

مطالعه تئوری و تجربی مدول یانگ بافت سرطانی کبد به کمک تیرک‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری میکروسکوپ نیروی اتمی

معین طاهری^{۱*}، علی جباری^۱، زهرا سادات اهدامی^۲، حامد فرجی^۲، طاهره ملایی^۲

^۱ دانشیار، گروه مهندسی مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

^۲ کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مهندسی ساخت و تولید، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۲؛ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۲/۰۵/۲۹؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۲۷

چکیده

کبد از مهم‌ترین اعضای بدن بوده که مسئولیت اصلی را در متابولیسم پروتئین‌ها و سم‌زدایی بدن بر عهده دارد. بررسی بافت و مطالعه خواص مکانیکی آن، می‌تواند بستری برای تشخیص زودهنگام سرطان و به دنبال آن شناسایی روش‌های درمان باشد. میکروسکوپ نیروی اتمی ابزاری بسیار قدرتمند در تصویربرداری و شناسایی خواص مکانیکی نانو ذرات و در مراحل پیشرفته‌تر برای جابه‌جایی این ذرات است. در این پژوهش نیز از میکروسکوپ نیروی اتمی و با استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری به بررسی مدول یانگ بافت سرطانی کبد پرداخته شده است. سپس با استفاده از مدل تماسی هر تیز، محدوده مدول یانگ برای هر سه نوع تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی شبیه‌سازی شده است. نتایج کار تجربی و شبیه‌سازی‌های تئوری باهم مقایسه شده‌اند. در نهایت به منظور صحت سنجی، نتایج به دست آمده در این پژوهش با دیگر پژوهش‌ها مقایسه شده‌اند. نتایج به دست آمده نشان داده است که استفاده از تیرک وی-شکل موجب دست‌یابی به محدوده دقیق‌تری از مدول یانگ می‌شود. همچنین مدول یانگ برای بافت سرطانی کبد در محدوده ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ پاسکال به دست آمده است.

کلیدی: میکروسکوپ نیروی اتمی؛ بافت سرطانی کبد؛ تیرک مستطیلی؛ تیرک وی-شکل؛ تیرک خنجری.

Experimental and theoretical investigation of Young's modulus of liver cancer tissue using rectangular, V-shaped and dagger cantilevers of an atomic force microscope

Moein Taheri^{1*}, Ali Jabbari², Zahrasadat Eghdami², Hamed Faraji², Tahereh Mollayi²

¹ Assoc. Prof., Manufacturing, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.

² Msc, Manufacturing, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.

Abstract

The liver is one of the most important organs of the body, which is responsible for the metabolism of proteins and detoxification of the body. Examining tissue and studying its mechanical properties can be a platform for the early diagnosis of cancer and then the identification of treatment methods. An atomic force microscope is a very powerful tool in imaging and identifying the mechanical properties of nanoparticles in more advanced stages for the manipulation of these particles. In this research, Young's modulus of liver cancer tissue was investigated using an atomic force microscope and using three types of cantilevers with rectangular, V-shaped, and dagger geometries. Then, using the Hertz contact model, the range of Young's modulus was simulated for all three types of atomic force microscope cantilevers. The results of experimental work and theoretical simulations were compared. Finally, in order to validate, the results obtained in this study were compared with other studies. The obtained results showed that the use of a V-shaped cantilever achieves a more accurate range of Young's modulus. Also, Young's modulus for liver cancer tissue was obtained in the range of 800 to 1500 pascals.

Keywords: Atomic force microscope; Liver cancer tissue; Rectangular cantilevers; V-shaped cantilevers; Dagger cantilevers.

۱- مقدمه

تکثیر مهار نشده و غیرطبیعی سلول‌های بدن در قسمت‌های مختلف موجب پیدایش بیماری سرطان می‌گردد. سرطان اولیه کبد، در سلول‌های کبد آغاز می‌شود و بر اساس نوع سلول سرطانی تقسیم می‌شوند. منشأ این نوع سرطان می‌تواند سلول‌ها و بافت‌های مختلفی از کبد باشد. سرطان اولیه کبد ششمین نوع شایع سرطان در سراسر جهان و پنجمین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان است، درحالی‌که هشتمین علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در زنان است [۱].

سان و همکاران [۲] یک ارزیابی بیوفیزیکی و بیوشیمیایی از تغییرات در خواص مکانیکی بافت کبد در طول پیشرفت سرطان کبد انجام داده‌اند و توزیع سلول‌های بنیادی سرطان کبد را در بافت‌های سرطان کبد بررسی کرده‌اند. این پژوهش تأیید کرد که سفتی بافت کبد به تدریج با پیشرفت فیبروز^۱ افزایش می‌یابد. نتایج نشان می‌دهد که توزیع سلول‌های بنیادی سرطان کبد با ناهمگنی مکانیکی بافت سرطان کبد ارتباط دارد.

کبد یک ارگان متمایز با توانایی بازسازی بافت در پاسخ به آسیب است. لی و همکاران [۳] در پژوهش خود بر اساس این فرضیه که توسعه سرطان از سلسله مراتب سیستم سلول‌های بنیادی نشأت گرفته است؛ به طور خلاصه منشأ سلول‌های بنیادی کبد و ارتباط آن با توسعه کارسینوم هپاتوسلولار^۲ یا کارسینوم سلول‌های کبدی را مورد مطالعه قرار داده‌اند. همچنین نشان‌گرهای سلول‌های بنیادی سرطان در کارسینوم هپاتوسلولار را خلاصه کرده و ارتباط آن‌ها با درمان این بیماری کشنده را مورد بحث قرار داده‌اند.

چان و همکاران [۴] پس از شناخت پیشرفت و دسترسی گسترده فناوری‌های نسل جدید توالی‌یابی، نه تنها تغییرات ژنتیکی دقیق سلول‌های کارسینوم هپاتوسلولار، بلکه ترکیب دقیق انواع مختلف سلول‌ها را در محیط تومور و تعاملات آن‌ها با سلول‌های کارسینوم هپاتوسلولار را بررسی کرده‌اند. اطلاعات به‌دست‌آمده بینش جدیدی را فراهم کرده و ناهمگنی درون بیمار و انعطاف‌پذیری سلول‌های کارسینوم هپاتوسلولار را بهتر تعریف کرده‌است. این روش‌ها به‌طور کلی یک پایه علمی قوی در هدایت توسعه و استفاده از درمان هدفمند و ایمونوتراپی

فراهم می‌کنند. بیوپسی مایع همراه با تعیین توالی حساسیت بالا می‌تواند به‌عنوان روشی عملی‌تر و ایمن‌تر برای تشخیص و انعکاس ناهمگنی تومور در بیماران کارسینوم هپاتوسلولار در هدایت انتخاب درمان و پایش پیشرفت بیماری به کار گرفته شود.

میکالوپولوس [۵] نیز در پژوهش خود با استفاده از روش توصیفی - تحلیلی و تحلیل محتوا، به بررسی سرطان اولیه کبد پرداخته است. سرطان کبد، چه اولیه و چه ثانویه، یکی از مشکلات درمان در بین تومورهای بدخیم جامد با پیش‌آگاهی^۳ بد است. وی در این مقاله یک طرح مرحله‌بندی جدید برای ارزیابی پیش‌آگاهی و مقایسه اثربخشی روش‌های درمانی مختلف پیشنهاد داده است.

جونگ و همکاران [۶] در تحقیقات بالینی فاکتورهای مرتبط با سیستم عصبی، فاکتورهای پیش‌آگاهی مهمی بیان کرده‌اند. این فاکتورها نشان‌دهنده تعامل بین سیستم عصبی و سرطان اولیه کبد، در درک مکانیسم‌های بیولوژیکی اساسی ضروری بوده است. در این پژوهش، دستاوردهای به‌روز در این زمینه و چشم‌اندازهای آینده‌ی تعامل بین سیستم عصبی و سرطان اولیه کبد بررسی شده است.

سیا و همکاران [۷] فرضیه‌های سلول منشأ تومورزایی کبد را بررسی کرده‌اند. آن‌ها طبقات سرطان کبد را بر اساس ویژگی‌های مولکولی و نحوه تأثیر آن‌ها بر پیش‌آگاهی بیمار، نام‌برده‌اند. سرطان اولیه کبد شامل کارسینوم هپاتوسلولار، کلانژیوکارسینوم داخل کبدی^۴ و سایر تومورهای نادر می‌باشد. درک بهتر انواع سلول‌های منشأ سرطان کبد می‌تواند به کشف مکانیسم‌های مولکولی سرطان‌زایی و گزینه‌های درمانی کمک کند. مطالعات مولکولی سلول‌های کبدی بالغ را به‌عنوان سلول منشأ شناسایی کرده‌اند.

مکانیک بافت نرم به‌طور گسترده مورد بررسی قرار می‌گیرد، اما به‌خوبی درک نمی‌شود. ماتی و اهلوالیه [۸] در این بررسی متغیرهای نمونه و آزمون مؤثر بر رفتار مکانیکی بافت کبدی را شناسایی کرده‌اند. در نتیجه خواص مکانیکی اندازه‌گیری شده شناسایی و مورد بحث قرار گرفته است. شرایط آزمایش می‌تواند به طور قابل‌توجهی بر وضعیت نمونه تأثیر بگذارد و از این‌رو رفتار اندازه‌گیری شده و نتایج گزارش شده به

³ Foresight

⁴ Cholangiocarcinoma (iCCA)

¹ Fibrosis

² Hepato Cellular Carcinoma (HCC)

یانگ برای بافت‌های نرم زمانی که با تغییر شکل‌های فرورفتگی به دست می‌آیند، به طور مداوم کمتر می‌باشد.

هووارت و همکاران [۱۳] به مطالعه الاستوگرافی رزونانس غیرمغناطیسی^۶ برای تعیین مرحله فیبروز کبدی پرداخته‌اند. نتایج نشان داده که میانگین کشش برشی کبد با افزایش مرحله فیبروز افزایش داشته است. میانگین کشش $2/24 \pm 0/23$ کیلو پاسکال در ۱۱ بیمار بدون فیبروز قابل توجه (درجات F0 - F1)، $2/56 \pm 0/24$ کیلو پاسکال در چهار بیمار با فیبروز قابل توجه (F2-F3) و $4/68 \pm 1/61$ کیلو پاسکال در ۱۰ بیمار مبتلا به سیروز (F4) به دست آمده است.

کریمی و شجاعی [۱۴] کبد انسان را به منظور درک خواص مکانیکی بافت تحت بارگذاری کششی / فشاری مورد آزمایش قرار داده‌اند. نتایج نشان داده که مدول کششی به ترتیب $1/20 \pm 12/16$ (انحراف معیار \pm میانگین) و $7/17 \pm 0/85$ تحت بارهای محوری و عرضی بوده است. به همین ترتیب، مدول الاستیک فشاری $13/15 \pm 196/54$ و $8/98 \pm 112/41$ کیلو پاسکال تحت بارهای محوری و عرضی به ترتیب مشاهده شده است. همچنین حداکثر تنش فشاری محوری و عرضی کپسول به ترتیب $32/54$ و $37/30$ برابر بیشتر از تنش‌های کششی بوده است.

کراتر و همکاران [۱۵] آزمایش‌های برون تنی را حین عمل بر روی کبد انسان انجام داده‌اند. آن‌ها از یک دستگاه فرورفتگی استفاده کردند و مقدار تقریباً 270 کیلو پاسکال را برای مدول الاستیک خطی کبد انسان گزارش کرده‌اند.

ناوا و همکاران [۱۶] با توجه به رفتار وابسته به زمان بافت، بیان نموده‌اند که باید بین مدول الاستیک بلند مدت و لحظه‌ای تمایز قائل شد. در این پژوهش مقادیر میانگین 20 کیلو پاسکال و 60 کیلو پاسکال به ترتیب برای مدول الاستیک خطی بلند مدت و لحظه‌ای کبد انسان به دست آمده است.

سان و همکاران [۱۷] اثر بارگذاری تنش برشی بر مدول یانگ سلول‌های بنیادی سرطان کبد^۷ را با استفاده از AFM ارزیابی کرده‌اند. در نتیجه مدول یانگ سلول‌های بنیادی سرطان کبد $0/27 \pm 0/57$ کیلو پاسکال به دست آورده شد. پس از درمان با تنش برشی، مدول یانگ به $0/31 \pm 0/86$ کیلو

شدت به روش و پیکربندی آزمایش اتخاذ شده و همچنین نوع و وضعیت نمونه بستگی دارد.

خواص کشسانی کبد ممکن است پس از مرگ و با گذشت زمان به‌طور قابل توجهی تغییر کند. به همین جهت توسط شاتلین و همکاران [۹] مدول برشی بر روی کبد در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی برای مقایسه روش‌های الاستوگرافی گذرا^۱ و تحلیل مکانیکی دینامیکی^۲ اندازه‌گیری شده و مطالعه تأثیر شرایط آزمایش بر روی خواص ویسکوالاستیک کبد انجام شده است. نتایج نشان می‌دهد که کبد همگن، همسانگرد و کشسان است. همچنین خواص ویسکوالاستیک به دست آمده توسط الاستوگرافی گذرا بوده و به‌طور قابل توجهی با زمان پس از مرگ و با شرایط مرزی تغییر می‌کند.

تیان و همکاران [۱۰] با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی از نوع تورفتگی^۳، نشان داده‌اند که کمترین پیک الاستیسیته^۴ در توزیع مدول یانگ بافت‌های سرطان کبد برداشته شده با جراحی می‌تواند به‌عنوان اثر انگشت مکانیکی برای ارزیابی بدخیمی سرطان کبد عمل کند. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که پروفایل‌های مکانیکی بافت‌های سرطان کبد به‌طور مستقیم با پیشرفت تومور متفاوت است و یک پلت فرم اضافی برای تشخیص آتی کارسینوم سلول‌های کبدی فراهم می‌کند.

یه و همکاران [۱۱] به جهت ارزیابی تأثیر فیبروز بر خواص کشسانی کبد انسان و بررسی مزایای بالقوه تصویربرداری الاستیسیته اولتراسونیک، ۱۹ نمونه کبد انسان تازه و ۱ نمونه تومور کبدی (هیپریلازی ندولار کانونی) را مورد بررسی قرار داده‌اند. نتایج نشان می‌دهد که شدت فیبروز ارتباط خوبی با سفتی کبد دارد. همچنین نتایج نشان داده که اگر مدول الاستیک به‌دقت اندازه‌گیری شود، تصویربرداری الاستیسیته^۵ کبد ممکن است مقادیر بالینی قابل توجهی ارائه دهد.

مکی و همکاران [۱۲] به مقایسه مقادیر گزارش شده مدول یانگ حاصل از فرورفتگی و تغییر شکل کششی بافت‌های نرم بیولوژیکی پرداخته‌اند. به طور متوسط، مقادیر مدول

⁵ Elasticity Imaging

⁶ Magnetic Resonance (MR)

⁷ Liver Cancer Stem Cell (LCSC)

¹ Transient Elastography (TE)

² Dynamic Mechanical Analysis (DMA)

³ Indentation-Type Atomic Force Microscopy (IT-AFM)

⁴ Lowest Elasticity Peak (LEP)

پاسکال افزایش یافته است. همچنین با توجه به ناهمگنی مکانیکی موجود در بافت، مدول از $0/16 \pm 0/26$ کیلو پاسکال در هسته به $3/36 \pm 3/48$ کیلو پاسکال در قسمت جلویی سلول اندازه‌گیری شد. مدول یانگ بافت پاراسرطانی نیز $0/83 \pm 1/10$ کیلو پاسکال اندازه‌گیری شد.

طاهری [۱۸] به بررسی فاز دوم جابه‌جایی نانوذره‌ی طلا با استفاده از میکرোসکوپ نیروی اتمی در محیط‌های مختلف مایع پرداخته است. هاوشین و همکاران [۱۹] با استفاده از یک مدل بیومکانیکی برای توصیف رفتار بافت نرم کبد سالم، مدول یانگ پارانشیم را 7 کیلو پاسکال به دست آورده‌اند.

برنال و همکاران [۲۰] نیز مقادیر مدول برشی برای کبد و ژلاتین را و به ترتیب $3/7$ و $3/4$ کیلو پاسکال به دست آورده‌اند.

طاهری و همکاران [۲۱] با بررسی سلول سرطانی سر و گردن و استفاده از نتایج تئوری و تجربی، مقدار 12 کیلو پاسکال با در نظر گرفتن مدل تماسی جی کا آر^۱ و مقدار 11 کیلو پاسکال با مدل تماسی تاتارا را به‌عنوان مقادیر مدول یانگ به دست آورده‌اند.

همچنین در پژوهشی دیگر به کمک میکرোসکوپ نیروی اتمی و استفاده از مدل‌های تماسی هرترز و جی کا آر، مدول یانگ بافت سرطانی معده را 25 ± 325 کیلو پاسکال به دست آورده‌اند [۲۱].

کورایم و همکاران [۲۳] با بررسی دو نوع متداول از تیرک‌ها و محاسبه‌ی نیروی بحرانی جابه‌جایی، به این نتیجه رسیده‌اند که تیرک خنجر با توجه به کمتر بودن مقدار نیروی بحرانی مربوط به آن برای جابه‌جایی ذرات حساس زیستی مناسب‌تر است. در مورد پارامترهای حساس هندسی تیرک بر زمان بحرانی جابه‌جایی نیز می‌توان نتیجه گرفت که در تیرک وی-شکل طول سوزن بیشترین تأثیر را بر زمان بحرانی دارد و بعداً آن زاویه، طول و عرض تیرک مؤثر هستند و از تأثیر پارامترهای دیگر می‌توان چشم‌پوشی کرد. در تیرک خنجر نیز طول سوزن بیشترین تأثیر را در زمان بحرانی جابه‌جایی دارد و بعداً آن ضخامت و طول تیرک مؤثر هستند و از تأثیر پارامترهای دیگر می‌توان چشم‌پوشی کرد.

آن‌ها همچنین به توسعه و مدل‌سازی تئوری‌های تماسی الاستیک - پلاستیک جهت نانوباکتری‌های نرم کرووی شکل به

منظور کاربرد در جابه‌جایی میکرو/نانو ذرات زیستی مختلف بر پایه‌ی میکرোসکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. مقایسه شبیه‌سازی تئوری تماسی چانگ با نتایج آزمایشگاهی موجود و نتایج حاصل از شبیه‌سازی تماسی چن و همکارانش نشان داده که تئوری الاستیک - پلاستیک کامل چانگ، نتایج مطلوبی را در اختیار قرار داده است. مقایسه نمودار شعاع تماس بر حسب عمق نفوذ در دو تئوری هرترز و چانگ نشان داده که میزان شعاع تماسی ایجاد شده در حالت الاستیک - پلاستیک از میزان شعاع تماسی ایجاد شده در حالت الاستیک بیشتر بوده است [۲۴].

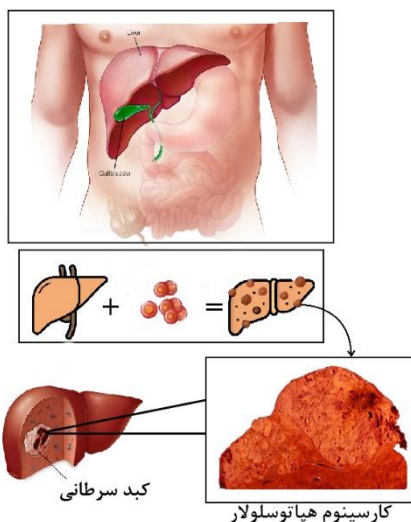
طاهری [۲۵] با استفاده از آنالیز حساسیت سوبل^۲ به بررسی اثرات پارامترهای ابعادی مختلف از جمله طول تیرک، عرض تیرک، ضخامت تیرک، ارتفاع نوک، سرعت در جهت محورهای x و y ، شعاع ذره، شعاع نوک سوزن و طول ذره بر روی نیرو و زمان بحرانی در دو مد حرکتی لغزشی و غلتشی و در دو راستای x و y پرداخته است. نتایج نشان‌دهنده‌ی اثر قابل‌ملاحظه‌ی ضخامت تیرک و طول آن بر نیروی بحرانی و ارتفاع نوک سوزن و ضخامت تیرک بر زمان بحرانی بوده است. کبد بزرگ‌ترین غده و از مهم‌ترین اعضای بدن می‌باشد. این عضو، مسئولیت اصلی در متابولیسم پروتئین‌ها، یعنی سنتز و تجزیه‌شان را برعهده دارد. همچنین وظیفه سوخت‌وساز قند و چربی، سم‌زدایی بدن و تولید عوامل انعقادی خون را بر عهده دارد. از آنجایی که محل طبیعی تولید اخلاط در کبد است، هر گونه بیماری کبد و عوارض ناشی از آن تمامی بدن را تحت تأثیر قرار خواهد داد. لذا درمان به موقع و درست بیماری‌های آن ضروری است. تومورهای کبد ممکن است اولیه یا ثانویه باشند که تومورهای اولیه به طور معمول در بیمارانی که بیماری مزمن کبدی (سیروز) دارند، اتفاق می‌افتد [۲۶].

کبد، تنها عضو داخلی بدن انسان است که قادر به بازسازی بافت از دست رفته‌است؛ تنها 25% از کبد قادر به بازسازی به یک کبد کامل است. بیماری کبدی و به دنبال آن از دست دادن عملکرد کبد یک چالش بالینی بزرگ است و در حال حاضر دوازدهمین علت شایع مرگ‌ومیر در ایالات متحده و چهارمین شایع‌ترین افراد میان‌سال می‌باشد [۲۶].

عوامل متعددی از جمله ظهور بیماری‌های کبدی جدید مانند بیماری کبد چرب غیرالکلی و استئاتوهپاتیت، فقدان

² Sobol

¹ Johnson-Kendall-Roberts (JKR)



شکل ۱- روند سرطانی شدن بافت کبد

در این مقاله با مطالعه بر روی بافت سرطانی کبد و همچنین استفاده از تیرک‌هایی با هندسه‌های مختلف در میکروسکوپ های نیروی اتمی، مدول یانگ محاسبه شده و مطلوب‌ترین مقدار در نظر گرفته شده است. هدف و نوآوری این پژوهش بررسی تأثیر هندسه‌های گوناگون تیرک بیومکانیک و بافت کبد می‌باشد. همچنین نتایج با سایر نتایج حاصل از پژوهش‌های پیشین مقایسه شده است.

در این پژوهش به جابه‌جایی بافت سرطانی کبد پرداخته شده است. نوآوری این پژوهش استفاده از بافت سرطانی کبد به منظور دستیابی به مدول یانگ بافت سرطانی، با استفاده از جابه‌جایی مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی و انجام شبیه‌سازی‌های تئوری می‌باشد. وجه تمایز این پژوهش با پژوهش‌های قبلی، استفاده از ۳ نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری به منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی کبد می‌باشد. ابتدا مدول یانگ با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی به دست آمده، سپس نتایج به دست آمده برای هر هندسه‌ی تیرک با نتایج حاصل از شبیه‌سازی مقایسه شده است.

۲- مدل سازی

در این پژوهش به جهت بررسی و تخمین مدول یانگ سلول سرطانی کبد، از تیرک‌های میکروسکوپ نیروی اتمی با هندسه‌های مستطیلی، خنجری و وی-شکل استفاده شده است.

واکسن هیپاتیت C و جمعیت سالخورده بیماران هیپاتیت، موجب افزایش خطر پیشرفت این بیماری‌ها به سمت سرطان کبد شده است [۲۷].

سرطان اولیه کبد، در سلول‌های کبد آغاز می‌شود و بر اساس نوع سلول سرطانی تقسیم می‌شوند. منشأ این نوع سرطان می‌تواند سلول‌ها و بافت‌های مختلفی از کبد مانند پارانشیم کبدی، مجاری صفراوی، رگ‌های خونی و گلبول‌های سفید باشد. از مهم‌ترین انواع سرطان کبد می‌توان به کارسینوم سلول‌های کبدی اشاره کرد. کارسینوم هیپاتوسلولار رایج‌ترین شکل سرطان کبد اولیه است؛ که در سلول‌های کبدی موسوم به هیپاتوسیت‌ها، آغاز می‌شود. حدود ۷۵ درصد از موارد سرطان کبد، از این نوع می‌باشند [۲۸].

روش‌های تشخیص در کارسینوم هیپاتوسلولار با بهبود تصویربرداری پزشکی تکامل یافته است. ارزیابی بیماران بدون علامت و کسانی که علائم بیماری کبدی دارند، شامل آزمایش خون و ارزیابی تصویربرداری است. از لحاظ تاریخی، بیوپسی از تومور برای اثبات تشخیص کارسینوم هیپاتوسلولار مورد نیاز بود. با این حال، یافته‌های تصویربرداری (به‌ویژه MRI) ممکن است بدون تأیید هیستوپاتولوژیک به اندازه کافی قطعی باشد. درمان این دسته از تومورهای سرطانی کبد نیز با برداشتن بخشی از کبد، پیوند کبد، کرایوآبلیژن (تخریب تومور با سرما)، کموآبلیژیشن (تخریب مستقیم داروی ضد سرطان از طریق عروق کبدی به تومور)، رادیوتراپی، داروهایمانند Sorafenib، رادیوفرکونئسی ابلیزن (تخریب تومور با امواج رادیویی) و... انجام خواهد شد [۲۹].

لکا به کمک نتایج جمع‌آوری شده از اندازه‌گیری‌های میکروسکوپ نیروی اتمی سرطان‌های مختلف نشان داده است که برای بیشتر سرطان‌ها، سلول‌های فردی با مدول ظاهری یانگ پایین‌تر مشخص می‌شوند که نشان‌دهنده تغییر شکل‌پذیری سلول می‌باشد. همچنین این نتایج توانایی میکروسکوپ نیروی اتمی را برای تشخیص سلول‌های تغییر یافته مکانیکی ثابت کرده است [۳۰].

طاهری و فرجی [۳۱] به استخراج نیرو و زمان بحرانی فرآیند جابه‌جایی سه‌بعدی بافت سرطانی روده با مدل‌های مختلف اصطکاکی پرسون پرداخته‌اند.

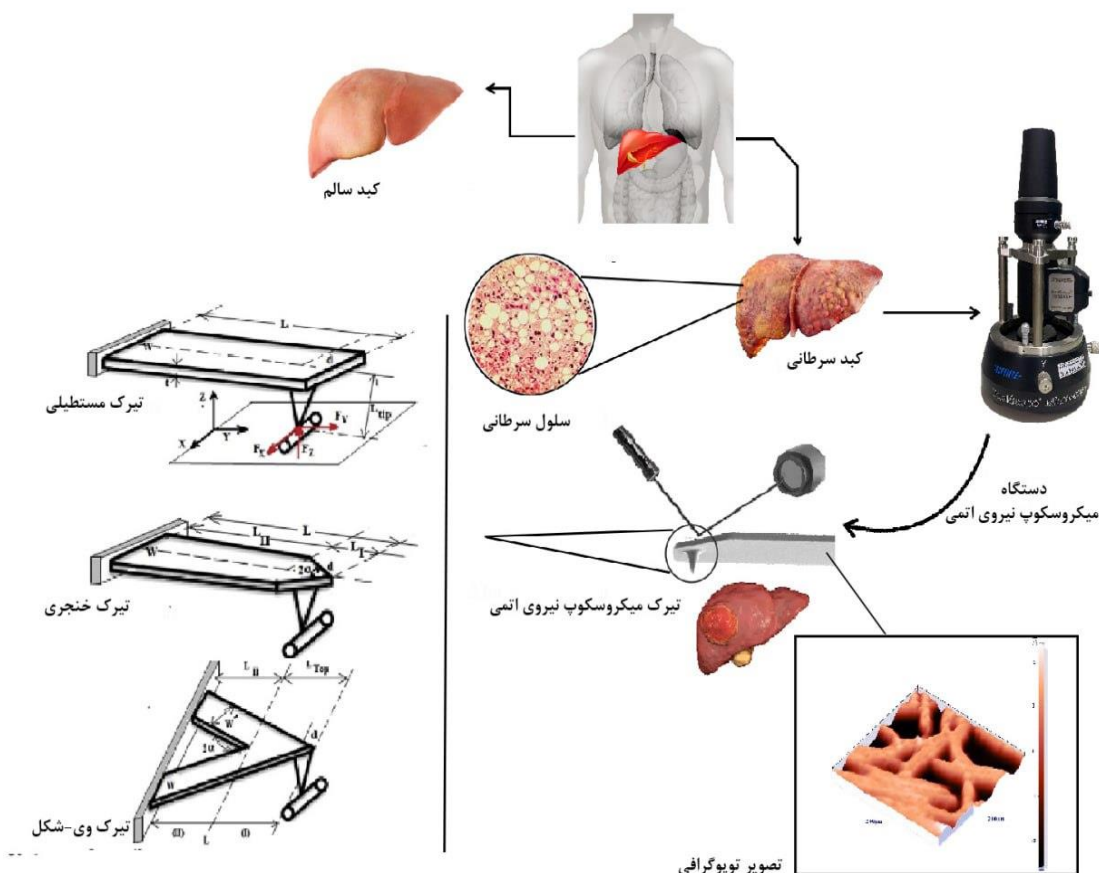
در شکل ۱ به جایگیری کبد در بدن انسان و کبد سالم و سرطانی پرداخته شده است.

آسیب به نانو ذره، محاسبه‌ی دقیق نیروی بحرانی امری ضروری است. برای مدل‌سازی دینامیکی دقیق و محاسبه‌ی نیروی وارد بر نانوذره نیز نیاز به مدل‌سازی سختی در انواع تیرک‌ها، شناخت پارامترهای هندسی حساس مؤثر بر سختی تیرک‌ها و پارامترهای حساس مؤثر بر زمان و نیروی بحرانی است. شکل ۲، مراحل کلی فرآیند مدل‌سازی و کار تجربی را نشان می‌دهد. در شکل ۳ نیز چکیده‌ای گرافیکی از این پژوهش ترسیم شده است. با توجه به شکل ۳ مشخص می‌گردد که از سه نوع تیرک مستطیلی، خنجری و وی-شکل، با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی برای بررسی توپوگرافی و استخراج خواص بافت سرطانی کبد استفاده شده است.

به منظور بررسی دقت پژوهش صورت گرفته، نتایج تجربی با مقادیر به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی در نرم‌افزار متلب، مقایسه شده است. به همین جهت بافت سرطانی کبد پس از جدایش از بدن، به‌وسیله میکروسکوپ نیروی اتمی مورد مطالعه قرار گرفته است. در نهایت تصاویر توپوگرافی و نمودارهای تجربی به دست آمده‌اند. سپس با مقایسه‌ی نتایج تئوری و تجربی، هندسه مناسب تیرک و مقدار تقریبی مدول یانگ بافت سرطانی کبد مشخص شده است. میکروسکوپ نیروی اتمی به عنوان یکی از ابزارهای قابل توجه در جابه‌جایی، ساخت و مونتاژ نانو ذرات مختلف و مشاهده‌ی نمونه‌ها با ابعاد نانومتری و بررسی توپوگرافی سطح آن‌ها، قرار گرفته است. در جابه‌جایی نانو ذرات با میکروسکوپ نیروی اتمی، به منظور مدل‌سازی دقیق دینامیک جابه‌جایی و جلوگیری از



شکل ۲- مراحل فرآیند مدل‌سازی



شکل ۳- چکیده گرافیکی پژوهش

۱-۲- کارهای تجربی و معرفی بافت

به منظور بررسی و تشخیص سلامت بافت، به روند انجام آزمایش‌های تجربی و نتایج حاصل از آن پرداخته شده است. کارهای تجربی در دو مرحله آماده‌سازی سلول و مطالعه به کمک میکروسکوپ نیروی اتمی، انجام شده است. مراحل کار تجربی به صورت زیر صورت گرفته است.

- تهیه سلول سرطانی کبد به جهت مطالعه و بررسی بافت
- کشت سلول به جهت کنترل رشد سلولی و جلوگیری از تجزیه بافت با استفاده از مواد تثبیت‌کننده
- آماده‌سازی لام و تنظیم ارتفاع قرارگیری نمونه نسبت به دستگاه
- تصویربرداری به کمک میکروسکوپ نیروی اتمی، شناسایی محل دقیق سلول و استخراج تصاویر با ابعاد و وجوه مختلف

- تجزیه و تحلیل تصاویر جهت تعیین هندسه سلول
- استخراج تصاویر توپوگرافی

۲-۲- بررسی سختی انواع مختلف تیرک‌ها

یکی از مهم‌ترین موارد در استفاده از میکروسکوپ‌های نیروی اتمی، استفاده از تیرک‌های مناسب می‌باشد. این تیرک‌ها به سه فرم مستطیلی، خنجری و وی-شکل دسته‌بندی شده‌اند. در ادامه به بررسی تیرک‌ها و معادلات صادق بر آن‌ها پرداخته شده است. سختی هر یک از تیرک‌ها در فضای دوبعدی و سه‌بعدی قابل محاسبه می‌باشد. این سختی در فضای دوبعدی از تقسیم نیرو بر جابه‌جایی، محاسبه شده است. سختی زاویه‌ای نیز از تقسیم گشتاور بر تغییر زاویه‌ای محاسبه

می‌شود. همچنین در فضای سه‌بعدی از روش برآیندگیری استفاده می‌شود.

۳-۲- بررسی سختی تیرک مستطیلی

تیرک مستطیلی، ساده‌ترین نوع تیرک است و از معادلات سختی ساده‌ای پیروی می‌کند. در شکل ۴-الف تصویر این تیرک نشان داده شده است.

در به‌دست‌آمده آوردن سختی این تیرک از روابط خیز تیر مستطیلی یکسر گیردار استفاده شده است. معادلات (۱)، (۲) و (۳) به ترتیب نشان دهنده سختی نرمال، پیچشی و جانبی تیرک مستطیلی می‌باشند [۲۳].

$$k_z = \frac{Ewt^3}{4(L-d)^3} \quad (1)$$

$$k_\theta = \frac{Gwt^3}{3(L-d)} \quad (2)$$

$$k_y = \frac{Ew^3t}{4(L-d)^3} \quad (3)$$

در این معادلات عرض، طول و ضخامت تیرک به ترتیب L ، w و t می‌باشند. همچنین d فاصله‌ی نقطه‌ی وارد شدن نیروها و گشتاورها از سر تیرک و E مدول الاستیسیته می‌باشد. از این معادلات جهت ترسیم نمودارهای تئوری نیرو- عمق نفوذ تیرک مستطیلی بهره گرفته شده است.

۴-۲- تیرک وی شکل

تیرک وی شکل از مرسوم‌ترین نوع تیرک‌ها می‌باشد. برای مدل سازی سختی تیرک وی-شکل، این تیرک به دو قسمت مثلثی و مستطیلی مطابق شکل ۴-ب تقسیم شده و سختی هر قسمت مدل شده و با استفاده از اصل برهم‌نهی سختی نهایی محاسبه شده است. خیز قسمت مستطیلی با استفاده از معادلات مربوط به تیر مستطیلی و در قسمت مثلثی از معادلات خیز و به‌تبع آن شیب هر راستا استفاده می‌شود. شیب در هر راستا در سر تیر، از جمع کردن شیب نوک مثلث با نوک مستطیل به دست می‌آید. در صورت داشتن گشتاور پیچشی، زاویه پیچش نیز از برآیند زاویه پیچشی مستطیلی و زاویه پیچشی مثلثی به‌دست‌آمده می‌آید. معادلات (۴)، (۵) و (۶) نیز به ترتیب نشان

دهنده سختی نرمال، پیچشی و جانبی در تیرک‌های وی-شکل می‌باشند [۲۳].

$$K_z = F_z \left[Z_1 + Z_2 + q_2 \left(\frac{w'}{\sin \alpha} - d \right) \right]^{-1} \quad (4)$$

$$K_\theta = \frac{Et^3}{3(1+\nu)} \left[\frac{1}{\tan \alpha} \log \frac{w'}{d \sin \alpha} + \frac{L_2 \cos \alpha}{w'} - \frac{3 \sin 2\alpha}{8} \right]^{-1} \quad (5)$$

$$K_y = Et(\alpha - \sin \alpha \cos \alpha) \left[\ln \left(\frac{L}{d} \right) \right]^{-1} \quad (6)$$

از این معادلات جهت ترسیم نمودارهای تئوری نیرو- عمق نفوذ تیرک وی شکل بهره گرفته شده است.

۵-۲- تیرک خنجری

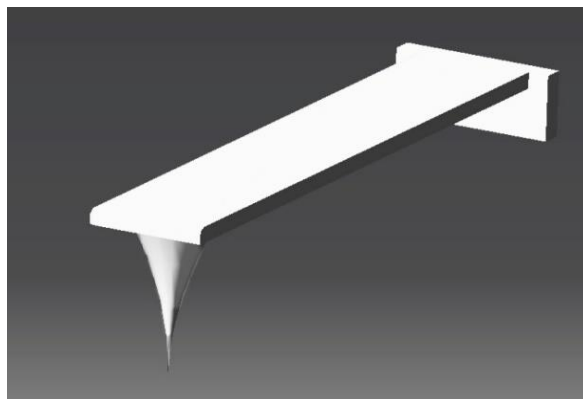
هندسه تیرک خنجری نیز همانند تیرک وی-شکل از دو قسمت مثلثی و مستطیلی تشکیل شده است. در شکل ۴-ج تصویر یک تیرک خنجری نشان داده شده است. تیرک خنجری نیز جهت استخراج معادلات سختی به دو قسمت مثلثی و مستطیلی تقسیم شده و برآیندگیری می‌شود. قسمت مستطیلی کاملاً مستقیم می‌باشد. در این تیرک، قسمت مستطیلی از معادلات خیز تیر یک‌سرگیردار مستطیلی پیروی کرده است. همچنین خیز در قسمت مثلثی کاملاً مشابه تیرک وی شکل محاسبه شده است. دسته معادلات (۷) الی (۹)، نشان‌دهنده‌ی معادلات موجود در این نوع تیرک می‌باشند [۲۴].

$$K_z = F_z [Z_1 + Z_2 + \theta_2(L_1 - d)]^{-1} \quad (7)$$

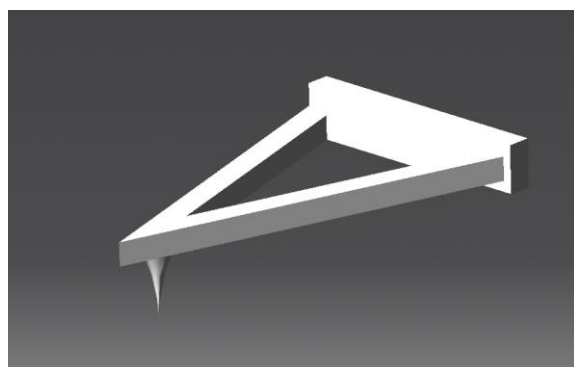
$$K_\theta = \frac{T}{\phi_1 + \phi_2} \quad (8)$$

$$K_y = F_y [y_1 + y_2 + \beta_2(L_1 - d)]^{-1} \quad (9)$$

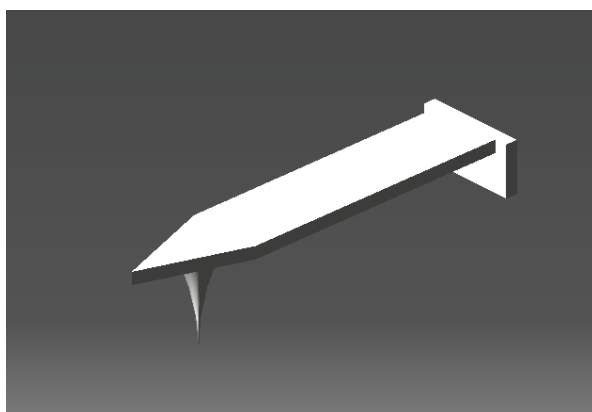
از این معادلات جهت ترسیم نمودارهای تئوری نیرو- عمق نفوذ تیرک خنجری شکل بهره گرفته شده است.



الف) تیرک مستطیلی



ب) تیرک وی-شکل



ج) تیرک خنجری

شکل ۴- انواع هندسه‌های تیرک

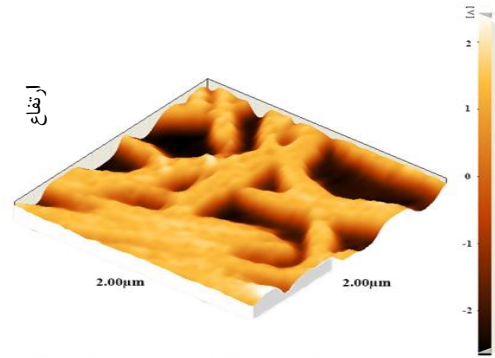
۳-۱- استخراج تصاویر

تصاویر توپوگرافی ثبت‌شده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی، از نرم‌افزار DME استخراج می‌شود (شکل ۵). در این نرم‌افزار تصاویر به صورت دوبعدی و سه‌بعدی قابل ترسیم می

۳- تحلیل نتایج تجربی

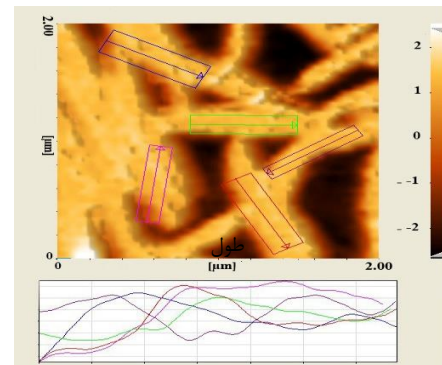
در این قسمت به بررسی نتایج حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته شده و نمودارهای تجربی و شبیه‌سازی‌های تئوری مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

باشند. میانگین ارتفاع سلول سرطانی کبد به صورت دوبعدی در شکل (۶) نمایش داده شده است.



شکل ۵- توپوگرافی ثبت شده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی

استخراج نمودار نیرو-عمق نفوذ، از دیگر کاربردهای پژوهش به وسیله میکروسکوپ نیروی اتمی می باشد. این نمودار با در نظر گرفتن نیروی بارگذاری مطلوب نسبت به عمق نفوذ، مانع از آسیب به بافت سلولی می گردد. همچنین هندسه سلول هدف را می توان با تعیین محدوده های مشخص تخمین زد.



شکل ۶- میانگین ارتفاع سطوح سلول

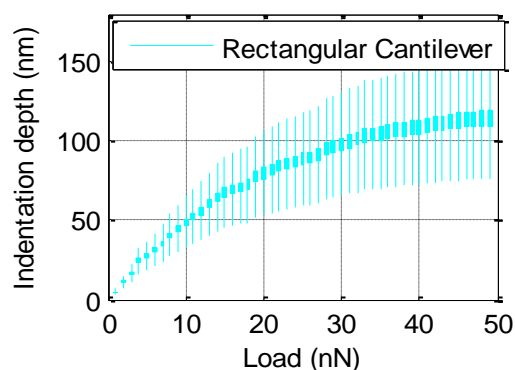
۳-۲- استخراج و بررسی مدول یانگ به صورت تجربی در این قسمت، مدول یانگ بافت سرطانی کبد، با استفاده از نتایج تجربی، نمودارهای نیرو-عمق نفوذ و استفاده از تیرک مستطیلی، وی-شکل و خنجری در میکروسکوپ نیروی اتمی تخمین زده شده است. همچنین نتایج به دست آمده به منظور بررسی دقت و اطمینان از آزمایش ها، با شبیه سازی های تئوری مقایسه شده است.

۳-۳- نتایج حاصل از آزمایش تجربی

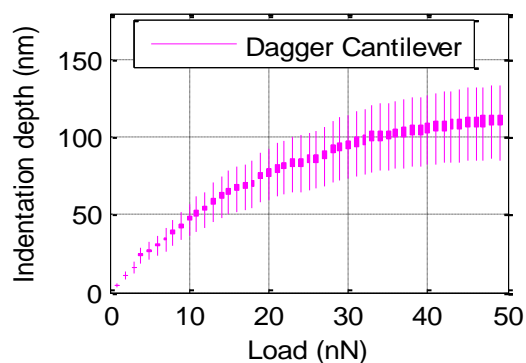
در این پژوهش از نظریه مکانیک تماس هر تیز به منظور ارائه نمودارهای مربوط به نیرو- عمق نفوذ و نتایج حاصل از آزمایش های تجربی، استفاده شده است.

محاسبه مدول یانگ به دو روش امکان پذیر است:

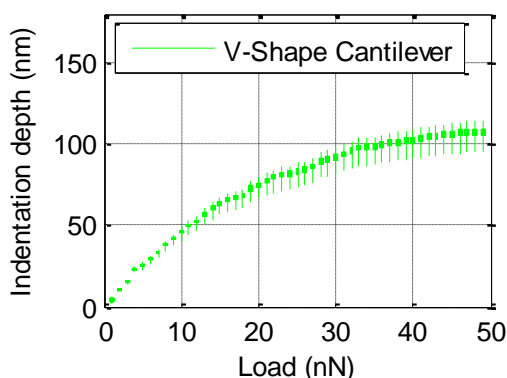
- استخراج مدول یانگ با بهره گیری از نمودار نیرو- عمق نفوذ به کمک نرم افزار MATLAB که در این روش با توجه به معادلات مدل تماسی و ضرایب سختی تیرک های مختلف، با فرض یک مدول یانگ ثابت، نمودار نیرو- عمق نفوذ در آن مدول یانگ، با کدنویسی در MATLAB ترسیم شده و سپس این امر برای مدول یانگ های مختلف تکرار می گردد.
- استفاده از فاکتورهای مدول یانگ میکروسکوپ نیروی اتمی، عمق نفوذ، شعاع تماس، زاویه سوزن، ضریب پواسون و شعاع کند شدگی سوزن به جهت استخراج مدول یانگ در هر عمق نفوذ با استفاده از یک تابع برحسب عمق نفوذ، در هر عمق نمودارهای نیرو- عمق نفوذ حاصل از جابه جایی سلول سرطانی کبد هنگام استفاده از هر ۳ تیرک مستطیلی، وی-شکل و خنجری که در آن نیرو برحسب نانو نیوتن و عمق نفوذ سوزن برحسب نانومتر می باشد، در شکل ۷ نشان داده شده است. در طول بارگذاری ها، آزمایش ها پنج بار انجام شده و میانگین نتایج رسم شده است.



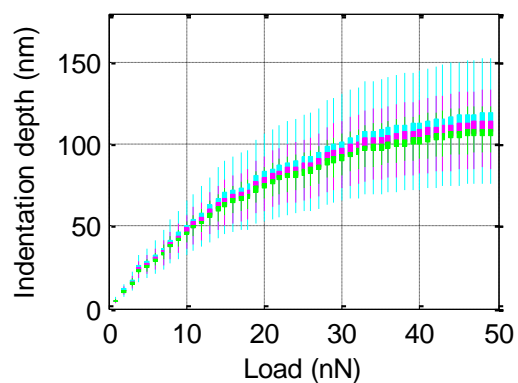
(ب)



(الف)



(د)



(ج)

شکل ۷- نمودار تجربی نیرو-عمق نفوذ تیرک‌ها

(الف) تیرک مستطیلی (ب) تیرک خنجری (ج) تیرک وی-شکل (د) هر سه تیرک

در بافت سرطانی کبد با استفاده از تیرک‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری استفاده شده است.

۴-۱- شبیه‌سازی تیرک مستطیلی

با توجه به شکل ۸-الف، مدول یانگ سلول‌های سرطانی کبد، با استفاده از تیرک مستطیلی استخراج شده است. محدوده انتخابی برای مدول یانگ بر اساس تحقیقات قبلی که با روش‌های دیگر انجام شده‌اند، انتخاب شده که در قسمت صحت‌سنجی به‌منظور اطمینان از صحت نتایج از این مراجع استفاده شده است. در این فرآیند باید در نظر داشت که نتایج حاصل از کارهای تجربی به‌صورت میانگین و ثابت ترسیم می‌شوند. با در نظر گرفتن مدول‌های یانگ مختلف نتایج تئوری

هدف به‌کارگیری از استفاده هر سه هندسه، انتخاب تیرک مناسب به جهت عدم تخریب بافت و همچنین دسترسی به مدول یانگ دقیق بوده است. بارگذاری مطلوب باید با در نظر داشتن افزایش عمق نفوذ ناشی از افزایش نیروی بارگذاری انتخاب شود. هدف از این دقت در انتخاب، عدم تخریب بافت سلول سرطانی می‌باشد.

۴- استخراج و تخمین مدول یانگ با شبیه‌سازی

تیرک‌های مختلف

در این بخش، به جهت استخراج مدول یانگ سلول سرطانی با استفاده از مدل تماسی هر تیز، از شبیه‌سازی فرآیند جابه‌جایی

خنجری دقت بیشتری نسبت به تیرک مستطیلی و دقت کمتری نسبت به تیرک وی-شکل خواهد داشت؛ که این موضوع با توجه به نمودارهای موجود در شکل ۸ قابل مشاهده است.

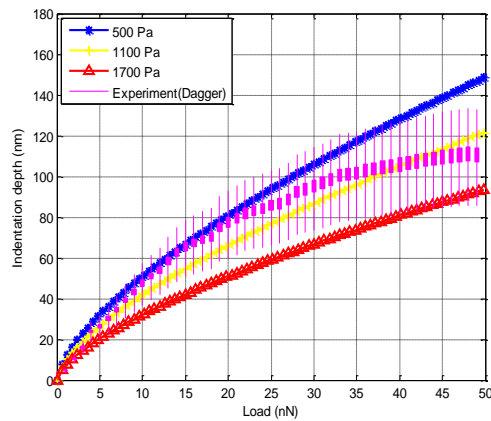
۴-۳- شبیه‌سازی تیرک وی-شکل

تیرک وی-شکل در شکل ۸-ج برای استخراج مدول یانگ استفاده شده است. در شکل ۸-ج، محدوده مدول یانگ برابر با ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ پاسکال در نظر گرفته شده است. همان‌طور که در شکل ۸-ج مشاهده می‌شود، با تغییر مقدار محدوده مدول یانگ و استفاده از تیرک وی-شکل نمودار تجربی در محدوده کم‌تری از مدول یانگ، مابین نمودارهای حاصل از شبیه‌سازی قرار گرفته است. دلیل این امر را می‌توان این‌گونه بیان کرد که چون تیرک وی-شکل، به دلیل سختی کمتر نسبت به تیرک‌های مستطیلی و خنجری شکل، نیروی کم‌تری به بافت وارد می‌کند؛ بنابراین محدوده‌ی کم‌تری برای مدول یانگ می‌دهد و نتایج دقیق‌تری را می‌تواند برای مدول یانگ پیش‌بینی کند.

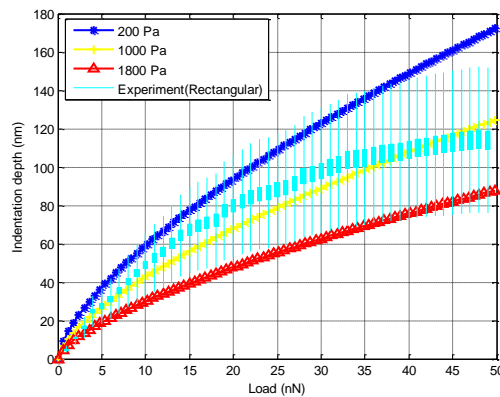
حاصل از هندسه‌های مختلف تیرک‌ها تغییر می‌کنند. در شکل ۸-الف، محدوده ۲۰۰ تا ۱۸۰۰ پاسکال برای مدول یانگ بافت سرطانی کبد در نظر گرفته شده است. نمودار به‌دست‌آمده از نتایج تجربی در تعداد زیادی از نقاط با نمودارهای به‌دست‌آمده از نتایج حاصل از شبیه‌سازی با تیرک مستطیلی مطابقت دارد. توضیح این نکته ضروری است که تیرک مستطیلی با توجه به میزان سختی بیشتر، نسبت به تیرک وی-شکل و خنجری نیروی بیشتری به بافت وارد می‌کند و لذا محدوده گسترده و با دقت کم‌تری از مدول را می‌تواند پیش‌بینی کند.

۴-۲- شبیه‌سازی تیرک خنجری

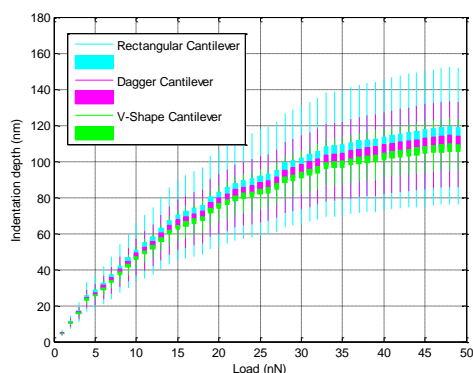
شبیه‌سازی‌های نظری و تجربی برای تیرک خنجری در شکل ۸-ب نشان داده شده است. در شکل ۸-ب، محدوده مدول یانگ برابر با ۵۰۰ تا ۱۷۰۰ پاسکال می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌شود نمودار تجربی مابین نمودارهای حاصل از شبیه‌سازی با تیرک خنجری در محدوده مدول یانگ فرض شده قرار گرفته است. تیرک خنجری نیروی کمتری نسبت به تیرک مستطیلی (به دلیل سختی کم‌تر)، در عین حال نیرویی بیشتر از تیرک وی-شکل (به دلیل سختی بیشتر)، به بافت وارد می‌کند؛ بنابراین مدول یانگ پیش‌بینی شده حاصل از شبیه‌سازی با تیرک



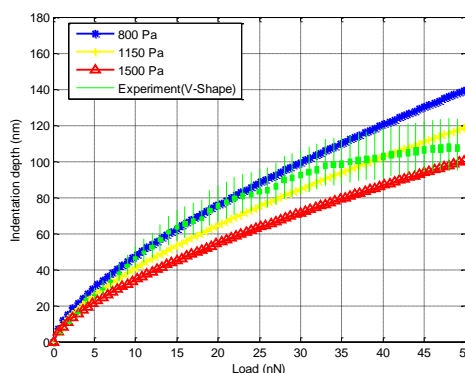
(ب)



(الف)



(د)



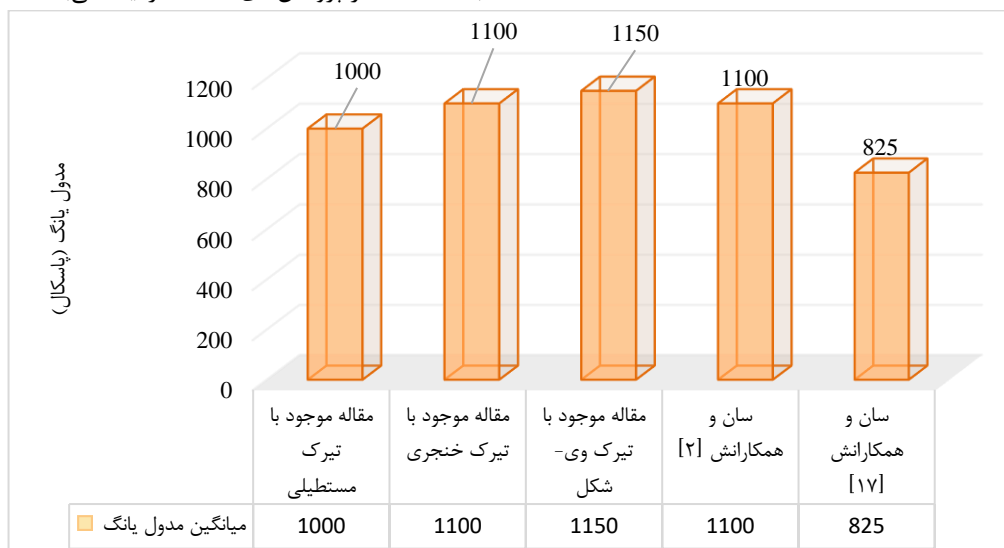
(ج)

شکل ۸- مقایسه تجربی و تئوری مدول یانگ بافت سرطانی کبد
(الف) تیرک مستطیلی (ب) تیرک خنجری (ج) تیرک وی-شکل (د) هر سه تیرک

شکل محدوده‌ی دقیق‌تری از مدول یانگ را خواهیم داشت و مقدار میانگین ۱۱۵۰ را برای مدول یانگ پیش‌بینی می‌کند. در این بخش با بهره‌گیری از مراجع [۲] و [۱۷] به صحت‌سنجی نتایج حاصل از این مقاله پرداخته شده است. در شکل ۹ میانگین مدول یانگ در این پژوهش در مقایسه با مراجع [۲] و [۱۷] آورده شده است. همان‌طور که از شکل ۹ پیداست، مدول یانگ به‌دست‌آمده در این پژوهش به مدول یانگ به‌دست‌آمده در پژوهش‌های گذشته نزدیک می‌باشد.

۵- صحت‌سنجی نتایج

در این مقاله به بررسی محدوده مدول یانگ بافت سرطانی کبد با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی با استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری پرداخته شد. همچنین نتایج به‌دست‌آمده از کار تجربی با نتایج حاصل از شبیه‌سازی با مدل تماسی هرگز برای هر سه تیرک ذکر شده مقایسه شد. نتایج نشان می‌دهند که با استفاده از تیرک وی



شکل ۸- نمودارهای صحت‌سنجی

۶- نتیجه‌گیری

بقای سلول‌های بنیادی سرطانی معمولاً به یک ریزمحیط تومور (محیط اطراف تومور) خاص محدود می‌شود و این ریزمحیط نقش حیاتی در ایجاد تومورها دارد. خواص مکانیکی ریز محیط در مناطق مختلف تومورهای جامد متفاوت است. در این مطالعه به بررسی مدول یانگ بافت سرطانی کبد پرداخته شده است. در ابتدا مدول یانگ با روش تجربی مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی با استفاده از سه نوع تیرک با هندسه‌های مستطیلی، وی-شکل و خنجری استخراج شد. با استفاده از مدل تماسی هر تیز، مدول یانگ برای هر یک از تیرک‌های میکروسکوپ نیروی اتمی شبیه‌سازی شد و در انتها نمودارهای حاصل از انجام کار تجربی با نمودارهای نظری مقایسه شد. طبق نتایج به دست آمده مشاهده شد که با استفاده از تیرک وی-شکل محدوده به دست آمده برای مدول یانگ بافت کبد از دقت بالاتری نسبت به تیرک مستطیلی و خنجری برخوردار است. دلیل این امر را می‌توان وارد شدن نیروی کم تیرک وی-شکل به بافت مورد نظر دانست. در نهایت مدول یانگ برای بافت سرطانی کبد در محدوده ۸۰۰ تا ۱۵۰۰ پاسکال به دست آمد. در انتهای این پژوهش به منظور اطمینان از صحت نتایج به دست آمده، میانگین مدول یانگ به دست آمده در این پژوهش با پژوهش‌های پیشین مقایسه شد.

۷- فهرست علائم

d	فاصله سوزن از سر تیرک
E	مدول یانگ
h	طول سوزن
K_y	سختی جانبی
K_z	سختی عمودی
K_θ	سختی پیچشی
L	طول تیرک
L_1	طول قسمت مثلثی تیرک
L_2	طول قسمت مستطیلی تیرک
t	ضخامت تیرک
w	عرض تیرک
F_z	نیروی عمودی اعمالی به تیرک

علائم یونانی

α	زاویه سر تیرک
----------	---------------

U ضریب پواسون

۸- مراجع

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A, (2017) Colorectal cancer statistics. CA: a cancer journal clinicians 67(3): 177-193.
- [2] Sun Y, Li H, Chen Q, Luo Q, Song G, (2021) The distribution of liver cancer stem cells correlates with the mechanical heterogeneity of liver cancer tissue. Histochemistry and Cell Biology 156: 47-58.
- [3] Lee TKW, Castilho A, Ma S, Ng IOL, (2009) Liver cancer stem cells: implications for a new therapeutic target. Liver International 29(7): 955-965.
- [4] Chan LK, Tsui YM, Ho DWH, Ng IOL, (2022) Cellular heterogeneity and plasticity in liver cancer. In Seminars in cancer biology 82: 134-149.
- [5] Michalopoulos GK, (2017) Hepatostat: Liver regeneration and normal liver tissue maintenance. Hepatology 65(4): 1384-1392.
- [6] Jeong S, Zheng B, Wang H, Xia Q, Chen L, (2018) Nervous system and primary liver cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer 1869(2): 286-292.
- [7] Sia D, Villanueva A, Friedman SL, Llovet JM, (2017) Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. Gastroenterology 152(4): 745-761.
- [8] Mattei G, Ahluwalia A, (2016) Sample, testing and analysis variables affecting liver mechanical properties: A review. Acta biomaterial 45: 60-71.
- [9] Chatelin S, Oudry J, Périchon N, Sandrin L, Allemann P, Soler L, Willinger R, (2011) In vivo liver tissue mechanical properties by transient elastography: Comparison with dynamic mechanical analysis. Biorheology 48(2): 75-88.
- [10] Tian M, Li Y, Liu W, Jin L, Jiang X, Wang X, Ding Z, Peng Y, Zhou J, Fan J, Cao Y, (2015) The nanomechanical signature of liver cancer tissues and its molecular origin. Nanoscale 7(30): 12998-13010.
- [11] Yeh WC, Li PC, Jeng YM, Hsu HC, Kuo PL, Li ML, Yang PM, Lee PH, (2002) Elastic modulus measurements of human liver and correlation with pathology. Ultrasound in med 28(4): 467-474.
- [12] McKee CT, Last JA, Russell P, Murphy CJ, (2011) Indentation versus tensile measurements of Young's modulus for soft biological tissues. Tissue Eng 17(3): 155-164.
- [13] Huwart L, Peeters F, Sinkus R, Annet L, Salameh N, Beek LC, Horsmans Y, Van Beers BE, (2006) Liver fibrosis: non-invasive assessment with MR elastography. NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development

- [23] Korayem MH, Ghahnaviyeh SD, Ghasemi M, Taheri M, (2015) Effect of different geometrical parameters of atomic force microscope cantilevers in critical force and time based on manipulation with applying EFAST sensitivity analyses. *Modares Mech Eng*, 15(1): 310-316 (In Persian).
- [24] Korayem MH, Khaksar H, HefzAbad RN, Taheri M, (2015) Simulation of soft bacteria contact to be applied in nanomanipulation. *Modares Mech Eng* 14(14): 227-234 (In Persian).
- [25] Taheri M, (2019) Investigation and sensitivity analysis of dimensional parameters and velocity in the 3D nanomanipulation dynamics of carbon nanotubes using statistical Sobol method. *Modares Mech Eng* 19(1): 125-135 (In Persian).
- [26] Miller LL, Bale WF, (1954) Synthesis of all plasma protein fractions except gamma globulins by the liver; the use of zone electrophoresis and lysine-epsilon-C14 to define the plasma proteins synthesized by the isolated perfused liver. *Journal of Experiment Medic* 99(2):125-132.
- [27] Fausto N, Jean SC, Kimberly JR, (2006) Liver regeneration. *Hepatology* 43: S45-S53.
- [28] Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR, (2019) A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews* 16(10): 589-604.
- [29] Balogh J, Victor IIIID, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour JrHP, (2016) Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of hepatocellular carcinoma*:41-53.
- [30] Lekka M, (2022) Applicability of atomic force microscopy to determine cancer-related changes in cells. *Philosophical Transactions of the Royal Sci* 380(2232): 20210346.
- [31] Taheri M, Faraji H, (2023) Extraction of force and critical time of three-dimensional manipulation of colon cancer tissue with different models of Persson friction. *Journal of Solid and Fluid Mech* 12(6): 113-123 (In Persian).
- and Application of Magnetic Resonance In vivo 19(2): 173-179.
- [14] Karimi A, Shojaei A, (2018) An experimental study to measure the mechanical properties of the human liver. *Digestive Diseases* 36(2): 150-155.
- [15] Carter FJ, Frank TG, Davies PJ, McLean D, Cuschieri A, (2001) Measurement and modelling of the compliance of human and porcine organs. *Medical Image Analysis* 5: 231-236.
- [16] Nava A, Mazza E, Furrer M, Villiger P, Reinhart WH, (2008) In vivo mechanical characterization of human liver. *Medic image analysis* 12(2): 203-216.
- [17] Sun J, Luo Q, Liu L, Song G, (2019) Low-level shear stress induces differentiation of liver cancer stem cells via the Wnt/ β -catenin signalling pathway. *Experimental cell research* 375(1): 90-96.
- [18] Taheri M, (2023) The Second Phase of Gold Nanoparticle Manipulation based on AFM in Different Liquid Environments. *Journal of Solid and Fluid Mech* 13(1): 137-146 (In Persian).
- [19] Haouchine N, Dequidt J, Peterlik I, Kerrien E, Berger MO, Cotin S, (2014) Towards an accurate tracking of liver tumors for augmented reality in robotic assisted surgery. In *IEEE International Conference on Robotics and Automation (ICRA)*: 4121-4126.
- [20] Bernal M, Chamming F, Couade M, Bercoff J, Tanter M, Gennisson J, (2015) In vivo quantification of the nonlinear shear modulus in breast lesions: Feasibility study. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics and frequency control* 63(1): 101-109.
- [21] Taheri M, Karimi P, Mostali M, Nazimzadeh M, (2022) Calculation of Young's modulus of head and neck cancer cells during nanomanipulation process based on atomic force microscope. *Mech Eng* 31(4): 22-31 (In Persian).
- [22] Taheri M, (2020) Determination of the young modulus of gastric cancer tissue experimentally using atomic force microscopy. *Modares Mech Eng* 20(12): 2709-2720 (In Persian).