



## Investigation of gradient pattern maps generated with single and dual axis positioning for targeted magnetic hyperthermia

Serhat Küçükdermenci\*

Department of Electrical and Electronics Faculty of Engineering, Engineering, Balıkesir University, 10463, Balıkesir, Türkiye

### Highlights:

- New generation cancer treatments
- Static magnetic field
- Field free region

### Keywords:

- Cancer treatments
- Targeted magnetic hyperthermia
- FEM analysis

### Article Info:

Research Article

Received: 25.08.2020

Accepted: 27.02.2022

### DOI:

10.17341/gazimmfd.784966

### Correspondence:

Author: Serhat Küçükdermenci

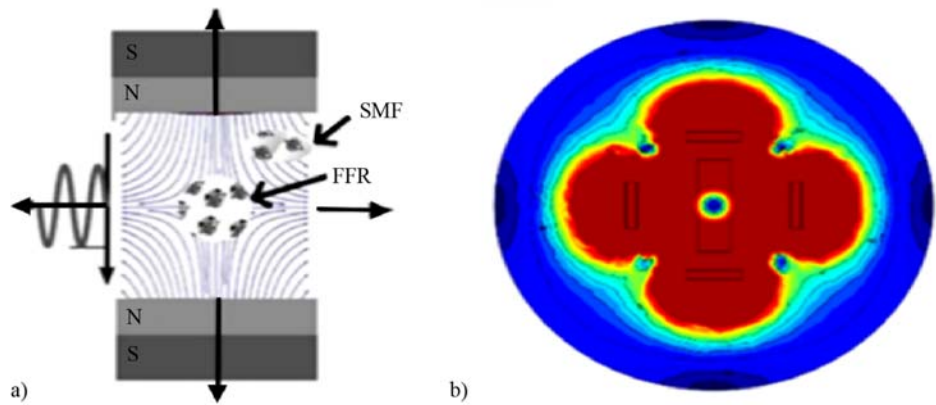
e-mail:

kucukdermenci@balikesir.edu.tr

phone: 90 266 612 1194 / 5604

### Graphical/Tabular Abstract

FFR formation in the center with SMF sources is represented schematically in the Figure A. With the arrangement of the SMF sources on the x and y axis, the formation of the FFR, which takes the form of a point, can be seen on the right.



**Figure A.** Representative diagrams of (a) field free region and static magnetic field gradients (b) generating field free region with 4 magnets.

**Purpose:** In studies of localized hyperthermia, the form and size of the FFR (field free region) are critical. The form and size compatibility of FFR with the target object enhances the success of protecting healthy tissues from undesired heating. This topic, however, has not been extensively discussed in the literature. The purpose of this study is to identify FFR attributes by gradient pattern mapping and measurements.

**Theory and Methods:** Finite element method simulation was used to examine the gradient patterns. The simulation environment modeled in 3D space consists of source magnets, target object and experiment environment. It is possible to position SMF (static magnetic field) sources in single axis and double axis depending on the distance by means of the experimental setup. Total of 81 measurement points were determined for gradient mapping in the study area. Gradient patterns were generated and mapped with the experimental setup with parametric changes depending on the distance.

**Results:** When the SMF sources approach the target, the FFR gets smaller in the center and the FFR shape transforms from surface-like form to line-line form for single axis positioning. The FFR shrinks at the center and its shape turns into a point-like form for dual axis positioning.

**Conclusion:** The mapping of the gradient pattern produced by the single and dual axis positioning of the magnets for the use of targeted MH (magnetic hyperthermia) was examined. According to the findings, it is seen that the form and shape of FFR can be manipulated by single and dual axis positioning for targeted magnetic hyperthermia. The ability to ablate a tumor of any possible geometry by moving the FFR over the tumor is important for future studies. FFR and target tissue overlap can be achieved by appropriate placement of the SMF source and/or target object for localized MH.



## Hedeflemeli manyetik hipertermi için tek ve çift eksen konumlamalarla oluşturulan gradyan desenlerinin haritalanarak incelenmesi

Serhat Küçükdermenci\*

Balıkesir Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, 10463, Balıkesir, Türkiye

### Ö N E Ç İ K A N L A R

- Yeni nesil kanser tedavileri
- Hedeflemeli manyetik hipertermi
- Manyetik alansız bölge (FFR)

#### Makale Bilgileri

Araştırma Makalesi  
Geliş: 25.08.2020  
Kabul: 27.02.2022

#### DOI:

10.17341/gazimmfd.784966

#### Anahtar Kelimeler:

Kanser tedavileri,  
hedeflemeli manyetik  
hipertermi,  
FEM analizi

#### ÖZ

Manyetik hipertermi (MH), manyetik enerjinin ısı enerjisine dönüştürüldüğü yeni nesil bir kanser tedavi yöntemidir. Bu yöntemde ortaya çıkan zorluklardan biri, manyetik nanopartikül (MNP) salınımlarının sınırlı kontrolüdür. Bu sorunun üstesinden gelmek için MNP salınımlarının yerelleştirilmesi gibi yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır. Bu çalışmada, statik manyetik alan (SMF) kaynaklarının tek ve çift eksen konumlamaları ile manyetik alansız bölge (FFR) formunun kontrol edilmesi incelenmiştir. Gradyan desenlerini incelemek için sonlu eleman yöntemi benzetimi kullanılmıştır. Deney düzeneği ile mesafeye bağlı parametrik değişikliklerle gradyan desenleri oluşturulmuş ve haritalanmıştır. Bulgulara göre bazı durumlarda FFR'nin merkezde küçülebildiği ve bazı durumlarda şeklinin yüzeyelden çizgisele değişebildiği görülmektedir. Mıknatısların tek ve çift eksen konumlamaları ile üretilen gradyan deseninin hedeflemeli MH kullanımı için haritalanması ilk kez bu çalışmada incelenmiştir.

## Investigation of gradient pattern maps generated with single and dual axis positioning for targeted magnetic hyperthermia

### H I G H L I G H T S

- New generation cancer treatments
- Targeted magnetic hyperthermia
- SMF gradients and magnetic field-free region (FFR)

#### Article Info

Research Article  
Received: 25.08.2020  
Accepted: 27.02.2022

#### DOI:

10.17341/gazimmfd.784966

#### Keywords:

Cancer treatments,  
targeted magnetic  
hyperthermia,  
FEM analysis

#### ABSTRACT

Magnetic hyperthermia (MH) is a new generation cancer treatment method in which magnetic energy is converted into heat energy. One of the challenges with this method is the limited control of magnetic nanoparticle (MNP) oscillations. New approaches such as localizing MNP oscillations are being explored to overcome this problem. In this study, single and dual positioning of static magnetic field (SMF) sources and control of magnetic field-free zone (FFR) form were investigated. Finite element method simulation is used to examine the gradient patterns. Gradient patterns were created and mapped with the distance dependent parametric changes with the experiment setup. According to the findings, it is seen that in some cases the FFR can shrink in the center and in some cases its shape can change from surface-like to line-like. The mapping of the gradient pattern produced by single and dual positioning of permanent magnets for targeted MH use was examined for the first time in this study.

## 1. Giriş (Introduction)

Geleneksel kanser tedavileri arasında kemoterapi, ultrason, RF prob hipertermi, mikrodalga hipertermi gibi tedaviler sayılabilir. Görece zayıf tedavi sonuçları ve yan etkileri nedeniyle bu tedavilerin etkinliği sınırlıdır. Örneğin, mikrodalga hipertermide penetrasyon derinliği zayıftır ve derindeki tümörlerin tedavisi için uygun değildir. Odaklanma yetenekleri ve penetrasyon derinliği daha iyi olsa da ultrason tedavisi yüksek enerji emilimi ve yansıma dezavantajlarına sahiptir. RF prob hipertermisinin konum hassasiyeti kısıtlıdır ve derin yerleşimli tümörlere erişimi zayıftır [1, 2]. Kanser tedavilerine alternatif bir yaklaşım ise manyetik hipertermidir (MH) [3]. MH, manyetik alanla manyetik nanoparçacıkların (MNP) birlikte kullanıldığı biyoelektromanyetik uygulamalardandır. MH kanserli hücrelerin 42 - 46 °C arasındaki sıcaklığa tabi tutularak tümörlü hücrelerin ısı yoldan elimine edilmesi prensibine dayanır [4]. Bu yöntemde vücuda enjekte edilen MNP'ler indüksiyonla alternatif manyetik alana (AMF) maruz bırakılarak sıcaklık artışı sağlanır. Ortamdaki sıcaklık artışına dayanamayan kanserli hücreler etkinliğini kaybeder. Kanserli hücrelerle karşılaştırıldığında ısıya karşı daha dirençli olan sağlıklı hücreler ise fonksiyonelliğine devam eder. MNP'lerin AMF etkisiyle ısı açığa çıkarması teorik olarak gevşeme kayıpları ile açıklanır. Neel gevşemesi manyetik momentlerin Neel karakteristik süresi ( $\tau_N$ ) boyunca yönelimlidir. Brownian gevşemesi ise parçacığın kendisinin Brownian karakteristik süresi boyunca ( $\tau_B$ ) yönelimlidir [5]. Bu iki gevşeme süresinin ortak etkisi etkin gevşeme süresi ( $\tau$ ) olarak Eş. 1'deki gibi ifade edilir.

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (1)$$

AMF etkisindeki MNP'lerin enerji kaybını tanımlayan modellerden biri matematiksel olarak Eş. 2 ile ifade edilen Rosensweig modelidir. Bu model, MNP enerji kaybını MNP'lerin bazı fiziksel özellikleriyle ve AMF frekansı ve genliği ile

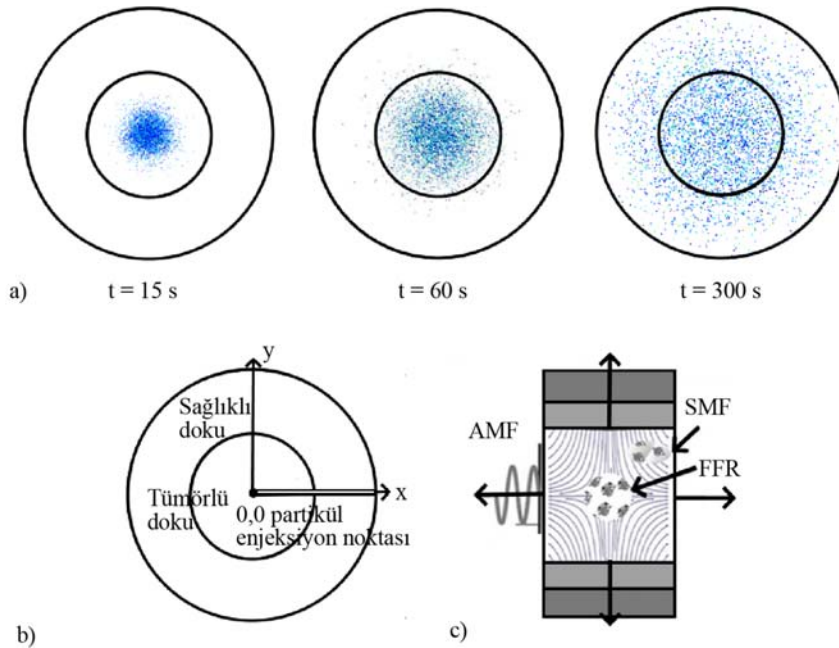
ilişkilendirir [6]. Burada  $\mu_0$  boşluğun manyetik geçirgenliği,  $\chi_0$  manyetik duygunluk,  $H_{ac}$  ve  $f$  sırasıyla AMF genliği ve frekansı,  $\tau$  gevşeme süresidir.

$$P = \pi\mu_0\chi_0H_{ac}^2f \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2} \quad (2)$$

MNP'lerin ısınma verimliliği birim kütle başına açığa çıkan güç özgül soğurma oranı (SAR) ile tanımlanır ve Eş. 3'deki gibi ifade edilir. Burada  $P$ , Watt cinsinden açığa çıkan ısı kaybı,  $m$ , MNP'lerin kütlesidir.

$$SAR = \frac{P}{m_{MNP}} \quad (3)$$

Pratik uygulamalar yaygınlaştıkça MH testlerinin bazı dezavantajları ortaya çıkmıştır [7]. Örneğin tedavi için tümörlü bölgeye enjekte edilen MNP'ler çevre dokulara zamanla kaçınılmaz olarak dağılır. Tümöre bitişik sağlıklı dokulara zarar vermeden hedeflenen tümörün ısıtılması oldukça zorlaşır. Bölgeye dağılan MNP'ler tüm bölgede AMF etkisiyle ısıtıldığından hedef bölge / hedef dışı bölge ayrıştırması ortadan kalkar. Yapılan bir çalışmada [8] dinamik viskozitenin ( $3 \times 10^{-5}$  Pa·s) parçacık konsantrasyonu ve parçacık hız dağılımlarına etkisi sayısal olarak incelenmiştir. Zaman ilerledikçe MNP'ler sağlıklı bölgeye geçiş yapmakta (Şekil 1a, Şekil 1b) tüm bölgeye AMF uygulandığı için belirli bir süre sonra sağlıklı bölgeler de MNP'ler tarafından aktif olarak ısıtılmaktadır. Tümörlü dokuyu ısıtıp sağlıklı bölgeyi korumaya almak MH uygulamalarındaki zorluklardan biri olarak ortaya çıkmıştır. Hedef bölgeyi seçici olarak ısıtmak için yeni yaklaşımlar araştırılmaktadır [9]. Aynı kutupları birbirine bakan statik manyetik alan (SMF) kaynakları sisteme dahil edilirse kaynaklardan çıkan manyetik akı vektörleri birbirlerini bükerek çalışma alanında farklı bölgeler oluşturur. Şekil 1c'de gösterildiği gibi kenarlara doğru bükülen statik manyetik akı çizgilerinden SMF gradyanları oluşur. Gradyanların arasında yani merkez bölgede ise statik manyetik alansız bölge (FFR)



**Şekil 1.** a) Dokudaki partikül hızının zamanla değişimi b) Sağlıklı doku ile çevrelenmiş tümörün görünümü c) FFR oluşturulması.  
(a) Change of particle velocity in tissue with time b) Appearance of tumor surrounded by healthy tissue c) Generation of FFR.)

bulunmaktadır. SMF gradyan bölgesinde bulunan MNP'lerin ya titreşim etkisi azalır ya da titreşimi sönümlenir. FFR bölgesindeki MNP'ler dışarıdan uygulanan AMF indüksiyonu ile serbestçe titreşerek ısı açığa çıkarırlar. Böylece çalışma alanında hedef bölgeler ısıtılabilir ve diğer bölgelerde MNP'ler AMF etkisindeyken bile ısınma sınırlanabilir. Yeni nesil hedeflemeli MH olarak adlandırılan bu yaklaşımda sisteme eklenen SMF bölgeleri MNP'lerin kontrolünü sağlar. FFR dışı bölgedeki MNP'ler, gradyan alanı nedeniyle doyum durumundadır [10]. Böylece ısıtılması hedeflenen bölge çevresindeki (sağlıklı hücrelerin temsili yeri) olası sağlıklı hücrelerin aşırı ısınma ve termal ablasyon riski engellenir. Hedef bölgeden sağlıklı doku bölgesine taşınmış MNP'lerin titreşimi SMF gradyanları tarafından baskılayıcı etki altındadır. Böylece sadece FFR'de bulunan MNP'ler AMF'ye etkili bir şekilde cevap verir ve hedef konum (temsili tümör alanı) etkin bir şekilde ısıtılır.

MHT testlerindeki MNP davranışlarının kontrol edilebileceğini gösteren teorik ve deneysel çalışmalar [11, 12] mevcuttur. Yeni nesil MH yaklaşımı için klinik çalışmalara geçilmeden önce *in vitro* ve *in vivo* testlerle yöntemin uygulanabilirliği denenmektedir. Örneğin, Tasci ve diğ. [13] yaptıkları deney düzenğinde MNP'ler tarafından üretilen ısınmayı FFR sayesinde hedef bölgede sınırlayacak bir düzenek önermiştir. Kurulan deney düzenğinde AMF üretici olarak bir sarımdan yararlanılır. AMF üreticinin sağında ve solunda SMF kaynağı olarak sarımlarla oluşturulan elektromıknatıslar yerleştirilmiştir. Böylece SMF, AMF ile aynı yönde yani yatay olarak uygulanmaktadır. Ortadaki sarıma AC akım uygulanarak merkezde  $H = 7,6 \text{ kA/m}^2$  ve  $f = 80 \text{ kHz}$ 'de AMF elde edilmiştir. Yanlardaki sarımlara  $1,8 \text{ A}^2$ 'ya kadar DC akım uygulanarak merkezde FFR ve etrafında SMF gradyanları oluşturulmuştur. Eşit şiddette ama ters yönlü DC akımlarla beslenen yanlardaki sarımların ürettiği SMF vektörleri merkez noktada birbirini bükerek FFR oluşturur. Yapılan *in vivo* MNP testlerinde hedef bölgeyi çevreleyen sağlıklı dokuların ısıyla zarar görme riskinin azaldığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise Murase ve diğ. [12] deney düzeneklerinde kullandıkları bobin  $600 \text{ kHz}$ 'lik tek frekansta  $1,1, 1,5$  ve  $1,9 \text{ kA/m}^2$ 'lik farklı genliklerde AMF üretmektedir. SMF kaynağı olarak DC akımla beslenen sarımlar kullanılmıştır. Bu düzenekte SMF AMF'nin dik yönünde uygulanmaktadır. Sistemde üretilen SMF şiddeti  $0 - 8 \text{ mT}$  arasındadır.  $8 \text{ mm}$  çapında MNP içeren numune tüpü AMF'yi üreten bobinin içine yerleştirilerek *in vitro* MNP testleri gerçekleştirilmiştir. SMF arttıkça MNP'lerin ısınma verimliliğini temsil eden SAR değerinin sönümlendiği görülmüştür. SMF kaynaklarının sisteme eklendiği MH deneyleriyle ilgili bir literatür karşılaştırması Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmalar incelendiğinde ya DC akım beslemeli elektromıknatıslar ya da kalıcı mıknatısların SMF kaynağı olarak kullanıldığı görülmektedir. Deney düzeneklerinde SMF üreteçlerinin manyetik akı yoğunluğu şiddet ve yönleri, AMF üreteçlerinin salınım yönleri, frekans ve genlik değerleri birbirinden oldukça farklıdır. SMF üreteçlerinin de deney düzenine eklendiği bu ve benzeri MH

deneilerinin hiçbirinde gradyan deseninin haritalanması ele alınmamıştır. Elektromıknatısların dezavantajları arasında güç kaynaklarına ve bazen de soğutma sistemlerine ihtiyaç duymaları sayılabilir. Neodymium, Samarium gibi nadir dünya elementleri içeren mıknatıslar sarımlarla oluşturulan elektromıknatıslara kıyasla daha güçlü manyetik akı yoğunluğu üretir. Bunun yanında fiyat performans oranları da oldukça yüksektir. Anılan avantajlarından dolayı bu çalışmada SMF kaynağı olarak Neodymium (NdFeB) mıknatıslar tercih edilmiştir. SMF kaynaklarının 1B ve 2B konumlamalarıyla SMF gradyan örüntüleri oluşturulmuştur. Bu örüntülerin yeni nesil MH testlerinde kullanılabilirliği araştırılmış ve elde edilen FFR'ler karşılaştırılarak bunların hangi test tiplerine uygun olabileceği incelenmiştir.

## 2. Yöntem (Method)

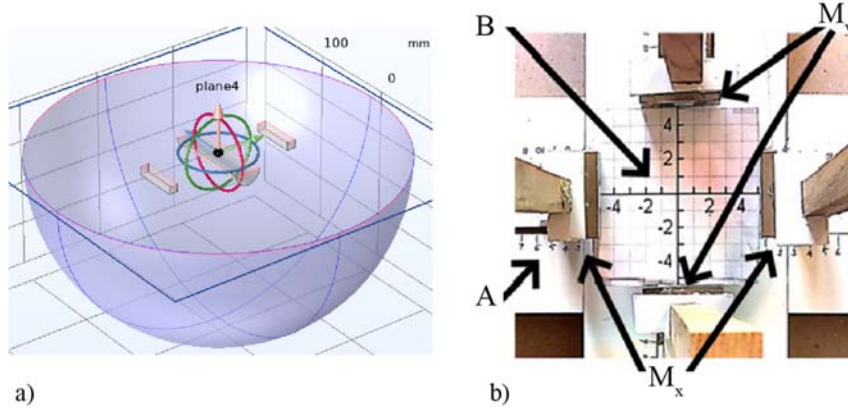
Gradyan desen modellemesi için sonlu elemanlar yöntemini (FEM) temel alan benzetim yazılımı kullanılmıştır. 3B uzayda modellenen benzetim ortamı Şekil 2a'da gösterildiği gibi kaynak mıknatıslar, hedef nesne ve deney ortamından oluşur. Mıknatıslar  $50 \times 10 \times 20 \text{ mm}^3$ 'lük dikdörtgenler prizması biçimindedir. Mıknatısların ağırlık merkezi tek eksenli konumlama için  $(x, y, z) = (d, 0, 0) \text{ mm}$  ve  $(x, y, z) = (-d, 0, 0) \text{ mm}$  noktalarında bulunur. Çift eksenli konumlama için bir önceki sisteme  $(x, y, z) = (0, d, 0) \text{ mm}$  ve  $(x, y, z) = (0, -d, 0) \text{ mm}$  noktalarında 2 mıknatıs daha eklenir.  $d$  değeri,  $x$  ve  $y$  eksenlerindeki değişken mesafedir. Hedef nesne  $y$  eksenli boyunca uzanan ve tabanı  $(0, -50, 0) \text{ mm}$ 'de bulunan bir silindirdir.  $15 \text{ mm}$  yarıçap ve  $100 \text{ mm}$  yüksekliğe sahip bu silindir *in vitro* uygulamalardaki bir test tüpünün veya *in vivo* uygulamalar için küçük bir kobay hayvanının temsili bir modeli olarak kabul edilebilir. Deney ortamı, merkezi  $(0, 0, 0) \text{ mm}$ 'de bulunan  $200 \text{ mm}$  yarıçaplı bir küredir. Mıknatısların kutupları, tek eksenli ve çift eksenli durumlarda manyetik akı vektörleri merkezde birbirlerini bükerek şekilde konumlandırılmıştır. Mıknatısların  $B_r$  ve  $\mu_{rec}$  değerleri sırasıyla  $1,47 \text{ T}$  ve  $1,05 \text{ T}$ 'dir. Oluşturulan deney düzeni sayesinde tek eksenli ve çift eksenli SMF kaynaklarını mesafeye bağlı olarak konumlandırmak mümkündür (bkz. Şekil 2b).  $M_x$  ve  $M_y$ , deney düzeninde mıknatısların yerleştirildiği mıknatıs yuvalarını temsil eder.  $A$ , mesafenin kademeli olarak değiştirilebildiği kaydırıcıdır.  $B$ , gradyan desenlerinin ölçüldüğü çalışma alanıdır. Çalışma alanında gradyan haritalaması için toplam  $81$  ölçüm noktası belirlenmiştir. Bu noktalar  $x$  ve  $y$  eksenlerinde  $-40 \text{ mm}$  ve  $+40 \text{ mm}$  aralığında bulunmaktadır ve her ölçüm noktası birbiri ile  $10 \text{ mm}$  ayrılacak şekilde konumlanmıştır.

## 3. Ölçümler (Measurements)

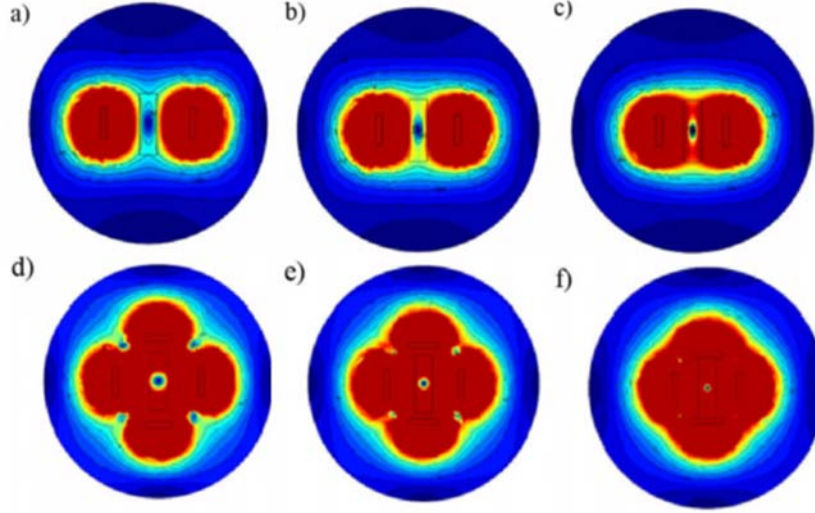
Benzetim ortamında  $x$  eksenli üzerindeki mıknatısların  $d_1$  ve  $d_2$  mesafeleri  $(-75, +75) \text{ mm}$ ,  $(-65, +65) \text{ mm}$  ve  $(-55, +55) \text{ mm}$ 'dir. Tek eksenli durum için gradyan modelleri sırasıyla Şekil 3a, Şekil 3b ve Şekil 3c'de gösterilmektedir. Kaynaklar hedef nesneye yaklaştıkça

**Tablo 1.** SMF üreteçlerini içeren MH deney şartlarının karşılaştırılması. (Comparison of MH test conditions involving SMF generators.)

Kaynak tipi / Man. akı yoğunluğu	SMF Kaynağı / Man. akı yönü	Boyut / SMF yönü	AMF Bobini Hizalama / Salınım yönü / Şiddet ve frekans	Kay.
Mıknatıs / $2,6 \text{ mT} - 15,4 \text{ mT}$	Tek mıknatıs ya da mıknatıs çifti / aynı yönde	1B / z yönünde (boyuna)	Dikey / z yönünde / $H = 16 \text{ kA/m}$ , $f = 380 \text{ kHz}$	[10]
Elektromıknatıs	Mıknatıs çifti / zıt yönde	1B / y yönünde (boyuna)	Yatay / y yönünde / $H = 4,5 \text{ kA/m}$ , $f = 80 \text{ kHz}$	[13]
Mıknatıs / $5 \text{ mT} - 0,2 \text{ T}$	Mıknatıs çifti / zıt ve aynı yönde	1B / y yönünde (enine)	Dikey / z yönünde / $H = 34 \text{ kA/m}$ , $f = 50 \text{ kHz}$	[14]
Elektromıknatıs	Mıknatıs çifti / aynı yönde	1B / y yönünde (enine)	Dikey / z yönünde / $1,1, 1,5, 1,9 \text{ kA/m}$ , $f = 600 \text{ kHz}$	[12]
Elektromıknatıs	Mıknatıs çifti / aynı yönde	1B / z yönünde (enine)	Yatay / y yönünde / $H = 7 \text{ kA/m}$ , $f = 130 \text{ kHz}$	[15]



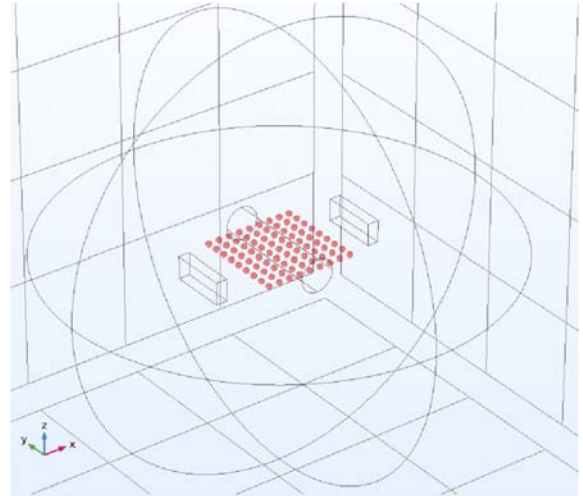
**Şekil 2.** a) Deney ortamı kesit gösterimi, b) x-y düzleminde ölçüm noktaları belirlenmesi.  
(a) Cross-sectional representation of the experiment environment., b) Determining measurement points in the x-y plane)



**Şekil 3.** X ekseninde mesafeler a) (-75, +75) mm, b) (-65, +65) mm, c) (-55, +55) mm iken ve xy ekseninde mesafeler d) (-75, +75) mm, e) (-65, +65) mm, f) (-55, +55) mm iken gradyan örüntüleri.  
(Gradient patterns when distances on the x-axis a) (-75, +75) mm, b) (-65, +65) mm, c) (-55, +55) mm and distances on the xy-axis d) (-75, +75) mm, e) (-65, +65) mm, f) (-55, +55) mm.)

FFR'nin yüzeysel formdan çizgisel forma dönüştüğü gözlenmiştir. Bu çizgisel bölge manyetik alansız çizgi (FFL) olarak adlandırılabilir. Benzetim ortamında iki eksenli durumu incelemek için bir önceki sisteme y ekseninde konumlanmış 2 mıknatıs daha eklenmiştir. Bu mıknatısların y eksenindeki  $d_1$  ve  $d_2$  mesafeleri (-75, +75) mm, (-65, +65) mm ve (-55, +55) mm'dir. Yeni durum için gradyan modelleri sırasıyla Şekil 3d, Şekil 3e ve Şekil 3f'de gösterilmektedir. Çift eksenli durumda, FFR formunun merkezde noktasal bir forma dönüştüğü gözlenmiştir. Bu noktasal bölge manyetik alansız nokta (FFP) olarak adlandırılabilir.

Benzetim ortamında ölçüm problemleri Şekil 4'te gösterildiği gibi 10 mm aralıklarla x ve y eksenlerinde -40 mm ile +40 mm arasındaki noktalara yerleştirilmiştir. Ölçüm noktaları deney düzeneğindeki ile aynı konumda ve sayıdadır. Tek eksen ve çift eksenli toplam 6 durum için prob ölçümleri ile tablolar oluşturulmuştur. Bu tablolardan biri olan x eksenindeki (-65, +65) mm'lik konumlamaya için ölçüm Tablo 2'de gösterilmiştir. Değişken konumlamalarla benzetim ortamındaki gradyan modellerinin nokta ölçümleri ek materyallerde dosya olarak sunulmuştur.



**Şekil 4.** Benzetim ortamında çoklu prob konumları.  
(Multiple probe positions in the simulation setup)

Deney düzeneğinde 50 x 10 x 20 mm<sup>3</sup>'lük NdFeB mıknatıslarla gradyan desenleri oluşturulmuştur. WT10A manyetik akı ölçer ile 81 noktada tüm durumlar için B<sub>x</sub> ve B<sub>y</sub> ölçümleri alınmış ve elde edilen manyetik akı yoğunluk vektörünün büyüklüğü Eş. 4 ile hesaplanmıştır. Deney kurulumu ölçümlerinden elde edilen vektör

değerlerinin büyüklüğü tek eksen ve çift eksenli durum için Tablo 3'te listelenmiştir.

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

**Tablo 2.** Benzetim ortamında d<sub>1</sub> ve d<sub>2</sub> mesafeleri (-65, +65) mm iken manyetik akı ölçümleri.  
(Magnetic flux measurements when d<sub>1</sub> and d<sub>2</sub> distances are at (-65, +65) mm in the simulation environment.)

		x eksenli prob konum (mm)								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenli prob konum (mm)	40	222	137	95	69	61	69	94	129	226
	30	386	196	116	73	58	73	116	207	391
	20	564	264	134	71	47	71	134	266	521
	10	715	315	148	67	26	67	147	312	695
	0	716	326	153	69	0	68	150	312	659
	-10	666	295	148	65	25	66	147	311	687
	-20	559	251	134	73	46	73	134	264	556
	-30	348	201	116	73	58	72	115	195	299
	-40	190	140	94	69	61	69	95	136	230

**Tablo 3.** Değişken konumlamalarla deney kurulumundaki gradyan modellerinin nokta ölçümleri  
(Point measurements of gradient models in experiment setup with variable positioning)

		x eksenli prob konum (mm)								
		Kaynaklar x ekseninde (-75, +75) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenli prob konum (mm)	40	142	96	64	53	44	47	64	98	139
	30	204	124	74	48	41	53	75	117	192
	20	283	143	87	51	32	48	87	152	285
	10	311	173	89	40	20	43	86	161	321
	0	317	173	92	38	7	43	90	172	342
	-10	308	172	89	45	19	45	85	165	337
	-20	256	150	79	47	30	52	82	147	263
	-30	192	120	77	50	44	47	78	121	219
	-40	142	96	64	53	44	47	64	98	139
		Kaynaklar x ekseninde (-65, +65) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenli prob konum (mm)	40	227	141	103	72	64	70	99	132	233
	30	387	201	117	80	61	78	118	211	398
	20	568	270	137	75	47	73	135	273	525
	10	719	317	149	73	30	69	150	317	698
	0	719	326	158	71	2	72	150	317	662
	-10	671	298	150	68	31	69	147	318	692
	-20	566	256	135	74	50	75	141	267	559
	-30	355	203	123	77	60	78	116	196	301
	-40	192	142	101	69	66	71	95	137	233
		Kaynaklar x ekseninde (-55, +55) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenli prob konum (mm)	40	367	225	150	107	100	107	153	217	326
	30	846	372	202	122	100	125	202	374	954
	20	1510	570	250	124	85	126	252	539	1698
	10	1655	633	280	121	47	126	285	608	1461
	0	1629	678	298	118	5	119	293	590	1472
	-10	1572	634	289	118	45	122	274	631	1655
	-20	1694	558	245	129	84	131	256	532	1557
	-30	939	344	201	126	100	119	200	346	852
	-40	354	225	152	108	99	107	147	203	344

		Kaynaklar x ve y ekseninde (-75, +75) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenini prob konum (mm)	40	243	296	324	357	370	359	330	281	241
	30	289	236	213	209	211	210	217	240	291
	20	324	227	158	130	119	132	164	216	331
	10	368	216	131	79	54	78	130	216	359
	0	379	205	115	59	7	59	119	216	383
	-10	343	210	131	75	56	79	126	216	345
	-20	309	222	162	128	122	133	159	220	322
	-30	280	236	221	208	211	208	218	237	285
	-40	243	296	324	357	370	359	330	281	241
		Kaynaklar x ve y ekseninde (-65, +65) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenini prob konum (mm)	40	351	514	639	712	741	720	651	463	343
	30	408	405	382	377	382	378	378	398	520
	20	620	371	266	219	200	214	269	371	669
	10	687	381	224	132	91	128	220	379	685
	0	836	405	199	91	8	89	201	377	728
	-10	722	382	220	126	94	132	217	379	716
	-20	585	383	271	217	202	222	266	393	663
	-30	509	401	372	371	382	372	376	386	480
	-40	353	502	655	722	733	712	639	497	314
		Kaynaklar x ve y ekseninde (-55, +55) mm								
		-40	-30	-20	-10	0	10	20	30	40
y eksenini prob konum (mm)	40	324	991	1582	1724	1726	1738	1525	871	319
	30	944	716	738	756	752	766	743	730	756
	20	1839	759	499	396	359	395	487	755	1602
	10	1680	794	408	231	167	228	401	752	1801
	0	1540	674	374	161	2	165	368	703	1593
	-10	2097	751	400	225	164	229	397	740	1562
	-20	1424	738	493	399	380	409	491	851	1596
	-30	1096	696	734	768	682	768	739	719	913
	-40	346	1053	1571	1650	1672	1696	1566	914	391

**Tablo 4.** Deney kurulumlarında çalışma alanlarının ve hedef nesnelerin karşılaştırılması.  
(Comparison of workspaces and target objects in experiment setups.)

Test tipi	Çalışma alanının özellikleri	Hedef nesnelerin özellikleri	Kay.
In vitro	Bobinin yarıçapı, $r \approx 5$ cm. Çalışma alanının kesit alanı, $A \approx 78,5$ cm <sup>2</sup> .	Bobinin ortasına yerleştirilmiş bir test tüpü, tüpün yarıçapı, $r \approx 0,5$ cm. Hedef alan $\approx 0,785$ cm <sup>2</sup> .	[10]
In vitro	Bobinin yarıçapı ve yüksekliği, $r \approx 2$ cm, $h \approx 6$ cm. Çalışma alanının kesit alanı, $A \approx 24$ cm <sup>2</sup> .	0,4 cm çapında üç küresel plastik tüp. İlk tüp merkezde (FFR'nin içine), diğer ikisi ise merkezdeki tüpün 2 cm soluna ve sağına yerleştirilmiştir. Tüplerin yarıçapı, $r \approx 0,2$ cm, Hedef alan $\approx 0,126$ cm <sup>2</sup> .	[13]
In vivo	Yukarıdaki ile aynı.	Bobin merkezinde bulunan 200 g yetişkin kobay faresi kuyruğu. Çalışma alanı kesitinin yaklaşık $1/8$ 'i $\approx 3$ cm <sup>2</sup> .	[13]
In vitro	3 cm çapında bobin.	İki fantom, bobinin ısıtma bölgesine (20 mm) yakın konumlanmıştır.	[14]
In vitro	3 cm çapında bobin.	Numune içeren deney tüpünün çapı 8 mm. Hedef alan $\approx 0,502$ cm <sup>2</sup> .	[12]
In vivo	Bobin çapı ve uzunluğu, $d=4$ cm, $L=10$ cm. Çalışma alanının kesit alanı, $A \approx 40$ cm <sup>2</sup> .	4,9 mm yarıçaplı küresel nüve.	[15]

### 3. Sonuçlar ve Tartışmalar (Results and Discussions)

Literatürde MH çalışmalarındaki deney şartları geniş bir yelpazede çeşitlilik göstermektedir. Örneğin, AMF genliğinin 0,8 - 115 kA/m arasında değiştiği görülmektedir [16]. Bu çalışmadaki gradyan

desenleri için, SMF genliğinin MNP salınımlarına izin verecek sınır değeri 95 G (yaklaşık 7,5781 kA/m) olarak seçilirse, Tablo 3'deki bu bölgeler FFR olarak tanımlanabilir. AMF genliği SMF sınır değerinden fazlaysa, FFR'de kalan MNP'ler SAR oluşturacaktır. MNP'ler, AMF genliğinin SMF'den daha düşük olduğu bölgelerde ise

MNP'lerin SAR değeri sınırlandırılacaktır. Benzetim ortamı ile deney düzeneği ölçümleri arasındaki küçük farklar benzetim ortamının ideal olması, deney ortamındaki prob konumlandırmasındaki sapmalar vb. gibi sebeplerden kaynaklanabilir. Deney düzeneğinde x eksenindeki mıknatısların  $d_1$  ve  $d_2$  mesafeleri (-75, +75) mm, (-65, +65) mm ve (-55, +55) mm iken 95 G'nin altındaki nokta sayısı sırasıyla 45, 27 ve 5'tir. Tek eksenli durumda SMF kaynakları hedefe yaklaştığında benzetim sonuçlarına benzer şekilde FFR merkezde küçülür ve FFR şekli yüzeysel formdan çizgisel forma dönüşür. Tek eksenli sisteme y eksenindeki mıknatısların  $d_1$  ve  $d_2$  mesafeleri (-75, +75) mm, (-65, +65) mm ve (-55, +55) mm konumlamalarla eklenince gradyan deseni kontrolü iki eksenli hale getirilmiştir. Bu durumda 95 G'nin altındaki nokta sayısı sırasıyla 9, 5 ve 1'dir. Çift eksenli durumda benzetim sonuçlarıyla uyumlu olarak FFR merkezde küçülür ve FFR şekli merkezde noktasal bir forma dönüşür.

Diğer MH testlerindeki çalışma alanlarının ve hedef nesnelerin karşılaştırması Tablo 4'te gösterilmektedir. In vitro ve in vivo testler için çalışma alanları genellikle sarmal şekilli çalışma bobininin iç hacmidir. Hedef nesnelere olarak genellikle test tüpleri veya küçük kobay hayvanları seçilmektedir. Tablo 4'teki karşılaştırmaya göre manyetik sıvı içeren test tüpleri ve küçük kobay hayvanları Şekil 5a ve Şekil 5b'de gösterildiği gibi hedef nesne olarak kabul edilebilir. Bu çalışmada haritalanan gradyan modellerinin in vitro MH deneyleri için oldukça uygun olduğu görülmektedir. Oluşturulan haritalar in vivo MH deneyleri için bir bakış açısı sağlamaktadır. Burada önemli olan gradyan örüntüsü ile tümör şeklinin ve konumunun eşleşmesidir. Bunu başarmak için her deneyin kendine özel koşulları dikkate alınmalıdır. Gradyan örüntüsü haritalaması yardımıyla farklı tümör geometrileri için uygun FFR'ler belirlenebilir. Örneğin Şekil 5b'de gösterildiği gibi *L* harfiyle gösterilen çizgi benzeri bir tümör kitlesi varsa Tablo 3c'deki FFR modeli seçilebilir. *S* harfi ile gösterilen yüzey benzeri veya *P* harfiyle gösterilen nokta benzeri bir tümör kitlesi varsa tablolardan daha uygun bir FFR modeli seçilebilir. Gelecekteki çalışmalar için hassas robotik cihazlarla FFR'yi her hastanın kendine özel kişisel şartları için uyarlayacak tasarımlar düşünülebilir. Bu çalışmada hedeflemeli MH testlerinde kullanılmak üzere tek ve iki eksenli konumlamada mıknatıslarla oluşturulan gradyan örüntülerinin haritalanması ilk kez araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar, klinik deneylerden önce gerçekleştirilen in vitro ve in vivo MH testleri için değerli veriler sağlar.



**Şekil 5.** Şematik gösterim (a) in vitro testler için hedef tüpler, (b) in vivo testler için hedef tümörler. (Schematic representation (a) target tubes for in vitro tests, (b) target tumors for in vivo tests.)

## Ek Materyaller (Supplementary Materials)

Değişken konumlamalarla benzetim ortamındaki gradyan modellerinin nokta ölçüm tabloları [https://drive.google.com/file/d/1TN73G2c\\_Utat2PznPpsvUHeH8x6Z6\\_Eu/](https://drive.google.com/file/d/1TN73G2c_Utat2PznPpsvUHeH8x6Z6_Eu/adresinde) adresinde sunulmuştur.

## Kaynaklar (References)

1. Fan W., Yung B., Huang P., Chen X., Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy, *Chem. Rev.*, 117, 13566–13638, 2017.
2. Giustini A.J., Petryk A.A., Cassim S.M., Tate J.A., Baker I., Hoopes P.J. Magnetic Nanoparticle Hyperthermia In Cancer Treatment, *Nano Life*, 01, 17–32, 2010.
3. Etemadi H., Plieger P.G., Magnetic Fluid Hyperthermia Based on Magnetic Nanoparticles: Physical Characteristics, Historical Perspective, Clinical Trials, Technological Challenges, and Recent Advances. *Adv. Ther.*, 3, 2000061, 2020.
4. Abenojar E.C., Wickramasinghe S., Bas-Concepcion J., Samia A.C.S., Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles, *Prog. Nat. Sci. Mater.*, 26, 440–448, 2016.
5. Lemal P., Balog S., Ackermann-Hirschi L., Taladriz-Blanco P., Hirt A.M., Rothen-Rutishauser B., Lattuada, M., Petri-Fink, A, Simple and fast evaluation of relaxation parameters of magnetic nanoparticles. *J. Magn. Magn. Mater.*, 499, 166176, 2020.
6. Rosensweig R.E., Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *J. Magn. Magn. Mater.*, 252, 370–374, 2002.
7. Hensley D., Tay Z.W., Dhavalikar R., Zheng B., Goodwill P., Rinaldi C., Conolly S., Combining magnetic particle imaging and magnetic fluid hyperthermia in a theranostic platform, *Phys. Med. Biol.*, 62, 3483–3500, 2017.
8. Tıgılı B., Tümörlerin hipertermi tedavisinde nanopartikül dağılımının sayısal incelenmesi, master, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, 2019.
9. Hensley D., Ta, Z.W., Dhavalikar R., Goodwill P., Zheng B., Rinaldi C., Conolly S., A theranostic platform for localized magnetic fluid hyperthermia and magnetic particle imaging., Ryan, T.P., Ed., p. 1006603, 2017.
10. Bauer L.M., Situ S.F., Griswold M.A., Samia A.C.S., High-performance iron oxide nanoparticles for magnetic particle imaging – guided hyperthermia (hMPI), *Nanoscale*, 8, 12162–12169, 2016.
11. Lei W., Jingjing C., Wenzhong L., Xiangguang C., Numerical Analysis of Electromagnetically Induced Heating and Bioheat Transfer for Magnetic Fluid Hyperthermia, *IEEE Trans. Magn.*, 51, 1–4, 2015.
12. Murase K., Takata H., Takeuchi Y., Saito S., Control of the temperature rise in magnetic hyperthermia with use of an external static magnetic field, *Phys. Medica*, 29, 624–630, 2013.
13. Tasci T.O., Vargel I., Arat A., Guzel E., Korkusuz P., Atalar E., Focused RF hyperthermia using magnetic fluids, *Med. Phys.*, 36, 1906–1912, 2009.
14. Ma M., Zhang Y., Shen X., Xie J., Li Y., Gu N., Targeted inductive heating of nanomagnets by a combination of alternating current (AC) and static magnetic fields, *Nano Res.*, 8, 600–610, 2015.
15. Zhao Q., Wang L., Cheng R., Mao L., Arnold R.D., Howerth E.W., Chen Z.G., Platt S., Magnetic Nanoparticle-Based Hyperthermia for Head & Neck Cancer in Mouse Models, *Theranostics*, 2, 113–121, 2012.
16. 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, 2874, 2020.