil 3. (a) Literatürdeki bazı tedavi uygulamaları **(b)** Darbeli elektromanyetik alan transdüksiyon mekanizmasının doku tamiri sırasındaki biyolojik etkisi. [6] **(c)** Fare L929 hücre kültüründe pipet ucu ile oluşturulmuş üzerine verilen 75 Hz kare ve sinus dalga sinyallerinin hücreler üzerindeki etkisinin sonuçları ve termal kamera görüntüleri.

CST Studio Suit programı, mikrodalga ve RF uygulamalarında kullanılacağı gibi düşük frekanslarda da kullanılmaktadır. 50 Hz’te farklı pozisyonlarda bobinin doku modeli ve insan voxel modelinin bacak ve torso simülasyonları gerçekleştirilmiştir. Şekil 4’te bu simülasyonların manyetik ve elektrik alanlarının sonuçları görülmektedir.

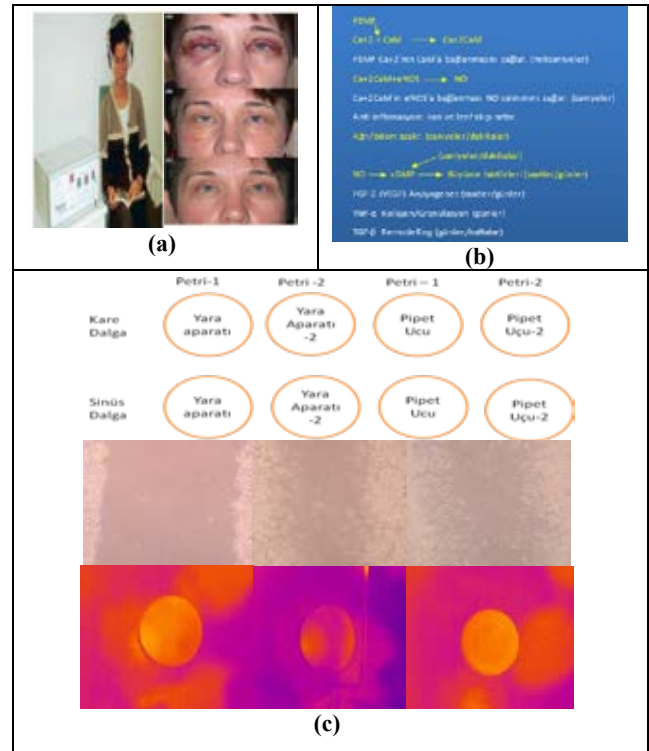


Şekil 4. 50 Hz’de Aplikatör (Bobin) Oryantasyonu ve İndüklenen Elektromanyetik Alan için Simülasyon Sonuçları. **(a)** Doku modeli-H field **(b)** Bacakta E-field **(c)** Torso-Conduction Current Density **(d)** Torso-Magnetic Energy Density

2. Sonuçlar

Darbeli radyofrekans sinyali ilk olarak 1934’te Ginsburg tarafından önerilmiş daha sonrasında FDA tarafından ağrı ve ödem tedavisinde kullanımına izin verilmiştir. Yapılan çalışmada 65 µsaniye kısa atmalı ve atmalar arası 1600 µsaniye olan sinyalin 30 dakikalık kullanımında ısı üretmediği tespit edilmiştir. Ca^{+2} ’nin CaM’a bağlanması yara iyileşmesinde önemli bir basamaktır. 27.12 MHz PRF sinyalinin bu bağlanmayı artırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Saniyede 2 milisaniye atmalı 27.12 MHz sinüzoidal dalga darbeli elektromanyetik alan sinyali oluşturuldu. Pik manyetik alan 0.05 G ve bu da yaklaşık 10 mV/cm elektrik alan indükleyerek kas dokusunda 7.3 mW/cm³’lük bir etki oluşturdu. Uygulama günde 4 defa 20 dakikalık sürelerle yapıldı. Yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar içeriyor. Bu çalışmalar arttıkça gelecekte daha iyi sonuçların elde edilecektir.

3. Gün 27 Eylül 2014 Cumartesi (09.45-10.45)



3. Kaynakça

- [1] <http://www.learningtarget.com/magpulse/History.htm>
- [2] <http://shunkwilerchiropractic.com/pemf/pemf-testimonials.html>
- [3] Markov, M.S., Pulsed electromagnetic field therapy history, state of the art and future. The Environmentalist, 2007. 27(4): p. 465-475
- [4] Seo, J.K. and E.J. Woo, Electrical Tissue Property Imaging at Low Frequency Using MREIT. 2014
- [5] Pesce, M., et al., Extremely low frequency electromagnetic field and wound healing: implication of cytokines as biological mediators. European cytokine network, 2013. 24(1): p. 1-10
- [6] Strauch, B., et al., Evidence-based use of pulsed electromagnetic field therapy in clinical plastic surgery. Aesthetic Surgery Journal, 2009. 29(2): p. 135-143