

Sıçan Derisinde Oluşturulan Yara Modeli Üzerinde İyileşme Sağlanması için Elektromanyetik Alan Sistemi Geliştirilmesi ve Sensör Uygulaması

Development of Electromagnetic Field System for Providing Wound Healing on Created Wound Model Rat Skin and Sensor Application

Mehmet Gümüşay¹, Fulya Gülbağça², Işıl Aydemir², Suna Saygılı², Adnan Kaya¹, M. İbrahim Tuğlu²

¹Biyomedikal Teknolojiler A.B.D.
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
mehmet.gumusay@ikc.edu.tr, adnan.kaya@ikc.edu.tr

²Histoloji ve Embriyoloji A.B.D.
Manisa Celal Bayar Üniversitesi
fulya.gulbagca@cbu.edu.tr, isil.aydemir@cbu.edu.tr, suna.saygili@cbu.edu.tr, ibrahim.tuglu@cbu.edu.tr

Özet

Elektromanyetik alan (EMA) ışıması elektrik yüklerinin hızlanması ile oluşmaktadır. Elektrik yükleri hareket ettikleri zaman uzayda elektrik ve manyetik enerji üretirler. Bu dalgalar farklı frekans ve dalga boylarına sahip olup bir cisimle etkileşimlerinde kırılabilir, yansıtılabilir veya soğurulabilirler. Hedef dokuya bir bobin veya aplikatör yardımıyla uygun frekans ve dalga formuna sahip EM sinyali uygulandığında hücresel boyutta fizyolojik etkiler oluşur. Günümüzde yapılan çalışmalar yara iyileşmesi sırasında ortaya çıkan önemli moleküler mekanizmaları ortaya çıkarmıştır. EM spektrumun bir parçası olup iyonize olmayan düşük frekanslı elektromanyetik alanlar yumuşak doku yaralanmalarında yardımcı tedavi olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada sıçan derisindeki etki dikkate alınarak klasik EMA tedavi yöntemlerine göre daha iyi sonuç verecek sistemler geliştirilmesi amaçlanmıştır. Bunun için çıkış güçlerinde iyileştirmeler sağlanarak, kazancı artırıldı, yönlülüğü de olan, kolay ayarlanabilir, düzlemsel ve spiral tipinde anten- aplikatör tasarımı yapılmıştır.

Abstract

Electromagnetic field (EMF) radiation are formed by the acceleration of electric charge. Electric charges produce electric and magnetic energy in space when they move. These waves have different frequencies and wavelengths and when they interact with an object they can be refracted, reflected or absorbed. When a suitable frequency and waveform EM signal is applied to the target tissue with the help of a coil or applicator

physiological effects will occur at the cellular size. Today studies revealed significant molecular mechanisms occurring during wound healing. Non-ionizing part of the EM spectrum is low-frequency electromagnetic fields are used as adjunct therapy in soft tissue injuries. In this study, the main goal is development of systems which will give better results compared with conventional treatment methods taking into account the effect on rat skin. To achieve this, some improvements in output power, increased gain, versatility, easy adjustments are provided for the spiral and planar antenna-applicator design.

1. Giriş

Son yıllarda yara iyileşmesinde hücresel, moleküler ve fizyolojik süreçlerin olumlu etkileri ve süreçleri anlaşılmıştır. Yerel yara faktörleri ve sistematik araçlar iyileşme sürecinde düzenleyici olarak görev yapar. Gelişmiş ülkelerde yaklaşık % 1-2 civarındaki bir popülasyonun kronik yaralardan şikâyetçi olduğu tahmin edilmektedir [1]. Kronik yaralar hastanın yaşam kalitesini etkileyen önemli sağlık problemi olmakla birlikte dünyada sağlık bakımından da oldukça yüksek maliyetler oluşturmaktadır. Son zamanlarda, yara tedavilerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte bu alanda ilerlemeler sağlanmıştır. Bu gelişmelere rağmen yara tedavisindeki çok özel yaklaşımlar, yara iyileşmesindeki karmaşık yapı ve hasta çeşitliliği nedeniyle hala önemini korumaktadır [2].

Elektromanyetik alan (EMA) terimi belirli koşullar altında birbirini tetikleyen elektrik ve manyetik alanların kombinasyonu anlamında kullanılmaktadır [3]. EMA'ların keşfedilmesinden itibaren bilim adamlarının ilgisini tedavi ve teşhis konularında çekmektedir. Özellikle iyonize olmayan EMA'lar hücrelerde çeşitli biyolojik etkileri tetiklemek

amacıyla kullanılmaktadır [4]. Daha önce yapılmış çalışmalarda EMA, hücre çoğalması, farklılaşması, hücreler döngü, apoptozis, DNA eşlemesi ve ekspresyonu, sitokin ekspresyonu ve daha fazlasını etkilediği gösterilmiştir [5-7]. EMA'nın elektrik alanlar komponenti hücrelerin manipülasyonu, yapay biyo-iskelet ve ilaç salınım sistemlerinin geliştirilmesi amacıyla kullanılmıştır [8]. Düşük frekanslı EMA uygulamalarından birisi belirli dalga formu ve genliğe sahip darbeli elektromanyetik alanlardır (PEMF). Bu alanların etkili bir şekilde kullanımı son yıllarda araştırılmaktadır. PEMF frekansının 100 Hz ve manyetik alan büyüklüğünün 3 mT'dan düşük seçildiğinde yara iyileşmesi uygulamalarında daha etkili olduğu bulunmuştur [4]. Yapılan klinik çalışmalarda PEMF tedavisinin iyileşme süresini kısalttığı ve tekrarlama durumlarını azalttığı gösterilmiştir [9]. Yara iyileşmesinde kullanılabilir bir başka EMA uygulaması da 27.12 MHz taşıyıcı frekansında PRFE uygulamasıdır [10]. Bu çalışma kapsamında kullanılan PEMF sinyali 75 Hz frekans, kare dalga formu ve 1 mT manyetik alan intensitesine sahiptir. Bu sinyal bir Helmholtz bobin ile sıçanlara 1 saat boyunca uygulanmıştır. PRFE uygulaması için aynı sürede 27.12 MHz taşıyıcı frekansında EMA uygulaması yapıldı. Etkin bir uygulama yapılabilmesi için sıçan modeli ile birlikte sistemin simülasyonu CST Studio Suit programı ile yapılmıştır. Elde edilen bulgularda PEMF ve PRFE uygulamalarının yapılan sıçanlarda yara iyileşmesi uygulama yapılmayan sıçanlara oranla daha hızlı gerçekleşmiştir.

2. Elektromanyetik Alan Sistemi Tasarımı

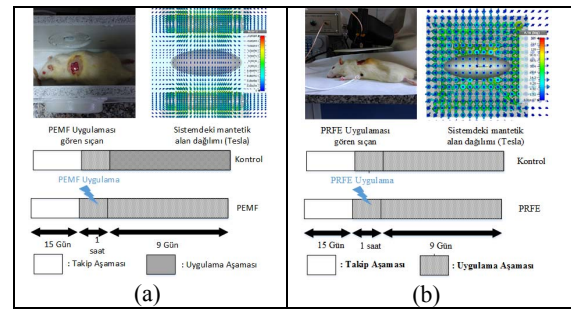
Bu çalışmada PEMF ve PRFE olmak üzere iki farklı sistem tasarımı yapılmıştır. Bu sistemler ile helikal bobine yüksek genlik ve düşük frekans dalga formları uygulayarak istenilen elektromanyetik alan oluşturuldu. PEMF/PRFE cihazı giriş sinyal frekansı ve genliği modifiye edilebilir olan ve sinüs, üçgen, testere dişi ve kare şeklinde seçilebilir dalga formlarına sahip dalga formu jeneratörüdür. Bu jeneratörün çıkışı amplifikatöre giderek buradan tanımlanabilir güç seviyesinde sinyal çıkışı olmaktadır.

Bu çalışma için dalga formu jeneratörünün değişen frekans ve genlikleri ile uyumlu amplifikatör tasarlanmıştır. Amplifikatörün çıkışı iletken tellerle sarılmış manyetik bobine gönderilmiştir. Sistemin fonksiyonel özellikleri aşağıda listelenmiştir.

- **Dalga formu jeneratörü:** PEMF sistemi için giriş dalgasını sinüs, üçgen, darbeli dalga ve testere dişi olarak değiştirebilir. Aynı zamanda genlik ve frekans aralığını 10 Hz'den 10 kHz'ye kadar değiştirebilmektedir. PRFE sistemi için 27.12 MHz taşıyıcı frekansta ayrı bir sinyal jeneratörü kullanılmıştır.
- **Amplifikatör:** Çıkış gücü yaklaşık PEMF için 400 W - 600 W aralığında olmaktadır
- **Güç Bobini-Aplikatör:** 3.8 cm çapında, 3000 döngü ve 350 metre civarında uzunluğunda ölçülere sahiptir.
- **Dijital ekran:** AC voltaj 0-300 V arasında olmalıdır.
- **Manyetik alan sensörü:** PEMF sisteminde oluşan manyetik alanı militesla biriminde ölçebilen bir Hall effect sensörü kullanılmıştır.

3. Materyal ve Metod

Çalışmada kullanılacak olan Wistar cinsi erkek sıçanlar Celal Bayar Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Deneysel hayvanları 6-8 haftalık olup 250±50 gram ağırlığındadır ve 15 gün adaptasyon için her hangi bir sağlık problemi belirtmesine karşı izlem yapıldı. Hiçbir sağlık problemi bulunmayan hayvanlar çalışma boyunca sabit koşullar altında (22°C sıcaklık, % 30-70 nem, aydınlık/karanlık döngüsü 12/12 saat) tutularak beslenmeleri sıçan yemi ve çeşme suyu ile sağlandı. PEMF grubu sıçanlara postoperatif 2 hafta boyunca ortalama 1±0.2 mT şiddetinde ve 75 Hz frekansında, günde 1 saat darbeli elektromanyetik alan uygulaması yapıldı. Sistemde manyetik alan oluşturmak için helmholtz bobin dizisi kullanıldı. PRFE grubu sıçanlara ise 27.12 MHz frekanslı, PSK modülasyonlu ve 13 dBm büyüklükte sinyalli Suin Sinyal Jeneratörü bir dairesel sarmal anten ile beslenmiştir (Şekil 1).

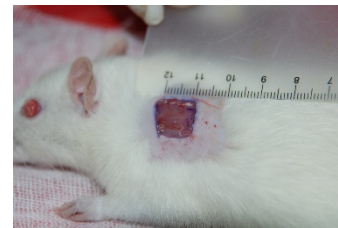


Şekil 1: Uygulanan yöntemin özeti (a) PEMF (b) PRFE Maruz bırakma düzeni ve deney çizelgesi.

Uygulama sırasında ortamda bozucu etki ve gürültü oluşturabilmesi muhtemel alan ve dalgaların varlığı uygun spektrum analizör ve prob takımlarının kullanımı ile yapılmıştır.

3.1. Deneysel yara modelinin oluşturulması

Normal ve diyabetli hayvanlarda deneysel yara modeli oluşturmak amacıyla, genel anestezi altında (Ketamin 75 mg/kg + Ksilazin 10 mg/kg) hayvanların sırt kısmını tıraşlanarak tüyleri temizlendi ve 1x1 cm² deri kaldırılarak açık yara oluşturuldu (Şekil 2).



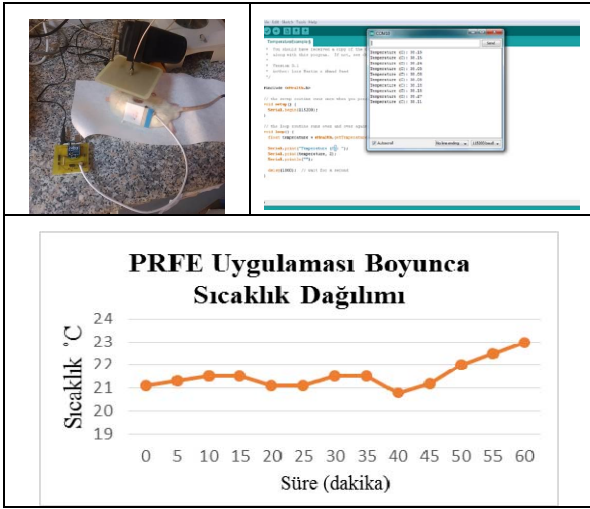
Şekil 2: Erkek sıçanlarda 1x1 cm2 boyutunda deneysel yara modeli oluşturulması.

PEMF maruz bırakma sistemi bir adet Helmholtz bobin dizi sisteminden oluşmuştur. PRFE maruz bırakma sisteminde 12 cm kenar uzunluğu olan kare yamalı aplikatör anten tasarımı kullanılmıştır. 1 Amper'lik bir akım akışı bobinler arası bir

manyetik alan sağlayabilmek için bir temele oturturulmuş iki alan bobininden oluşan 30 sarmallı üç adet Helmholtz Bobini düzeneğinden geçmiştir. Bakır kablunun çapı 1 mm'dir. Bobinler seri şeklinde bağlanmıştır ve her bobin 75 Hz frekans ve 1.3 ms darbe süreli, kare dalga formu, 1 mT manyetik alan yoğunluğu ölçülmüştür. Manyetik alan sistemin merkezine yerleştirilen ve en yüksek alan yoğunluğu veren manyetik alan sensörleri kullanılarak ölçülmüştür. Burda uygulama süresi de önemli bir faktördür.

4. Kablosuz Sıcaklık Sensör Uygulaması

Sistemimizde ZigBee alıcı-verici sistem modelleri kullanılarak kablosuz sıcaklık verisi okunmuştur (Şekil 3).

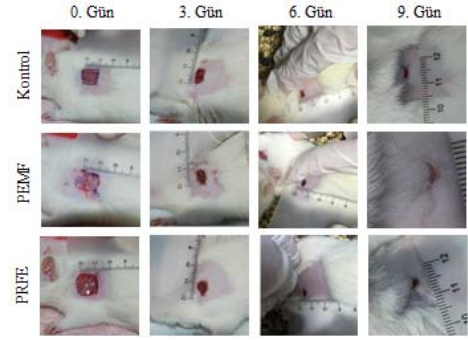


Şekil 3: Sıcaklık sensör uygulaması resimleri.

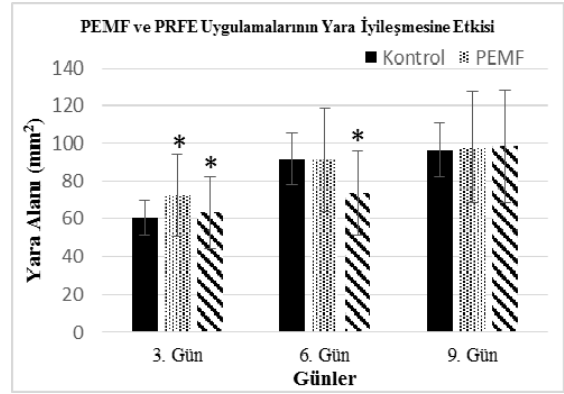
Sensör sonuçları, uygulama yapılan veya yapılmayan örneklerde hücre metabolizma aktivitesine 75 Hz ve 27.12 MHz'deki etkiler incelenerek verilmiştir.

5. Bulgular

Deride 1 cm x 1 cm yapılan yara iyileşmesinde makroskobik olarak gözlemlenen yara alanının 3. gününde başlayan, 6. gününde anlamlılığını kaybeden PEMF etkisi altında hızlandığı, PRFE uygulaması yapılan grupta PEMF grubuna göre daha erken başlayan küçük yara alanı saptandı (Şekil 4). Bu alanların morfometri olarak değerlendirilmesi amacıyla kapanma yüzdesi 0. güne göre ImageJ yazılımı yardımıyla bulunmuştur. Sonuç olarak PEMF uygulaması yapılan grupta yara oluşturulduktan sonra 3. günde görülen anlamlı ($P < 0.05$) hızlanma etkisinin 6. günde kaybolduğu, 3. günde başlayan ve 6. günde belirginleşen PRFE etkisinde istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bir şekilde daha hızlı yara iyileşmesi görüldü. 9. günde her üç grupta da yaranın kapandığı bulundu (Şekil 5).



Şekil 4: Üç gün ara ile çekilen fotoğraflar üzerinden yapılan morfometrik analizde PEMF ve PRFE etkisinin anlamlı bir şekilde yara iyileşmesini hızlandırdığı izlendi.



Şekil 5: Fotoğraflar üzerinden dijital ortamda yapılan morfometrik ölçümlerde PEMF etkisinin istatistiksel olarak 3. günde, PRFE etkisinin ise 3 ve 6. günlerde anlamlı olduğu ortaya kondu.

6. Sonuç ve Tartışma

Yara iyileşmesini hızlandırmak ve kalitesini arttırmak tıp için halen bir sorun olup bu amaçla yeni teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır. Son yıllarda elektrik akımı, lazer ışını ve ultrasonun doku yaralanmasının tamirinde deneysel olarak gösterilmiştir. Ancak uzun zamandır bilinen düşük EMA etkisinin tam olarak nasıl gerçekleştirileceği bilinmemektedir. PEMF ve PRFE uygulamalarının ağrı tedavisinde ve benzeri yumuşak doku hasarlarında ayrıca yara iyileşmesinde kullanımları rutine girmiş uygulamalardır. Kültür ortamında ve deneysel modellerde bu uygulamaların hücreler üzerindeki etkileri incelenmektedir. Alınan sonuçlar son derece cesaret vericidir. Bu çalışmada PEMF ve PRFE uygulamalarının Katip Çelebi Üniversitesinde Elektrik- Elektronik Müh. Bölümünde tamamen yerli üretimle ve maliyetlerinin son derece düşük olduğu bir biçimde gerçekleştirilmiştir. Alınan diğer sonuçların yanı sıra kendi üretimimiz bu teknolojik aletlerin biyolojik sonuçları kültür ortamında olumlu sonuçlar vermiş ve deneysel hayvan çalışmaları için hazır hale gelmiştir. Umudumuz insan çalışmalarını tamamlayarak kendi üretimimiz ve düşük maliyetlerimizle kaliteli bir tedavi imkanını hastalarımıza sunmaktır.

7. Kaynaklar

- [1] M. Mercandetti and A. J. Cohen, "Wound healing: healing and repair," *Emedicine. com. Accessed January*, vol. 20, p. 38, 2005.
- [2] T. R. Dargaville, B. L. Farrugia, J. A. Broadbent, S. Pace, Z. Upton, and N. H. Voelcker, "Sensors and imaging for wound healing: a review," *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 41, pp. 30-42, 2013.
- [3] J. A. Stratton, *Electromagnetic theory*: John Wiley & Sons, 2007.
- [4] M. Pesce, A. Patruno, L. Speranza, and M. Reale, "Extremely low frequency electromagnetic field and wound healing: implication of cytokines as biological mediators," *European cytokine network*, vol. 24, pp. 1-10, 2013.
- [5] S. Sundelacruz, M. Levin, and D. L. Kaplan, "Role of membrane potential in the regulation of cell proliferation and differentiation," *Stem cell reviews and reports*, vol. 5, pp. 231-246, 2009.
- [6] L. Y. Sun, D. K. Hsieh, P. C. Lin, H. T. Chiu, and T. W. Chiou, "Pulsed electromagnetic fields accelerate proliferation and osteogenic gene expression in human bone marrow mesenchymal stem cells during osteogenic differentiation," *Bioelectromagnetics*, vol. 31, pp. 209-219, 2010.
- [7] M. Lupke, J. Frahm, M. Lantow, C. Maercker, D. Remondini, F. Bersani, *et al.*, "Gene expression analysis of ELF-MF exposed human monocytes indicating the involvement of the alternative activation pathway," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, vol. 1763, pp. 402-412, 2006.
- [8] O. Orwar, M. Karlsson, D. Chiu, A. Stromberg, and A. Karlsson, "Method and apparatus for manipulation of cells and cell-like structures focused electric fields in microfluidic systems and use thereof," ed: Google Patents, 2006.
- [9] M. S. Markov, "Pulsed electromagnetic field therapy history, state of the art and future," *The Environmentalist*, vol. 27, pp. 465-475, 2007.
- [10] L. Guo, N. J. Kubat, and R. A. Isenberg, "Pulsed radio frequency energy (PRFE) use in human medical applications," *Electromagnetic biology and medicine*, vol. 30, pp. 21-45, 2011.