Oxidative effect of laser radiation on iron ions in hemoglobin

Raghad Star Karim Abdullah[1]. [1,2]University of Babylon, Faculty of Science for Girls, Department of Laser Physics
Correspondence author: lllllllyyyyyyy78@gmail.com

Zeinab Hassan Salem[2] [1,2]University of Babylon, Faculty of Science for Girls, Department of Laser Physics
Co-authors: yfhdjfhd@gmail.com

ABSTRACT

Hemoglobin is considered as a main energy receiver from the laser beam, especially at the wavelength of 660nm, to stimulate biological reactions such as the formation of peroxides and reactions that may be attributed to the main cause of iron oxidation, in terms of chemical reactions. When irradiating blood samples with a laser, it leads to the generation of free radicals and lipid peroxide products, especially in the presence of blood cells red, as this supports the hypothesis that states that the effect of photocatalysis after irradiation at a wavelength of 660 nm is nothing but a light interaction with hemoglobin leading to the production of oxygen free radicals.

In this study, it was found that the low energy laser (LLL) converts iron (Fe+2) to iron (Fe+3), making hemoglobin unable to carry oxygen as it produces large and uncontrolled amounts of Met-Hb. The study also found that the absorbance of Met-Hb at wavelength 532nm is 60% of what it is for non-oxidized hemoglobin (oxy-Hb), while it was found that the absorbance of Met-Hb at wavelength 632nm is approximately 27 times higher than it is for oxy-Hb

It has also been proven that the first changes that occur in the blood sample after exposure to the laser beam are the occurrence of a chemical change that includes the conversion of oxygenated hemoglobin (Oxy-Hb) to Met-Hb.

Keywords: laser, hemoglobin, blood, iron, ions

التأثير التأكسدي لأشعة الليزر على أيونات الحديد الموجودة في هيموكلوبين الدم

رغد ستار كريم عبدالله زينب حسن سالم
جامعة بابل/ كلية العلوم للبنات / قسم فيزياء الليزر

الملخص

يعد الهيموغلوبين كمستقبل رئيسي للطاقة من حزمة الليزر خاصة على الطول الموجي nm660 ليحفز التفاعلات البايلوجية مثل تكوين البيروكسيدات وتفاعلات وقد تعزى السبب الاساسي في اكسدة الحديد حيث من ناحية التفاعلات الكيميائية فعند تشعيع عينات الدم بالليزر فأنه يؤدي الى توليد الجذور الحرة ونواتج بيروكسيد الدهون وبالاخص بوجود كريات الدم الحمراء , أذ أن ذلك يؤدي الى دعم الفرضية التي

تنص على أن تأثير التحفيز الضوئي بعد التشعيع وبطول موجي 660nm ماهو الا تفاعل ضوئي مع الهيموغلوبين مؤدياً الى أنتاج الجذور الحرة للاوكسجين.
وجد في هذه الدراسة بأن الليزر منخفض الطاقة (LLL) يعمل على تحويل الحديد الثنائي (Fe^{+2}) الى الحديد الثلاثي (Fe^{+3}) جاعلاً الهيموغلوبين غي قادر على حمل الاوكسجين حيث انه ينتج كميات كبيرة وغير مسيطر عليها من Met-Hb , أذ وجدت الدراسة ايضا بأن القابلية الامتصاصية لمركب Met-Hb عند الطول الموجي 532nm تكون 60% مما هي علية للهيموغلوبين غير المؤكسد (oxy-Hb) في حين وجد بأن الامتصاصية لـ Met-Hb عند الطول الموجي 632nm تساوي تقريباً 27 مرة أعلى مما هي علية لـ oxy-Hb
كما وقد أثبت بأن أول التغيرات الحاصلة لعينة الدم بعد تعرضها لحزمة الليزر حصول تغير كيميائي يتضمن تحويل الهيموكلوبين المؤكسج (Oxy-Hb) الى Met-Hb .

الكلمات المفتاحية : الليزر , هيموكلوبين, دم, الحديد, الايونات

1- المقدمة: Introduction

ان المركب methemoglobin ينتج من اكسده الهيموكلوبين وعمل نفس الكميه من الاوكسجين وهو لايستطيع اعطائها الى اعضاء الجسم ولشرح طبيعة التفاعلات البصريه للانسجه.يمكن اعتبار النسيج عبارة عن وسط كتلوي ذاتي الدعم بعبارة أخرى ، على عكس الخلايا ، التي يجب أن تكون مدعومة في وسط مثل وسط مائي، فإن الأنسجة لا تحتاج إلى وسط تتصرف مثل أي وسط كتلوي تحدث فيه عدة عمليات مثل انتشار الضوء وما يصاحبه من حالات الامتصاص ، والتشتت ، والانكسار ، والانعكاس.ان انعكاس الضوء من نسيج يكون من سطح ذلك النسيج. وكلما زادت زاوية الانعكاس ، كلما زادت عملية انعكاس الضوء من السطح لذلك ، فان النسيج يستلم الحالة القصوى من الضوء اي يستطيع أن يخترق الأنسجة ، عندما يكون سقوطه على النسيج بزاوية 90 درجة (شعاع الضوء عمودي على النسيج) .إن امتصاص الضوء تحت إضاءة ضعيفة (مثل مصباح أو مصدر ليزرCW)هو امتصاص خطي يصفه قانون Beer-Lambert ويرجع الامتصاص إلى مكونات داخلية مختلفة داخل الخلية وخارجها .ومع ذلك ، فإن التأثير الأكثر وضوحا في الأنسجة هو التشتت. حيث ان النسيج هو وسط شديد التشتت للضوء،وان حالة عدم الوضوح ينتج عن تشتت متعدد من بنية غير متجانسة تتكون من جزيئات ضخمة وعضيات الخلية و الماء نلاحظ عند حالة تحول 50%الى 60%من الهيموغلوبين الى الميتهيموكلوبين فأن هناك بعض الاعراض وفوق هذا المستوى تحدث حاله الرشح , زيادة افراز اللعاب, spontaneous activity قله النشاط التلقائي,التقيؤ ,وعند الوصول النسبه الى 80%تظهرحالة فقدان الوعي. وعندالوصول الى 90%تصبح هذه النسبه قاتله.[1]

2- الهيموغلوبين (خضاب الدم) hemoglobin:

إن الوظيفة الرئيسية لبروتين الهيموغلوبين الموجود في خلايا الدم الحمر هي نقل الأوكسجين من الرئتين إلى بقية الاعضاء، وإعادة ثاني أوكسيد الكاربون من مختلف أنحاء الجسم إلى الرئتين، هناك ثلاثة أنواع من الهيموغلوبين لا تستطيع نقل الأوكسجين.
هذه الأنواع الثلاثة يطلق عليها مجتمعة ($dyshemoglobins$) ، وهي : [2]

1) $Methemoglobin$
2) $Carboxyhemoglobin$
3) $Sulfhemoglobin$

3- ميتهيموغلوبينية الدم $Methemoglobin$:

الميتهيموغلوبين هو شكل من أشكال الهيموغلوبين غير قادر على حمل الأوكسجين ، والذي يوجد في بعض الأحيان في الدم بعد بعض حالات التسمم ، كما هو الحال مع الأنيلين والنترات والمركبات الأخرى. يحدث ميتهيموغلوبين الدم (الخلقي أو المكتسب) عندما تحتوي كريات الدم الحمراء (RBCs) على $methemoglobin$ عند مستويات أعلى من 1%. ينتج الميتيهموغلوبين عن وجود الحديد في شكل الحديديك (Fe^{+3}) بدلاً من الشكل الحديدي الطبيعي (Fe^{+2}) . ان هذا التغيير يؤدي إلى انخفاض توافر الأوكسجين في الأنسجة. تتناسب الأعراض مع مستوى الميتهيموغلوبين وتتضمّن تغيرات في لون البشرة وتغيير لون الدم عند مستويات تصل إلى 15%. مع ارتفاع مستويات أعلى من 15% ، تنشأ أعراض الجهاز العصبي والقلب نتيجة لنقص الأوكسجين تكون عادة مميتة المستويات الأعلى من 70%. تنشأ مشاكل مع زيادة مستويات الميتهيموغلوبين. فيصبح الميثيموغلوبين غيرقادر على الارتباط بالأوكسجين ، وبالتالي يؤدي بشكل فعال إلى فقر دم وظيفي. [2][3]

4- علامات واعراض وجود المتهبموكلوبين

من الاعراض المهمه بشكل عام هو ظهور الزرقه التي لايمكن ازالتها باستخدام الاوكسجين. ان الاعراض التي تظهر نتيجة لوجود المتهيموكلوبين تعتمد الى حد كبير على مستوي الميتهيموكلوبين، ومقدرة المريض على الحفاظ على مستوى الاوكسجين، حيث تبدأ هذه الاعراض بحدوث دوار (دوخه)، اعياء وارتباك عند المستويات العاليه، عدم انتظام غي ضربات القلب، في المستويات المتدنيه وظهور الزرقه. وعند المستويات العاليه تحدث ايضا سرعه في التنفس.**[1]**

5- مستوى المتهيموكلوبين الذى تظهر فيه الزرقه على المريض

ان المتهيموكلوبين غالبا ما ينتج من تحول نسبة من الهيموكلوبين الى حالة المتهيموكلوبين. وان القيمه المطلقه للهيموكلوبين الموجوده في حالة الحديد الثلاثي (ferric state) التي تؤدي الى حدوث الزرقه هي بمقدار (1.5 gm/dl)، علما ان نسبة الهيموكلوبين بالدم هي بالمدى (12-15 gm/dl) وان المقدار 1,5 يشكل من 10-15 % من نسبة الهيموكلوبيسن بالدم والتي تؤدي الى حدوث الزرقه. واذا كان المريض

مصاب بمرض فقر الدم فان نسبة 1.5 تشكل نسبة مئويه كبيره من الهيموكلوبين. ولذلك فان نسبه كبيره من الهيموكلوبين يجب ان تتحول الى حالة المتهيموكلوبين لظهور الزرقه على المريض. كمثال على ذلك اذا كان لدى المريض فشل كلوي (rental $failer$) فان نسبة الهيموكلوبين تكون gm/dl 8، لذلك فان النسبه 1.5 تشكل 19% من نسبة الهيموكلوبين. لذلك فان نسبة الهيموكلوبين يجب ان تكون 19% قبل ان تبدأ الزرقه بالظهور . [4]

2- المواد وطرائق العمل

2-1: اشخاص الدراسة: Subjects of the study

نفذت الدراسة الحالية في مختبرات كلية العلوم للبنات ومختبرات اهلية خارج الكلية بين شهر أذار2018 الى أذارعام 2019 وشمل العدد الكلي لأشخاص الدراسة 20 شخصاً , تراوحت أعمارهم بين 18 سنة الى 24 سنة للنساء ومن27 سنة الى 34 سنة للرجال. قسم العدد الكلي لأشخاص الدراسة الى مجموعتين , تضم كل مجموعة (10شخصاً) ، سحبت منهم عينات دم وعرضت لاشعة الليزر وتم اجراء القياسات قبل وبعد التشعيع وكان جميع الاشخاص غير مصابين بأمراض مزمنة أو استخدام العلاجات .**[5]**

2-2: جمع عينات الدم collection of blood samples:-

جمعت عينات الدم صباحاً وخلال المدة المحصورة بين الساعة الثامنة و الساعة العاشرة صباحاً. تم أختيار الوريد الواقع امام مفصل المرفق (vein$Anticubital$) لسحب عينات الدم . قبل عملية السحب تم تطهير المنطقة بواسطة الكحول المثيلي (70%) لمنع حصول عملية التلوث وربطت الشدادة ($Tourniquate$) فوق منطقة السحب بمقدار 7 سم لغرض بروز الوريد . استخدمت خلال عملية السحب سرنجات ذات حجم 22G لغرض سحب الدم . حضرت مجموعتين من الانابيب , المجوعة الاولى تحتوي على مانع التخثر (Heparin tubes) . استخدمت المجموعة الاولى لقياس تركيز مركب Met-hemoglobin وقياس تركيزcarboxyl hemoglobin وتركيزSulfhemoglobin وفعالية انزيم Myeloperoxidase وAlkaline phosphatase وقياس فعالية الابتلاع phagocytosis للخلايا المناعية بعد تعريض عينات الدم لثلاثة حزم من اشعة الليزر (473nm,532nm,650nm) (20mw,4mw,135mw) وعلى فترات زمنية مختلفة (5 دقائق ,10 دقائق) وبعد ذلك تم مقارنتها مع العينات التي لم تتعرض لحزمة الليزر . اما المجموعة الثانية تحتوي على الصوديوم ستراىت (Sodium Citrate tubes) فقد استخدمت لغرض قياس فعالية عوامل تخثر الدم (clotting factors) وهي Prothrombin Time Test , Fibrinogen Time Test ,Activated Partial $Thromboplastin$ Time) حيث قسمت الى قسمين القسم الاول جرى تعريضه لثلاث حزم من اشعة الليزر (532nm,650nm,473nm) وبفترات زمنية مختلفة (5 دقائق , 10 دقائق) لغرض قياس تأثير أشعة الليزر على عوامل التخثر الموجودة في بلازما الدم . اما مجموعة الانابيب الاخرى فلم تعرض لحزمة الليزر وقد استخدمت كمجوعة سيطرة لغرض أجراء المقارنة وبعد اجراء التشعيع نقلت الى جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000rpm لمدة 15 minutes للحصول على بلازما الدم Blood Plasma ومن ثم سحبت عينات البلازما لغرض اجراء الاختبار.**[6]**

2-3: الاجهزة المستخدمة:

جدول (2-1) يمثل الاجهزة ومصادرها والتي أستخدمت في الدراسة الحالية

ت	أسم الجهاز	أسم الشركة	المنشأ
1	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	EmclAB	ألماني
2	ليزر473nm	Danger	صيني
3	ليزر 532nm	Danger	صيني
4	ليزر 650nm	Danger	صيني
5	ثلاجه Refrigerator	ROYAL- TAPAS	صيني
6	مقياس قدرة power meter		
7	مسطرة متدرجة لقياس لزوجة الدم	Al-Talaba	
8	مفراز الدم او مكداس الدم Hematocrit	An dreas hettich	الماني

2-4: المواد الكيمياوية:

جدول (2-2) يمثل المواد الكيمياوية ومصادرها والتي أستخدمت في الدراسة الحالية

ت	أسم المادة	الشركة	المنشأ
1	SDS (non-ionic detergent)		
2	Phosphate buffer	BDH	انكليزي

3	سيانيد البوتاسيوم Potassium cyanide	Riedel-de haen AG -HannoverSeelze	الماني
4	Ferricyanid	Riedel-de haen AG -HannoverSeelze	الماني

2-5:الادوات المستخدمة :

جدول (2-3) يمثل الادوات ومصادرها والتي أستخدمت في الدراسة الحالية

ت	أسم الأداة	الشركة	المنشأ
1	هيبارين تيوب Heparin Tube	ARTH AL.RAFIDAINLAD	أردني
2	كابلري تيوب Haematokrit-Kapillaren	*Hirschmann* laborgerate	الماني
3	طين اصطناعي		الماني
4	قطن cotton wool	Papatya	تركي
5	تورنكة		
6	سرنجات طبية disposable syringes	CHANGZHOU KANGFULAL THING	صيني
.7	بلاستر جروح		
.8	كفوف		ماليزي

2-6: مراحل التشعيع:

1- التشعيع بليزر ($Nd:YVO_4$) (4mW):

وهو من الليزات الصلبة يبعث طول موجي ضمن المطقة المرئية وبطول موجي 532nm وطاقة (4mw) ومواصفاته موضحة في الجدول (2-4) وهو احد ليزرات توليد التوافق الثاني وكما موضح في الشكل (2-1).[7]

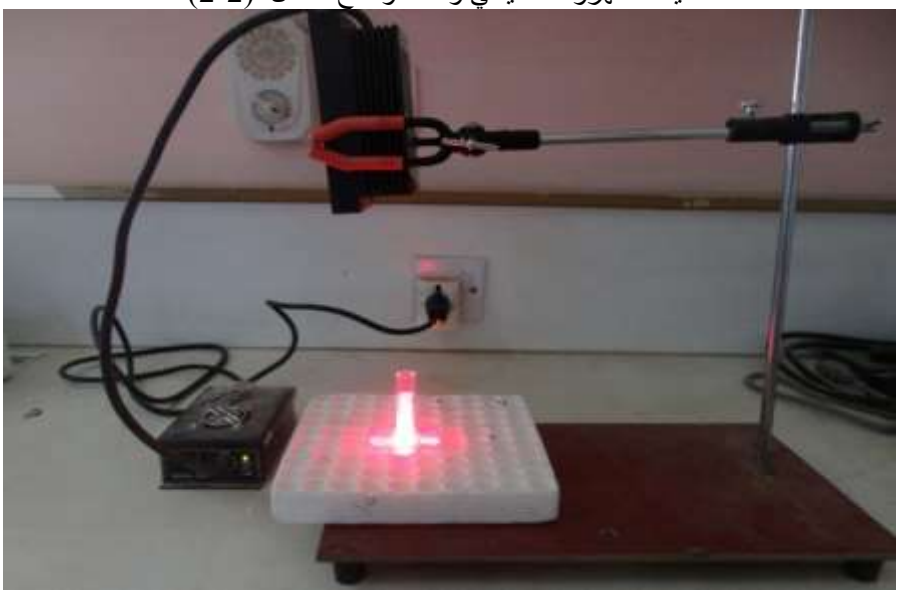
فيما يلي خطوات التشعيع

1. ركب الجهاز عمودياً وعلى مسافة 20cm من العينة ليسقط الاشعاع بصورة عمودية مباشرة على العينة كما هو موضح في الشكل مع استخدام عملية المزج لعينات الدم.
2. شععت العينات في انابيب زجاجية ولفترات محددة 5 دقائق و 10 دقائق.

شكل (2-1) يوضح طريقة التشعيع بالليزر 532nm

2-التشعيع بليزر شبة الموصل semiconductor (135mW):

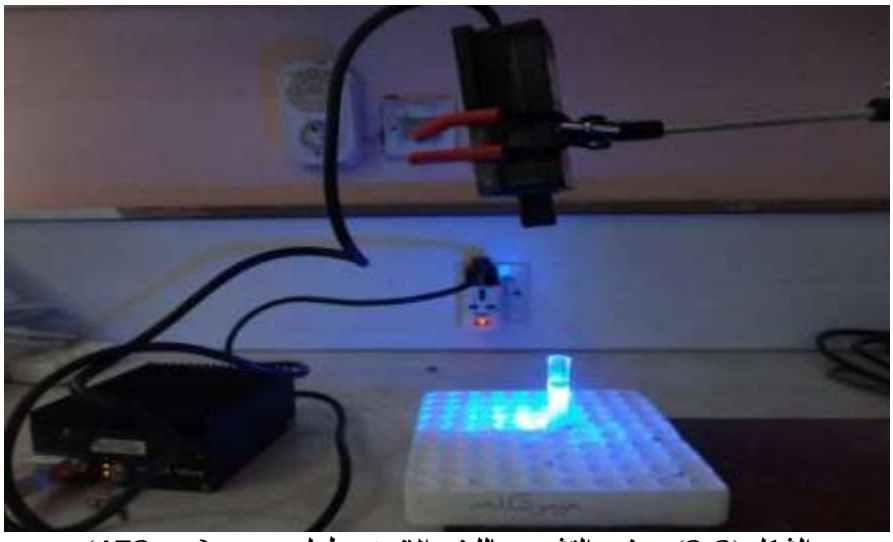
هو من الليزرات الشبة الموصلة ذات طول موجي 650nm كما هو موضح في الجدول (5-2) يقع في منطقة اللون الاحمر ضمن الطيف الكهرومغناطيسي وكما موضح الشكل (2-2)



شكل (2-2) يوضح التشعيع بالليزر 650nm

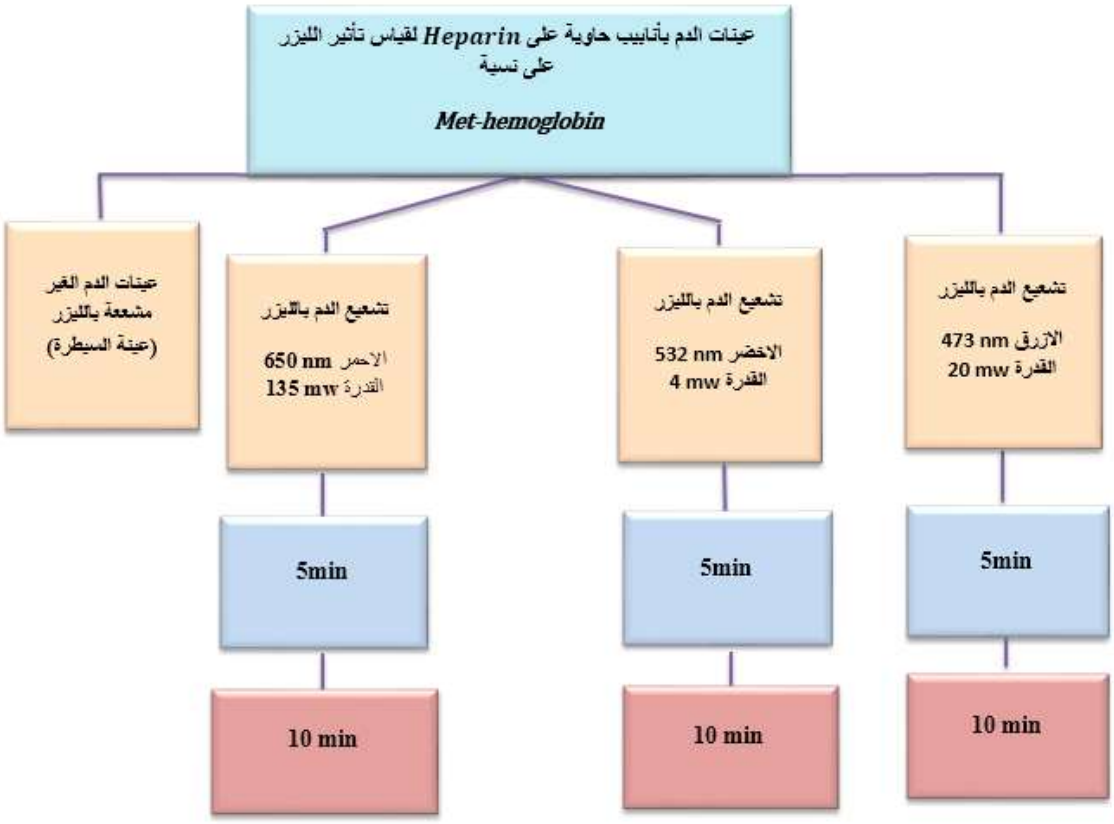
3-التشعيع بليزر الحالة الصلبة (20mW):

وهو احد ليزرات الحالة الصلبة كما هو موضح في الجدول (6-2) يبعث طول موجي ضمن المنطقة المرئية 473nm وطاقة (20mw) وكما موضح في الشكل (3-2).[8]



الشكل (3-2) يوضح التشعيع بالليزر الازرق بطول موجي (473nm)

7-2: تصميم التجربة: Design of *expirmint*



2-8: طريقة تشعيع عينات الدم:

وضعت أنبوبة الاختبار الحاوية على مضاد التخثر الهيبارين وتحتوي على عينة الدم تحت جهاز الليزر حيث وضعت الانبوبة الاولى تحت جهاز الليزر ذات الطول الموجي 532nm ولمدة خمس وعشر دقائق ووضعت الانبوبة الثانية تحت جهاز الليزر 650nm ووضعت الانبوبة الثالثة والحاوية أيضاً على عينة دم تحت جهاز الليزر 473nm بصورة عمودية وبمسافة 20cm ولمدة خمس وعشر دقائق ايضاً [10].اما الانبوبة الرابعة فلم تعرض لحزمة الليزر وقد استخدمت كمجموعة سيطرة لغرض أجراء المقارنة.حيث استخدم جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer لقياس نسبة Met-hemoglobin بعد تطبيق طرق العمل الخاصة بهم.[8]

2-9: جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer:

يستخدم هذا الجهاز في تحليل المواد الكيميائية أي حساب تركيز المركبات داخل العينات. وهذا يعتمد على امتصاص جزيئات المركب للضوء ونسبة الضوء الداخل للعينة والضوء الخارج يحدد الامتصاصية للضوء ، كما موضح في الشكل 2-3 .[9]

الضوء وهو اشعاع كهرومغناطيسي عند سقوطه على المادة يمكن ان ينتقل الى ثلاث مراحل .

1- الضوء يمكن أن ينعكس بواسطة المادة
2- الضوء يمكن أن يمتص بواسطة المادة
3- بعض الاطول الموجية يمكن أن يمتص والباقي تنفذ

الشكل (2-4) يوضح جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer الذي أستخدمه في الدراسة الحالية

***2-10*: تقدير مستوى Met-hemoglobin (Fe^{+3}):**

الطريقة

Reagents

1. Phosphate buffer: 0.1mol/L, pH 6.8
2. Potassium cyanide: 50g/L
3. Potassium$ferrcyanide$: 50 g/L
4. Non-ionic detergent: 10ml/L

قمت بحل (lyse) كمية من الدم مقدارها 0.2ml في محلول يحتوي 4ml من Buffer و 6ml من محلول القاصر Detergent . وبعد ذلك قسمت المحلول الى جزأين متساويين (A وB) . ثم اجريت قياس الامتصاصية A بواسطة جهاز المطياف الضوئي بطول الموجي 630nm (D_1) . قمت بأضافة 1 ml من محلول سيانيد البوتاسيوم وقرأت الامتصاصية بعد المزج (D_2) . وبعد ذلك وضعت قطرة واحدة من محلول $Ferricyanide$ الى B وبعد مرور 5 دقائق اجريت قياس الامتصاصية على نفس الطول الموجي (D_3) . ثم فيما بعد وضعت قطرة واحدة من محلول سيانيد البوتاسيوم Potassium cyanide الى B وبعد المزج اجريت قياس القراءة الاخيرة D_4 . أن كل القياسات أجريت ضد محلول الفراغ المكون من Buffer والمحلول القاصر .

$$\text{Met-}hemoglobin(\text{Fe}^{+3})\ \% = \frac{D1-D2}{D3-D4} \times 100$$

وقد أجريت العمليات خلال ساعة واحدة من جمع عينات الدم وأكمال تشعيعها .

3- النتائج والمناقشة

التسلسل	قبل التشعيع	ليزراللون الاحمر		ليزراللون الاخضر		ليزراللون الازرق	
		دقائق5	دقائق10	دقائق5	دقائق10	دقائق5	دقائق10
1	0.5	0.6	0.6	0.7	0.9	0.9	1.5
2	0.4	0.8	0.9	1.1	1.4	1.5	2
3	0.2	0.6	0.8	0.9	1.1	1.3	1.9
4	0.1	0.3	0.3	0.7	0.8	1.2	1.7
5	0.4	0.9	0.9	1.1	1.5	1.7	1.9
6	0.6	0.8	1.1	1.4	1.4	1.9	2.0
7	0.3	0.6	0.9	1.3	1.5	1.6	2.1
8	0.2	0.5	0.6	1.0	1.2	1.4	1.9
9	0.4	0.9	1.0	1.1	1.1	1.5	1.8
10	0.6	0.6	1.0	1.2	1.9	1.3	1.7

جدول يوضح قيم(Met-Hb)للاشخاص الاصحاء (وحدة القياس %)

التسلسل	قبل	ليزراللون الاحمر	ليزراللون الاخضر	ليزراللون الازرق

دقائق10	دقائق5	دقائق10	دقائق5	دقائق10	دقائق5	التشعيع	
1.7	1.6	1.5	1.5	1.5	1.3	1.0	1
1.7	1.7	1.6	1.4	1.6	1.4	1.2	2
2.0	1.8	1.5	1.5	1.3	1.2	0.9	3
1.9	1.6	1.7	1.2	1.2	1.0	0.9	4
2	1.6	1.6	1.5	1.4	1.3	0.9	5
1.9	1.8	1.6	1.4	1.5	1.2	1.1	6
2.4	1.9	1.8	1.6	1.6	1.5	1.2	7
2.3	1.7	1.6	1.5	1.5	1.4	1.0	8
2.8	1.6	1.7	1.6	1.2	1.1	0.8	9
2.2	2.0	2.0	1.7	1.4	1.4	1.3	10

جدول يوضح قيم(Met-Hb)للاشخاص المصابين بالزوجه (وحدة القياس %)

المصادر

1. محمود السيد سليمان،محمد بن سليمان العائد؛ (1424ه) مقدمة في الفيزياء الحيوية وتطبيقاتها الطبية؛ دار الخريجي للنشر والتوزيع ،الرياض – المملكة العربية السعودية.
2. مصطفى محمد حسن , (2017)م "تأثير تغير بعض معلمات الليزر على المعلمات الحيوية لخلايا الدم خارج الجسم الحي " قسم فيزياء الليزر
3. كتاب الليزر و تطبيقاته للدكتور سعود اللحياني, جامعة أم القرى 2011- 2010.
4. كتاب فيزياء الليزر للدكتور محمد كوسا) جامعة دمشق.كلية العلوم 2006-2005

1. Frank Fischer , Michael Aulmann, Wolfgang Maier-Borst and Walter J. (1998). Blood cell damage after in vitro irradiation of fresh whole blood with 630nm laser light ., Blood Cells Molecules, and Diseases 24(18).
2. R Pologea-Moraru,Savopol, M Makropoulou, a Serafetinides and E, Kovacs ;(1996); He-Ne laser radiation effects on human erythrocytes ,Progress in Biophysics and Molecular Biolgy, (65), Supplement, Page 94.
3. Bhagyashree R Kohale and Aimt A Agrawal "Low -Level Laser Therapy: A Literature Review Journal of Laser Dentistry,January-April 2015; 5(1):1-5
4. the classifiction and treatment,of methemoglobinemia,leroy doctor,april22,
5. 1993,orthwestern l:niversity medical school.
6. Ahmed A. Ibrahim , (2009). The effect of laser radiation and viscosity of red blood cells on erythrocytes sedimentation rate ESR. Science College , University of Kirkuk , Iraq.
7. Sirous Momenzadehl , Mohammad zaki Abbasi ,Asghar Ebadifar,Mohammed reza Aryani Bayrami Fatemeh Nematollahi,. (2015). The intravenous laser blood irradiation in chronic and fibromyalgia . Journal in Medical Sciences vol.6 No.1.
8. Gould, R. Gordon,(1959). The laser , light Amplification by stimulated emission of radiation . infranken , P. A. ; Sands R. H. (Eds) . p:128 .
9. D Meschede and H Metcalf "Atomic nanofabrication: atomic deposition and lithography by laser and magnetic forces" January 2003; Journal of Physics D: Applied Physics, Volume 36, Number 3.
10. R. Poprawe" Laser-assisted asymmetric incremental sheet forming of titanium sheet metal part" German Academic Society for Production Engineering (WGP) 2011.