



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

Manyetik Sıvı Hipertermi İçin Parametrik Olarak Üretilen Gradyan Örüntülerinin Haritalanması

 Serhat KÜÇÜKDERMENCİ ^{a,*}

^a *Elektrik Elektronik Müh. Bölümü, Mühendislik Fakültesi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir, TÜRKİYE*

* *Sorumlu yazarın e-posta adresi: kucukdermenci@balikesir.edu.tr*

DOI: [10.29130/dubited.755963](https://doi.org/10.29130/dubited.755963)

ÖZET

Manyetik sıvı hipertermi (MFH) geliştirilmekte olan yeni nesil kanser tedavi yöntemlerinden biridir. MFH'nin pratik uygulamalarında ortaya çıkan zorluklardan biri manyetik nanoparçacıkların (MNP) sınırlı kontrolüdür. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için MFH testlerinde yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. MNP salınımlarının bölgeselleştirilmesi sabit mıknatıs veya elektromıknatıslar tarafından üretilen manyetik alansız bölge (FFR) ve statik manyetik alan (SMF) gradyanları aracılığıyla sağlanabilir. Bu çalışmada elektromıknatıslara göre teknik ve ekonomik avantajlar sunmasından dolayı SMF kaynağı olarak sabit mıknatıslar tercih edilmiştir. Çalışma alanında ortaya çıkacak gradyan örüntülerini kestirebilmek için sonlu elemanlar yöntemi benzetimi kullanılmıştır. Gradyan örüntüsünün parametrik değişimlerle oluşturulacağı platform bilgisayar destekli çizim ortamında tasarlanarak 3B yazıcı ile üretilmiştir. Sabit mıknatıslarla üretilen gradyan örüntüsünün hedeflemeli MFH kullanımı için haritalanması bu çalışma ile ilk defa ele alınmıştır. Elde edilen bulgular tümör tipine göre hangi gradyan örüntüsünün kullanılabileceği hakkında bilgiler sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Manyetik sıvı hipertermi, statik manyetik alan gradyanları, kanser tedavileri*

Mapping Parametrically Generated Gradient Patterns for Magnetic Fluid Hyperthermia

ABSTRACT

Magnetic fluid hyperthermia (MFH) is one of the new generation cancer treatment methods under development. One of the challenges that arise in the practical applications of MFH is the limited control of magnetic nanoparticles (MNP). In order to overcome this problem, new approaches in MFH tests are being investigated. The localization of the MNP oscillation can be achieved through magnetic field-free zone (FFR) and static magnetic field (SMF) gradients generated by permanent magnets or electromagnets. In this study, permanent magnets are preferred as SMF source because of their technical and economic advantages compared to electromagnets. Finite element method simulation is used to predict the gradient patterns that will appear in the study area. The platform, where the gradient pattern will be created with parametric changes, is designed in computer-aided drawing environment and produced with a 3D printer. The mapping of the gradient pattern generated by permanent magnets for targeted MFH use is discussed for the first time in this study. The obtained findings provide information about which gradient pattern can be used according to the tumor type.

Keywords: *Magnetic fluid hyperthermia, static magnetic field gradients, cancer treatments*

I. GİRİŞ

Manyetik alan ile etkileşime giren MNP uygulamaları arasında manyetik rezonans görüntüleme [1,2], hedeflemeli ilaç salınımı teknolojileri [3-4] ve MFH [5-6] örnek olarak sayılabilir. MFH, kanserli hücrelerin MNP'ler ile 42-46 °C arası sıcaklığa getirildiği tıbbi bir işlemdir [7]. MNP'ler alternatif manyetik alana (AMF) maruz kaldığında ortaya çıkan salınım hareketi ile manyetik enerji ısı enerjisine çevrilmiş olur. Kanserli hücreler ortamdaki yüksek sıcaklık ile birlikte etkinliğini kaybeder. Sağlıklı hücreler ise kanserli hücrelere göre ısıya karşı daha dirençlidir. MNP'lerin ısı üretme kapasitesi, özgül soğurma oranı (SAR) olarak tanımlanır ve Eşitlik 1 ile ifade edilir. Burada, c ortamın özgül ısı kapasitesi, V_s numunenin hacmi, m_{MNP} manyetik parçacıkların kütlesi ve dT/dt sıcaklık farkının zamana göre türevidir.

$$SAR = c \frac{V_s}{m_{MNP}} \times \frac{dT}{dt} \quad (1)$$

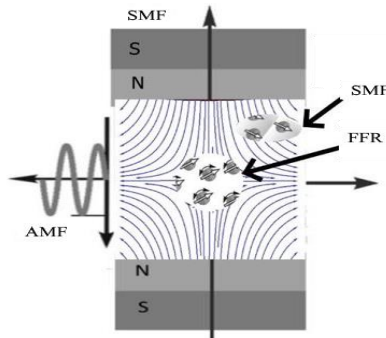
MNP'lerin AMF etkisi ile ısı üretimi gevşeme kayıpları ile açıklanmaktadır. MNP momentlerinin yön değiştirme hareketi Neel gevşemesi olarak tanımlanır. Brownian gevşemesinde ise MNP'ler ortam akışkanıyla etkileşime girerek mekanik bir hareket yapar. Neel ve Brownian karakteristik gevşeme süreleri sırasıyla τ_N ve τ_B olarak ifade edilir. Etkin gevşeme süresi (τ_{eff}) Eşitlik 2 ile verilmiştir.

$$\tau_{eff} = (\tau_B * \tau_N) / (\tau_B + \tau_N) \quad (2)$$

AMF'ye maruz kalan MNP'ler tarafından ortama yayılan hacimsel güç yoğunluğunu tanımlayan modellerden biri Rosensweig modelidir ve Eşitlik 3 ile ifade edilir. Burada, χ_0 manyetik duygunluk, H_{ac} ve f sırasıyla alternatif manyetik alan genliği ve frekansı, τ etkin gevşeme süresi ve ω açısal frekanstır.

$$P = \pi \mu_0 \chi_0 H_{ac}^2 f \frac{\omega \tau}{1 + (\omega \tau)^2} [W / m^3] \quad (3)$$

MFH uygulamalarındaki tipik problem, sağlıklı dokulara zarar vermeden tümöre aktarılacak ısıyı bölgeselleştirmenin zorluğudur. Çünkü MFH testleri süresince MNP'lerin tümör bölgesinden sağlıklı dokulara doğru geçme eğilimi söz konusudur. Bu nedenle, sıcaklık artışını kontrol etmek için çeşitli yaklaşımlar araştırılmaktadır. MFH testlerine SMF kaynakları eklenmesiyle AMF etkisi altındaki MNP davranışlarının değiştirebileceğini gösteren teorik ve deneysel çalışmalar [8-11] mevcuttur. MFH test ortamına eklenecek SMF gradyan örüntüsü uygun şekilde düzenlenirse MNP'ler bulunduğu konuma göre farklı SAR değerlerine sahip olabilir. Şekil 1'de gösterildiği gibi SMF kaynaklarının manyetik akı yoğunluğu vektörleri birbirini bükecek şekilde konumlanır ve hedeflemeli MFH'ye uygun bir gradyan örüntüsü oluşturulmuş olur. FFR içinde kalan MNP'ler AMF etkisiyle salınım yapar. SMF gradyanı etkisinde kalan MNP'lerin salınımları AMF'ye rağmen ya kısıtlanmış ya da tamamen engellenmiş olur.



Şekil 1. Gradyan örüntüsü ile SMF gradyanları ve FFR oluşturulması.

MFH ile ilgili çalışmalardan Tasci vd. önerdikleri yöntemde [12] in vivo MFH deneylerinde MNP sıcaklık artışının kontrol edilebileceğini göstermiştir. Çalışmalarında DC bobinlerle yapılan SMF kaynağı AMF üreten sarımın her iki tarafına konumlandırılmıştır. Bobinler eşit şiddette ve ters yönlü DC akımlarla beslenerek çalışma alanında FFR'yi çevreleyen SMF gradyanları elde edilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Hensley vd. ısıyı istenen bölgeye FFR yardımıyla odaklamak için sabit mıknatısların kullanıldığı bir sistem kurmuşlardır. Önerdikleri sistem manyetik parçacık görüntüleme (MPI) ve MFH işlemlerini gerçekleştirebilecek özelliktedir [13]. Başka bir çalışmada Ma vd. [14], kurdukları deney düzeneklerinde SMF kaynağı olarak 40 mm × 40 mm × 20 mm boyutlarında Neodimyum Demir Bor (NdFeB) sabit mıknatıslar kullanmışlardır. Mıknatıslar, AMF üretici bobinin her iki yanında bulunur. FFR içinde kalan MNP numunelerinin etkili bir şekilde ısı ürettiği ve statik gradyan bölgesindeki MNP'lerin SAR değerinin sınırlandırıldığı bildirilmiştir. SMF kaynaklarının dahil edildiği MFH çalışmalarını içeren kısa bir literatür karşılaştırması Tablo 1 ile sunulmuştur. Bu çalışmalara göre SMF kaynağı olarak hem DC akım beslemeli bobinler hem de sabit mıknatıslar kullanılmıştır. Çalışma alanına bakan SMF kutupları bazen manyetik akı vektörleri birbirini destekleyecek şekilde bazen de FFR oluşturacak şekilde konumlanmıştır. Tabloya göre SMF kaynaklarının manyetik akı yön ve şiddetleri; AMF kaynaklarının genlik, frekans ve salınım yönleri farklı değerler alabilmektedir. Bu ve benzeri SMF kaynaklarının dahil edildiği MFH çalışmalarının hiçbirinde gradyan örüntüsünün haritalanması ele alınmamıştır.

Tablo 1. SMF kaynaklarının dahil edildiği MFH çalışmalarının karşılaştırması

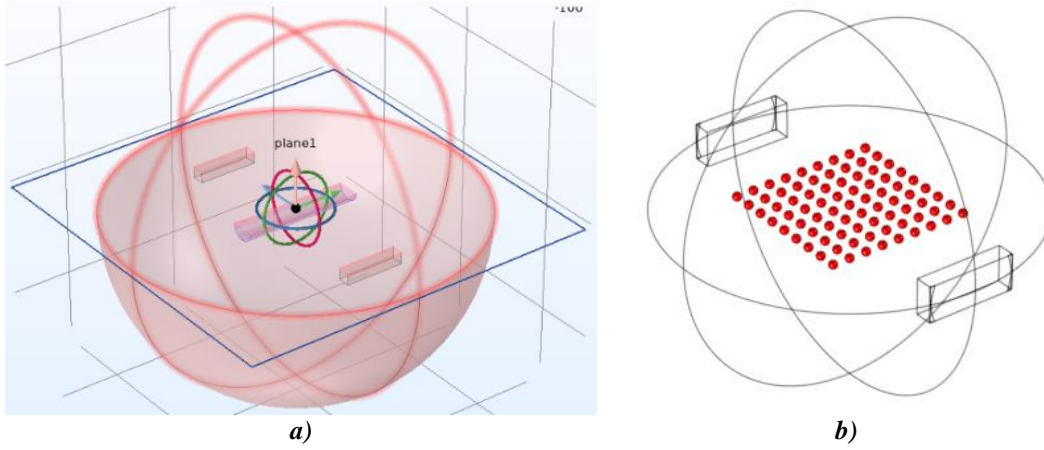
SMF kaynağı / Büyüklük	SMF kaynaklarının sayısı / Akı yönü	Boyut / SMF yönü	AMF bobin konumu / Salınım yönü / Büyüklüğü ve frekansı	Kaynak
Sabit mıknatis / 2,6 mT - 15,4 mT	Tek mıknatis ve mıknatis çifti / aynı yön	1D / z yönünde (boyuna)	Dikey / z yönünde / H = 16 kA/m ve f = 380 kHz	[11]
Bobin + DC akım	Bir çift / zıt yön	1D / y yönünde (boyuna)	Yatay / y yönünde / H = 4,5 kA/m ve f = 80 kHz	[12]
Sabit mıknatis / 5mT - 0.2 T	Bir çift / zıt ve aynı yön	1D / y yönünde (enine)	Dikey / z yönünde / H = 34 kA/m, f = 50kHz	[14]
Bobin + DC akım	Bir çift / aynı yön	1D / y yönünde (enine)	Dikey / z yönünde / 1,1, 1,5 ve 1,9 kA / m ve f = 600 kHz	[15]
Bobin + DC akım	Bir çift / aynı yön	1D / z yönünde (enine)	Yatay / y yönünde / H = 7 kA/ m ve f = 130 kHz	[16]

Biyoelektromanyetik uygulamalarda SMF kaynağı olarak ya sarımlarla oluşturulan akım beslemeli elektromıknatıslar [17] ya da sabit mıknatıslar [18,19] tercih edilir. Sabit mıknatıslar, NdFeB ve Samarium Kobalt (SmCo) gibi nadir toprak alaşımlarıyla imal edilebilir. NdFeB ve SmCo mıknatıslar, geleneksel mıknatıslar ve sarımlarla oluşturulan elektromıknatıslara kıyasla daha güçlü manyetik akı yoğunluğu üretir ve fiyat performans oranları tatmin edicidir [20, 21]. Sarımlarla oluşturulan elektromıknatısların dezavantajları arasında gerilim kaynaklarına bazen de soğutma sistemlerine ihtiyaç duymaları sayılabilir. Yukarıda anılan avantajlarından dolayı bu çalışmada SMF kaynağı olarak Neodymium mıknatıslar tercih edilmiştir.

II. YÖNTEM VE YAKLAŞIM

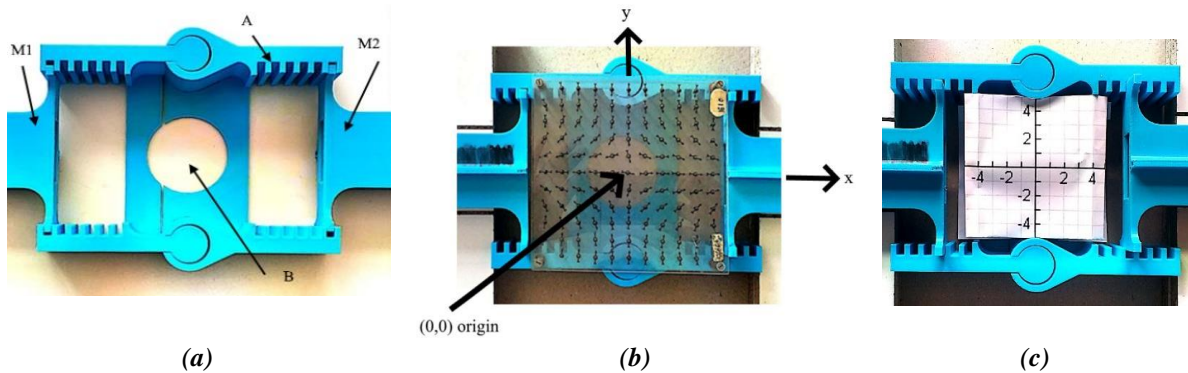
Gradyan örüntüsü modellemesi için hesaplama alanlarını ayırklaştırmada sonlu elemanlar yöntemi (FEM) kullanan benzetim programından yararlanılmıştır. 3B uzayda, "Magnetic Fields, No Currents-mfnc" ara yüzü ile modellenen benzetim ortamı; kaynak mıknatıslar, hedef nesne ve deney ortamından meydana gelmektedir. Kaynak mıknatıslar; 50 mm eni, 10 mm derinliği ve 20 mm yüksekliği olan dikdörtgenler prizması şeklindedir. Mıknatısların ağırlık merkezleri (0, d, 0) mm ve (0, -d, 0) mm noktalarına konumlanmıştır. d değeri parametrik taramada kullanılacak olan y eksenindeki değişken mesafe olarak belirlenmiştir. Hedef nesne; ağırlık merkezi (-50, 0, 0) mm'de bulunan, 10 mm

yarıçapında, 100 mm yüksekliğinde, x eksenı boyunca uzanmış bir silindirdir. Bu silindir test tüpü veya kobay gibi in vivo veya in vitro testler için temsili bir gösterimdir. Deney ortamı; 150 mm yarıçapında merkezi (0, 0, 0) mm noktasında olan bir küreden oluşmaktadır. Benzetimde mıknatısların S kutupları birbirine bakacak şekilde konumlanmıştır. Böylece manyetik akı yoğunluğu vektörlerinin merkezde birbirini bükmesi sağlanmıştır. Deney ortamı malzemesi olarak atanan hava ve sabit mıknatısların bağlı manyetik geçirgenlikleri sırasıyla 1,0 ve 1,05'tir. Sabit mıknatısların B_r değeri 1,47 T'dir. Mıknatıs çifti arasındaki mesafe "Parametrik Sweep" yöntemi ile taranarak parametreye bağımlı benzetim yapılmıştır. Deney ortamı kesiti gösterimi Şekil 2 a'da sunulmuştur. SAR performansı için ortamdaki etkin noktaları belirlemek adına x ve y eksenlerinde -40 mm'den 40 mm'ye 10 mm aralıklarla toplam 81 adet "Domain Point Probe" Şekil 2 b'deki gibi yerleştirilmiştir.



Şekil 2. a) Deney ortamı kesit gösterimi, b) Domain Point Probe konumları.

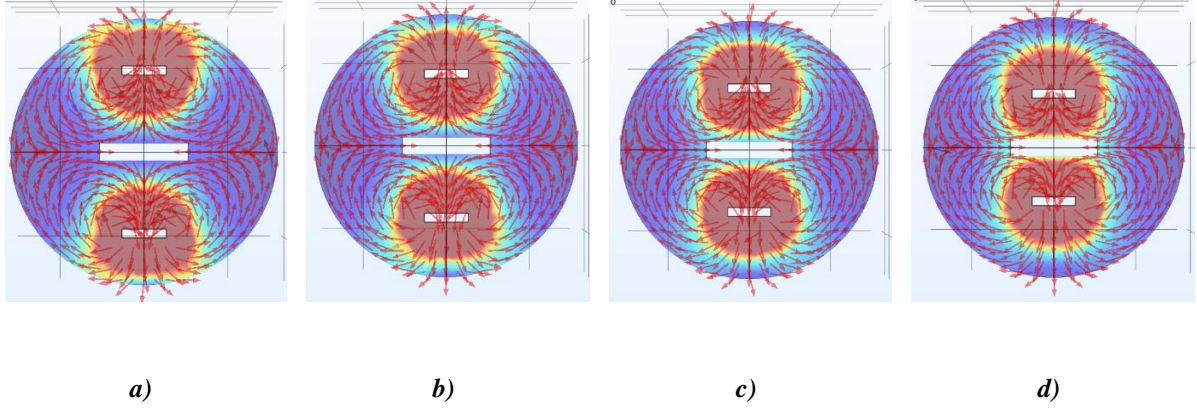
Benzetimden elde edilen bilgiler ışığında gradyan örüntüsünü deney ortamında oluşturmak için 20 mm × 10 mm × 50 mm ebatlarında N54-NdFeB mıknatıs çifti kullanılmasına karar verilmiştir. Mıknatısların konumlanacağı platform 3B yazıcı ile Şekil 3 a'da gösterildiği gibi tasarlanmıştır. Burada M_1 ve M_2 ile gösterilen yerlere sabit mıknatısların yerleştirilebileceği yuvalar oluşturulmuştur. A ile gösterilen yandaki tırtıklar sayesinde mıknatıslar arasındaki mesafe 10 mm kademelerle değiştirilebilmektedir. B ile gösterilen bölge ise gradyan örüntüsünün oluşturulacağı çalışma alanıdır. Şekil 3 b'de gösterildiği gibi yerleştirilen manyetik alan gösterge plakası matris formunda dizilmiş birbirinden bağımsız pusula okları içerir. Bu oklar sayesinde kaynak mıknatısların hangi kutbunun çalışma alanına doğru baktığı, oluşan FFR ve etrafındaki SMF gradyanı da rahatça gözlemlenebilmektedir. Milimetrik ölçüm kâğıdı Şekil 3 c'deki gibi yerleştirilerek x ve y eksenlerinde -40 mm'den 40 mm'ye 10 mm aralıklarla toplam 81 adet ölçüm noktası belirlenmiştir.



Şekil 3. a) Deney düzeneği yapısı, b) Şeffaf manyetik alan gösterge plakası, c) xy düzleminde matris düzeninde ölçüm noktaları belirlenmesi.

III. ÖLÇÜMLER

Benzetim ortamında mıknatıslar arası mesafenin parametrik olarak azaltılmasıyla ara bölgede oluşan gradyan örüntüsü Şekil 4’te gösterilmektedir. Buna göre mesafe 2×92 mm’den 2×62 mm’ye 10 mm’lik adımlarla hedef nesneye yaklaştırılırken manyetik akı çizgilerinin güçlendiği ve ara bölgedeki hedef nesneye etkileyen FFR’nin daraldığı gözlemlenmektedir.



Şekil 4. Mıknatıslar ağırlık merkezleri arası mesafe (a) 2×92 mm, (b) 2×82 mm, (c) 2×72 mm, (d) 2×62 mm iken gradyan örüntüsünün benzetim ile belirlenmesi.

Benzetim ortamında mıknatısların ağırlık merkezleri arası mesafe 2×92 mm’den 2×62 mm’ye 10 mm’lik adımlarla değiştirilerek xy düzleminde konumlanan “Domain Point Probe” grubu ile B_x ve B_y ölçümleri alınmıştır ve bileşke manyetik akı yoğunluğu Eşitlik 4 ile hesaplanmıştır. Aynı ölçümler deney düzeneğinde WT10A akı ölçer manyetik alan test cihazı ile tekrar edilmiştir.

$$B = \sqrt{B_x^2 + B_y^2} \quad (4)$$

Bileşke vektör değerleri benzetim ortamı için Tablo 2’de, deney düzeneği ölçümleri Tablo 3’de listelenmektedir. Benzetim ortamı ve deney düzeneği ölçümleri arasındaki küçük sapmaların sebebi benzetim ortamının ideal olması, deney ortamındaki prob konumlama, ölçü aleti kalibrasyonu gibi sebepler olabilir.

Tablo 2. Benzetim ortamında mıknatıslar arası mesafe a) 2×92 mm, b) 2×82 mm, c) 2×72 mm, d) 2×62 mm iken manyetik akı yoğunlukları bileşke vektörleri

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	71	86	92	112	127	101	100	76	61
	30	32	46	58	62	66	64	55	52	41
	20	30	33	34	34	35	34	33	32	31
	10	21	22	19	17	16	18	20	21	22
	0	20	17	12	7	0	7	13	16	19
	-10	22	20	17	16	15	17	20	22	21
	-20	30	32	35	37	36	35	23	32	31
	-30	40	52	57	56	64	65	60	47	42
	-40	66	79	92	110	111	103	96	84	65

a)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	91	140	167	194	183	185	131	111	97
	30	68	85	97	109	104	104	100	73	72
	20	43	54	46	56	56	54	55	53	44
	10	32	36	31	27	29	27	32	32	33
	0	28	26	20	10	0	11	20	26	29
	-10	34	34	29	28	26	28	31	34	33
	-20	46	47	50	54	64	55	46	49	42
	-30	59	77	98	104	117	110	99	80	64
	-40	103	140	167	190	196	181	167	128	93

b)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	150	251	299	391	365	372	391	288	156
	30	96	139	183	222	212	177	134	133	98
	20	69	77	85	81	113	112	94	87	66
	10	51	57	52	47	45	49	48	53	49
	0	43	43	32	17	2	18	31	42	43
	-10	49	48	43	41	45	53	46	54	52
	-20	70	88	88	107	94	104	98	80	66
	-30	95	87	173	184	178	166	165	143	101
	-40	119	258	358	401	401	387	298	207	155

c)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	195	509	891	715	731	904	662	491	242
	30	214	212	267	415	438	392	309	172	176
	20	127	138	160	174	262	193	157	133	112
	10	83	84	87	78	83	82	85	80	76
	0	68	68	51	31	5	31	57	63	71
	-10	80	84	79	85	81	80	85	83	80
	-20	105	149	144	180	169	170	120	140	101
	-30	147	213	332	327	329	379	340	253	137
	-40	261	488	584	821	928	842	600	565	177

d)

Tablo 3. Deney düzeneğinde mıknatıslar arası mesafe a) 2×92 mm, b) 2×82 mm, c) 2×72 mm, d) 2×62 mm iken manyetik akı yoğunlukları bileşke vektörleri

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	72	88	93	113	130	105	101	77	64
	30	36	47	61	62	67	68	55	56	41
	20	32	35	36	35	37	38	35	33	33
	10	22	24	22	19	16	19	21	21	24
	0	23	19	15	9	1	10	17	17	22
	-10	23	23	21	20	18	18	20	24	23
	-20	33	35	36	38	36	37	26	33	32
	-30	41	55	60	58	68	67	61	50	44
	-40	69	80	95	113	111	104	96	87	67

a)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	93	143	171	195	186	188	134	113	98
	30	70	87	97	111	106	107	102	77	75
	20	45	55	47	58	59	58	55	56	47
	10	33	37	33	30	32	27	36	35	36
	0	28	30	21	14	1	11	23	28	30
	-10	37	36	31	28	27	29	35	36	35
	-20	48	50	51	56	67	56	49	52	46
	-30	60	79	102	105	119	112	99	82	66
	-40	107	143	168	193	200	183	171	130	94

b)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	152	255	303	392	366	375	393	290	160
	30	98	142	187	224	212	179	138	135	101
	20	69	80	89	85	114	113	95	88	67
	10	52	60	54	48	47	51	49	55	51
	0	46	46	34	18	2	20	34	43	46
	-10	49	48	46	45	49	55	49	56	55
	-20	74	91	91	107	95	106	101	81	67
	-30	97	87	176	187	178	170	168	143	102
	-40	122	258	358	402	405	389	299	210	155

c)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	198	513	895	715	733	906	663	492	245
	30	214	215	268	418	440	393	311	175	176
	20	130	141	161	176	263	195	159	137	112
	10	85	86	88	80	84	85	88	84	79
	0	69	71	53	34	7	34	60	64	71
	-10	83	87	80	89	85	82	86	84	82
	-20	109	151	145	182	170	171	121	141	104
	-30	149	215	332	328	331	382	342	256	137
	-40	264	490	587	821	931	845	602	568	179

d)

IV. SONUC VE TARTIŞMA

Literatürde MFH deney koşulları geniş yelpazede çeşitlilik göstermektedir. Örneğin, AMF şiddeti 0,8 - 115 kA/m arasında olabilir [22]. Buna göre MNP salımlarını engelleyecek SMF şiddeti bu çalışmadaki gradyan örüntüleri için 50 G (yaklaşık 3,978 kA/m) seçilirse Tablo 4'deki FFR'ler ortaya çıkar.

Tablo 4. Mıknatıslar arası mesafe a) 2×92 mm, b) 2×82 mm, c) 2×72 mm, d) 2×62 mm iken FFR'ler.

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	72	88	93	113	130	105	101	77	64
	30	36	47	61	62	67	68	55	56	41
	20	32	35	36	35	37	38	35	33	33
	10	22	24	22	19	16	19	21	21	24
	0	23	19	15	9	1	10	17	17	22
	-10	23	23	21	20	18	18	20	24	23
	-20	33	35	36	38	36	37	26	33	32
	-30	41	55	60	58	68	67	61	50	44
	-40	69	80	95	113	111	104	96	87	67

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	93	143	171	195	186	188	134	113	98
	30	70	87	97	111	106	107	102	77	75
	20	45	55	47	58	59	58	55	56	47
	10	33	37	33	30	32	27	36	35	36
	0	28	30	21	14	1	11	23	28	30
	-10	37	36	31	28	27	29	35	36	35
	-20	48	50	51	56	67	56	49	52	46
	-30	60	79	102	105	119	112	99	82	66
	-40	107	143	168	193	200	183	171	130	94

a)

B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	152	255	303	392	366	375	393	290	160
	30	98	142	187	224	212	179	138	135	101
	20	69	80	89	85	114	113	95	88	67
	10	52	60	54	48	47	51	49	55	51
	0	46	46	34	18	2	20	34	43	46
	-10	49	48	46	45	49	55	49	56	55
	-20	74	91	91	107	95	106	101	81	67
	-30	97	87	176	187	178	170	168	143	102
	-40	122	258	358	402	405	389	299	210	155

b)

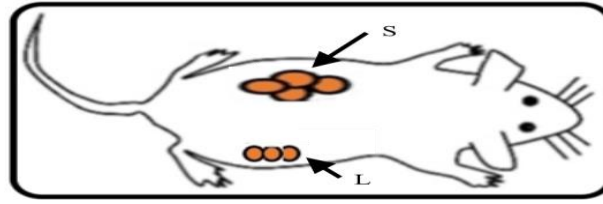
B (G)		x ekseninden uzaklık (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y ekseninden uzaklık (mm)	40	198	513	895	715	733	906	663	492	245
	30	214	215	268	418	440	393	311	175	176
	20	130	141	161	176	263	195	159	137	112
	10	85	86	88	80	84	85	88	84	79
	0	69	71	53	34	7	34	60	64	71
	-10	83	87	80	89	85	82	86	84	82
	-20	109	151	145	182	170	171	121	141	104
	-30	149	215	332	328	331	382	342	256	137
	-40	264	490	587	821	931	845	602	568	179

c)

Deney ortamında mıknatısların ağırlık merkezleri arası mesafe $2 \times 92 \text{ mm}$ 'den $2 \times 62 \text{ mm}$ 'ye 10 mm 'lik adımlarla değiştirildiğinde 81 ölçüm noktasındaki 50 G ve altında kalan nokta sayısı sırasıyla 50, 34, 18 ve 3 adettir. Bu noktalar kırmızı renk ile işaretlendiğinde SMF kaynakları hedefe yaklaştıkça FFR'nin küçüldüğü ve FFR deseninin ince çizgiye döndüğü görülmektedir.

d)

Hedef nesne olarak Şekil 5'deki gibi bölgesel tümör kitlelerine sahip bir kobay faresi düşünülebilir. Hedeflemeli MFH için FFR tümör üzerinde konumlanmalıdır. Bu konumlama kaynak veya hedefin uygun şekilde yerleştirilmesiyle sağlanabilir. Gradyan örüntüsü haritalaması sayesinde farklı tümör geometrilerine uygun olan FFR'ler belirlenebilecektir. Eğer *L* harfiyle gösterilen çizgisel bir tümör kitlesi mevcutsa Tablo 4d'deki gibi, *S* harfiyle gösterilen yüzeysel tümör kitlesi mevcutsa Tablo 4c'deki gibi FFR'ye sahip bir gradyan örüntüsü daha uygundur. Daha büyük tümör kitleleri için sırasıyla Tablo 4b ve Tablo 4a'daki örüntülere geçilebilir.



Şekil 5. Hedef tümör tiplerinin bir kobay üzerinden gösterimi.

Bu çalışmada; hedeflemeli MFH testlerinde kullanmak için sabit mıknatıslarla oluşturulan gradyan örüntüsünün haritalanması ilk defa ele alınmıştır. Elde edilen sonuçlar klinik deneyler öncesi yapılan in vitro ve in vivo MFH testleri için önem arz etmektedir.

V. KAYNAKLAR

- [1] J. Huang, X. Zhong, L. Wang, L. Yang, H. Mao, "Improving the Magnetic Resonance Imaging Contrast and Detection Methods with Engineered Magnetic Nanoparticles", *Theranostics*, vol. 2, no. 1, pp. 86–102, 2012.
- [2] M. A. Busquets, J. Estelrich, M. J. Sánchez-Martín, "Nanoparticles in magnetic resonance imaging: from simple to dual contrast agents", *International Journal of Nanomedicine*, p. 1727, 2015.
- [3] M. Arruebo, R. Fernández-Pacheco, M. R. Ibarra, J. Santamaría, "Magnetic nanoparticles for drug delivery", *Nano Today*, vol. 2, no. 3, pp. 22–32, 2007.
- [4] S. Mura, J. Nicolas, P. Couvreur, "Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery", *Nature Materials*, vol. 12, no. 11, pp. 991–1003, 2013.

- [5] K. Mahmoudi, A. Bouras, D. Bozec, R. Ivkov, C. Hadjipanayis, “Magnetic hyperthermia therapy for the treatment of glioblastoma: a review of the therapy’s history, efficacy and application in humans”, *International Journal of Hyperthermia*, vol. 34, no. 8, pp. 1316–1328, 2018.
- [6] L.Y. Zhao, J. Y. Liu, W. W. Ouyang, J. T. Tang, “Magnetic-mediated hyperthermia for cancer treatment: Research progress and clinical trials”, *Chinese Physics B*, vol. 22, no. 10, p. 108104, 2013.
- [7] A. E. Deatsch, B. A. Evans, “Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia”, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 354, pp. 163–172, 2014.
- [8] K. Murase, “A Simulation Study on the Specific Loss Power in Magnetic Hyperthermia in the Presence of a Static Magnetic Field”, *Open Journal of Applied Sciences*, vol. 06, no. 12, pp. 839–851, 2016.
- [9] R. Dhavalikar, C. Rinaldi, “Theoretical predictions for spatially-focused heating of magnetic nanoparticles guided by magnetic particle imaging field gradients”, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, vol. 419, pp. 267–273, 2016.
- [10] P. Cantillon-Murphy, L. L. Wald, M. Zahn, E. Adalsteinsson, “Proposing magnetic nanoparticle hyperthermia in low-field MRI”, *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, vol. 36A, no. 1, pp. 36–47, 2010.
- [11] L. M. Bauer, S. F. Situ, M. A. Griswold, A. C. S. Samia, “High-performance iron oxide nanoparticles for magnetic particle imaging – guided hyperthermia (hMPI)”, *Nanoscale*, vol. 8, no. 24, pp. 12162–12169, 2016.
- [12] T. O. Tasci, I. Vargel, A. Arat, E. Guzel, P. Korkusuz, E. Atalar, “Focused RF hyperthermia using magnetic fluids”, *Medical Physics*, vol. 36, no. 5, pp. 1906–1912, 2009.
- [13] D. Hensley, Z. W. Tay, R. Dhavalikar, B. Zheng, P. Goodwill, C. Rinaldi, S. Conolly, “Combining magnetic particle imaging and magnetic fluid hyperthermia in a theranostic platform”, *Phys. Med. Biol.*, vol. 62, no. 9, pp. 3483–3500, Apr. 2017.
- [14] M. Ma, Y. Zhang, X. Shen, J. Xie, Y. Li, N. Gu, “Targeted inductive heating of nanomagnets by combined AC and static magnetic field”, 2015.
- [15] K. Murase, H. Takata, Y. Takeuchi, S. Saito, “Control of the temperature rise in magnetic hyperthermia with use of an external static magnetic field”, *Phys Medica*. 2013; 29:624–630.
- [16] Q. Zhao, L. Wang, R. Cheng, L. Mao, R. D. Arnold, E. W. Howerth, Z. G. Chen, S. Platt, “Magnetic Nanoparticle-Based Hyperthermia for Head & Neck Cancer in Mouse Models”, *Theranostics* 2012, 2, 113.
- [17] E. J. Kastner, R. Reeves, W. Bennett, A. Misra, J. D. Petryk, A. A. Petryk, P. J. Hoopes, “Alternating magnetic field optimization for IONP hyperthermia cancer treatment”, *Energy-based Treatment of Tissue and Assessment VIII*, 2015.
- [18] H.C. Roth, A. Prams, M. Lutz, J. Ritscher, M. Raab, S. Berensmeier, “A High-Gradient Magnetic Separator for Highly Viscous Process Liquors in Industrial Biotechnology”, *Chemical Engineering & Technology*, vol. 39, no. 3, pp. 469–476, 2016.
- [19] A. Garraud, C. Velez, Y. Shah, N. Garraud, B. Kozissnik, E. G. Yarmola, K. D. Allen, J. Dobson, D. P. Arnold, “Investigation of the Capture of Magnetic Particles From High-Viscosity Fluids Using Permanent Magnets”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 63, no. 2, pp. 372–378, 2016.

- [20] W. W. Mahadi, S. Adi, K. Nor, “Application of the rare earth permanent magnet in linear generator driven by an internal combustion engine”, Proceedings. National Power Engineering Conference, 2003.
- [21] S. Erni, S. Schürle, A. Fakhraee, B. E. Kratochvil, B. J. Nelson, “Comparison, optimization, and limitations of magnetic manipulation systems”, Journal of Micro-Bio Robotics, vol. 8, no. 3-4, pp. 107–120, 2013.
- [22] Vilas-Boas, V., Carvalho, F., Espiña, B., “Magnetic Hyperthermia for Cancer Treatment: Main Parameters Affecting the Outcome of In Vitro and In Vivo Studies”, Molecules, 25(12), p.2874, 2020.