

بهینه‌سازی پارامتر زمانی درمان زگیل پوستی به وسیله کرایوتراپی به روش محاسباتی عددی

سپهر بذرافکن^۱
افشان شیرکوند^{۲*}
الهه نحوی فرد^۳

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۲. گروه پژوهشی فتودینامیک، مرکز تحقیقات لیزر پزشکی، پژوهشکده یارا، جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی، قزوین، ایران

نویسنده مسئول:
افشان شیرکوند

تهران، خیابان ابوریحان، خیابان نظری، پلاک ۱۷
پست الکترونیک:
shirkavand@acecr.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

زگیل‌های پوستی از شایع‌ترین ضایعات خوش‌خیم پوستی هستند که به دلیل شیوع بالا، احتمال عفونت و اثرات زیبایی‌شناختی، همواره مورد توجه بالینی قرار داشته‌اند. در میان روش‌های درمانی موجود، کرایوتراپی به دلیل سادگی، هزینه کم و نرخ بالای موفقیت به‌عنوان یکی از روش‌های خط اول درمانی به کار می‌رود؛ با این حال، انتخاب بهینه دمای پروب و مدت‌زمان تماس همچنان براساس تجربه بالینی انجام می‌شود و عدم قطعیت در پارامترهای حرارتی می‌تواند منجر به درمان ناکامل یا آسیب بافتی ناخواسته گردد.

در این پژوهش، یک مدل عددی برای بررسی توزیع دما در پوست انسان در طی فرآیند کرایوتراپی زگیل بررسی شده است. مدل بر پایه معادله هدایت حرارتی شعاعی و با استفاده از خواص ترموفیزیکی وابسته به دمای پوست انسان گزارش شده توسط Agafonkina و همکاران پیاده‌سازی گردید. شبیه‌سازی‌ها برای بازه‌ای از دماهای سطح پروب بین 30°C تا 70°C انجام شد و تغییرات زمانی دمای مرکز زگیل تا رسیدن به آستانه تخریب سلولی 20°C مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که کاهش دمای پروب منجر به افزایش سرعت انجماد می‌شود، ولی در دماهای کمتر از 55°C اثر کاهش دما به صورت اشباع درآمده و خطر آسیب به بافت سالم افزایش می‌یابد. براساس نقشه بهینه‌سازی به دست آمده، دمای بهینه پروب در بازه 45°C تا 55°C تعیین شد که در آن، مرکز زگیل در مدت زمان ۸-۵ ثانیه به دمای بحرانی 20°C می‌رسد. مقایسه نتایج مدل با داده‌های بالینی نشان داد که مدل عددی توسعه یافته می‌تواند ابزاری مؤثر برای پیش‌بینی و بهینه‌سازی پارامترهای درمان کرایوتراپی باشد.

کلیدواژه‌ها: کرایوتراپی، زگیل پوستی، مدل انتقال حرارت، شبیه‌سازی عددی، بهینه‌سازی دما و زمان تماس

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۸/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۹/۲۵

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۴۰۴، دوره ۱۶ (۳): ۱۴۸-۱۵۶

مقدمه

قابل مشاهده، هفته‌ها یا حتی ماه‌ها بعد می‌شود.^۱ یکی از مؤثرترین و رایج‌ترین روش‌های درمان زگیل، کرایوتراپی (Cryotherapy) یا درمان با سرماست^۲ که در آن بافت هدف با استفاده از نیتروژن مایع تا دماهای بسیار پایین منجمد می‌شود. این روش به دلیل سادگی، هزینه کم و حداقل تهاجم، به‌طور گسترده در کلینیک‌های پوست مورد استفاده قرار می‌گیرد. اساس فیزیکی این روش بر انجماد درون سلولی، تخریب

زگیل‌های پوستی (Cutaneous Warts) یکی از شایع‌ترین ضایعات خوش‌خیم اپی‌تلیالی پوستی هستند که در اثر عفونت کراتینوسیت‌ها (نوع غالب سلول در اپیدرم) توسط خانواده‌ای از ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) ایجاد می‌شوند و به صورت برجسته بر روی پوست ظاهر می‌شوند. ضخیم‌شدن و هیپرکراتینیزاسیون اپیدرم پس از عفونت در لایه بازال و تکثیر کلونال رخ می‌دهد که در نهایت منجر به زگیل

مختلف سطح پروب محاسبه شده است. سپس، براساس زمان رسیدن مرکز زگیل به آستانه دمایی تخریب سلولی (-20°C)، یک نقشه بهینه‌سازی بین دمای پروب و زمان انجماد استخراج شده است. در طراحی مدل‌های عددی کرایوتراپی، تمرکز بر روی تحلیل توزیع دما در طول زمان و مکان است تا بتوان رفتار حرارتی واقعی پوست را بازسازی کرد. شناخت دقیق خواص گرمایی پوست انسان (شامل هدایت گرمایی و ظرفیت گرمایی ویژه در دماهای پایین) نقش کلیدی در صحت این مدل‌ها دارد. اساس فیزیکی این روش بر انجماد درون سلولی، تخریب دیواره سلولی و قطع جریان خون موضعی استوار است که در نهایت باعث نکروز و از بین رفتن کامل بافت زگیل می‌شود.^۳ مدلسازی عددی ارائه شده در این پژوهش بر پایه همین داده‌های جدید توسعه یافته شده است با این هدف که بتواند با دقت بیشتری رفتار حرارتی پوست و ناحیه زگیل را در حین فرآیند انجماد شبیه‌سازی کند.

روش تحقیق

مدل‌سازی و روش عددی

به منظور بررسی انتقال حرارت در پوست طی فرآیند کرایوتراپی، یک مدل فیزیکی ساده ولی دقیق بر اساس فرض تک‌بعدی شعاعی (r) در نظر گرفته شد. این مدل، دمای گذرای بافت زگیل و ناحیه پوست اطراف را در پاسخ به سرمای اعمال شده از سطح پروب شبیه‌سازی می‌کند. به دلیل تقارن هندسی و سرعت بالای محاسبات، مدل به صورت شعاعی تعریف شد و تغییرات دما در راستای عمق پوست (r) و زمان (t) محاسبه گردید.^{۸و۹}

معادله انتقال حرارت در حالت گذرا براساس قانون هدایت حرارتی فوریه به شکل زیر بیان می‌شود:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(kr^2 \frac{\partial T}{\partial r} \right),$$

در اینجا $T(r, \theta)$ دمای موضعی بافت در زمان t ، ρ چگالی بافت برحسب kg/m^3 ، c_p ظرفیت گرمایی برحسب J/kg.k ، k ضریب هدایت گرمایی برحسب

دیواره سلولی و قطع جریان خون موضعی استوار است که در نهایت باعث نکروز و از بین رفتن کامل بافت زگیل می‌شود.^۳

موفقیت کرایوتراپی به دو عامل اصلی بستگی دارد: دمای سطح پروب کرایو و مدت زمان تماس آن با بافت. انتخاب نادرست این دو پارامتر می‌تواند منجر به انجماد ناقص زگیل و بازگشت ضایعه شود یا بالعکس، موجب آسیب غیرضروری به بافت سالم اطراف گردد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که در درمان زگیل‌های پوستی، دماهای سطحی در حدود 40°C تا 60°C بیشترین کارایی را دارند و زمان تماس معمول بین 30 – 5 ثانیه بسته به اندازه و نوع ضایعه متغیر است. در موارد ضایعات سطحی، بازه زمانی 10 – 5 ثانیه معمولاً برای تخریب کامل بافت کافی گزارش شده است.^{۴-۶}

با وجود مطالعات بالینی متعدد، تعیین دقیق رابطه بین دمای پروب، زمان تماس و دمای مؤثر در عمق بافت هنوز به صورت کمی و عددی بررسی نشده است. بسیاری از دستورالعمل‌های بالینی بر پایه تجربه پزشک و مشاهده‌های تجربی استوارند و مدل‌های عددی اندکی وجود دارند که بتوانند توزیع زمانی و مکانی دما را در طول فرآیند انجماد پیش‌بینی کنند. از سوی دیگر، مطالعات جدید مانند Agafonkina و همکاران^۷ مقادیر به‌روز و دقیق هدایت گرمایی و ظرفیت گرمایی بافت پوست انسان را در بازه گسترده‌ای از دماها ارائه کرده‌اند که این امکان را فراهم می‌کند تا شبیه‌سازی عددی دقیق‌تری از انتقال حرارت در پوست انجام شود.^۷

در این پژوهش، به منظور تعیین دمای بهینه پروب و زمان تماس مؤثر برای حذف کامل زگیل با کمترین آسیب به بافت سالم، از یک مدل انتقال حرارت تک‌بعدی شعاعی استفاده شده است. در این مدل، معادله هدایت حرارتی گذرا با استفاده از خواص فیزیکی به دست آمده از داده‌های Agafonkina حل گردیده و دمای گذرای مرکز زگیل برای دماهای

شعاعی و گام زمانی در حدود 10^{-3} ثانیه در نظر گرفته شد تا پایداری عددی حفظ شود. روش صریح برای انتگرال گیری زمانی به کار گرفته و پایداری آن با استفاده از معیار عدد فوریه (Fourier Number) کنترل شد:

$$F_0 = \frac{k\Delta t}{\rho C_p (\Delta r)^2} < \frac{1}{2}$$

در هر گام زمانی، دمای تمام نقاط با استفاده از معادله گسسته به روزرسانی شد تا زمانی که دمای مرکز زگیل به آستانه انجماد سلولی 20°C - برسد. این لحظه به عنوان زمان انجماد بحرانی تعریف شد.

محاسبه نقشه بهینه سازی

بری تعیین شرایط بهینه، شبیه سازی برای چندین مقدار T_s از بین 30°C - تا 70°C - و تکرار شد. در هر حالت، زمان لازم برای رسیدن مرکز زگیل به دمای 20°C - محاسبه و در قالب نقشه بهینه سازی ترسیم گردید. این نقشه رابطه میان دمای پروب و زمان تماس مؤثر را نشان می دهد و به کمک آن می توان محدوده دمایی مناسب برای انجماد کامل زگیل را مشخص کرد.

اعتبارسنجی مدل با داده های بالینی و تجربی

به منظور ارزیابی دقت مدل عددی، نتایج شبیه سازی با داده های تجربی و گزارش های بالینی موجود در حوزه کرایوتراپی زگیل مقایسه شد. مطالعات بالینی نشان داده اند که اعمال دماهای سطحی حدود 40°C - تا 60°C - و زمان تماس در بازه ۱۰-۵ ثانیه معمولاً منجر به انجماد کامل بافت زگیل و تخریب مؤثر سلولی می شود^{۴۵}. نتایج حاصل از مدل حاضر نیز روندی مشابه را نشان داد؛ به گونه ای که مرکز زگیل در

W/m.k می باشند. جدول ۱ مشخصات فیزیکی بافت پوست و پارامترهای عددی مورد استفاده در شبیه سازی انتقال حرارت طی فرآیند کرایوتراپی زگیل را نشان می دهد. مقدار رسانندگی حرارتی و ظرفیت گرمایی ویژه بر اساس داده های تجربی Agafonkina و همکاران انتخاب شده اند و سایر پارامترها بر اساس ویژگی های متداول بافت نرم و شرایط بالینی کرایوتراپی تعیین گردیده اند. این مقادیر به عنوان ورودی مدل عددی مورد استفاده قرار گرفتند تا رفتار حرارتی زگیل و پوست در برابر سرمای اعمال شده توسط پروب با دقت مناسبی شبیه سازی شود.

شرایط اولیه و مرزی

در زمان اولیه، فرض می شود که دمای کل بافت در تعادل گرمایی با دمای بدن قرار دارد:

$$T(r, 0) = T_0 = 37^\circ\text{C}$$

در مرکز هندسی $r = 0$ به دلیل تقارن شعاعی، گرادیان دما صفر است:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(kr^2 \frac{\partial T}{\partial r} \right)$$

در مرز خارجی $r = r_0$ دمای بافت برابر با دمای سطح پروب در نظر گرفته می شود:

$$T(r = r_0, t) = T_s$$

که T_s دمای سطح پروب کرایوتراپی است و در این پژوهش در بازه تغییر 30°C - تا 70°C - داده شد تا اثر دمای پروب بر زمان انجماد بررسی شود.

روش حل عددی

برای حل عددی معادله فوق، از روش تفاضل محدود (Finite Difference Method) در زمان و مکان استفاده شد. شبکه محاسباتی شامل ۱۰۰ گره

جدول ۱: پارامترهای هندسی و ترموفیزیکی مورد استفاده در شبیه سازی کرایوتراپی زگیل.

Description	Unit	Value	Symbol	Quantity
Hemispherical wart on skin surface	mm	1.5	r	Wart radius
From Agafonkina et al. (2021)	W/m.k	0.45	k	Thermal conductivity
From Agafonkina et al. (2021)	J/kg.k	3400	c_p	Specific heat capacity
Typical value for soft biological tissues	kg/m ³	1050	ρ	Density of skin tissue
Core body temperature	$^\circ\text{C}$	37	T_0	Initial tissue temperature
Constant surface temperature during freezing	$^\circ\text{C}$	-40	T_s	Cryoprobe surface temp.
Total time of transient thermal simulation	s	60	t_{\max}	Simulation duration

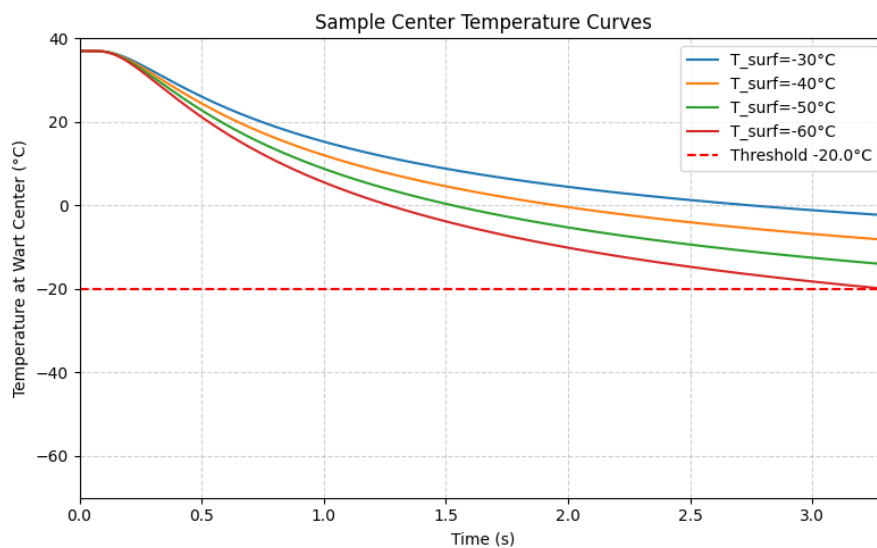
تغییرات دمای مرکز زگیل در طول زمان

شکل ۱ تغییرات زمانی دمای مرکز زگیل را برای چهار دمای متفاوت سطح پروب نمایش می‌دهد. در تمام موارد دمای اولیه بافت 37°C در نظر گرفته شده و آستانه انجماد سلولی 20°C با خط افقی نشان داده شده است. در آغاز فرآیند، افت دما بسیار سریع است که ناشی از انتقال حرارت مستقیم از لایه‌های سطحی به پروب سرد می‌باشد؛ با گذشت زمان سرعت کاهش دما کاهش می‌یابد زیرا گرما باید از نواحی عمقی‌تر منتقل شود. با کاهش دمای سطح پروب از 30°C تا 60°C ، زمان مورد نیاز برای رسیدن مرکز زگیل به 20°C به‌طور آشکاری کاهش می‌یابد. به‌عنوان نمونه، برای $T_s = 60^{\circ}\text{C}$ مرکز زگیل در ۲-۴ ثانیه بسته به پارامترهای مدل به آستانه تخریب نزدیک می‌شود و برای $T_s = 60^{\circ}\text{C}$ این زمان حتی کوتاه‌تر است. همچنین مشاهده می‌شود که اثر کاهش دما در مقادیر پایین‌تر از حدود $T_s = 50^{\circ}\text{C}$ به تدریج اشیاع می‌شود؛ یعنی سردتر کردن بیش از حد پروب، کاهش زمان انجماد را به‌طور قابل‌توجهی افزایش نمی‌دهد. این رفتار نشان‌دهنده رابطه غیرخطی بین نرخ سرمایش و دمای سطح پروب است.

شرایط مشابه دمای پروب در محدوده 45°C تا 55°C در مدت کمتر از ۸ ثانیه به دمای بحرانی 20°C رسید. این هم‌خوانی قابل توجه میان نتایج مدل عددی و رفتار مشاهده‌شده در مطالعات بالینی، صحت فیزیکی، پایداری پیش‌بینی‌ها و قابلیت اتکای مدل را در بازنمایی فرآیند واقعی انجماد بافت تأیید می‌کند. بنابراین، مدل ارائه‌شده می‌تواند به‌عنوان ابزاری کارآمد برای پیش‌بینی و بهینه‌سازی شرایط درمان کرایوتراپی به کار گرفته شود و به کاهش خطاهای بالینی و ارتقای اثربخشی و ایمنی درمان کمک نماید.

بحث

شبیه‌سازی عددی انجام‌شده بر اساس مدل انتقال حرارت شعاعی، اطلاعات دقیقی از تغییرات دمای درون زگیل و پوست در طول فرآیند کرایوتراپی فراهم کرده است. نتایج این مدل برای دماهای مختلف سطح پروب T_s از بین 30°C تا 70°C استخراج و تحلیل شد. دو نمودار اصلی حاصل از این محاسبات در اشکال ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.



شکل ۱: تغییرات دمای مرکز زگیل برحسب زمان برای دماهای مختلف سطح پروب در فرآیند کرایوتراپی. منحنی‌ها نشان‌دهنده رسیدن مرکز زگیل به آستانه تخریب سلولی 20°C هستند.

نقشه بهینه‌سازی دما - زمان تماس

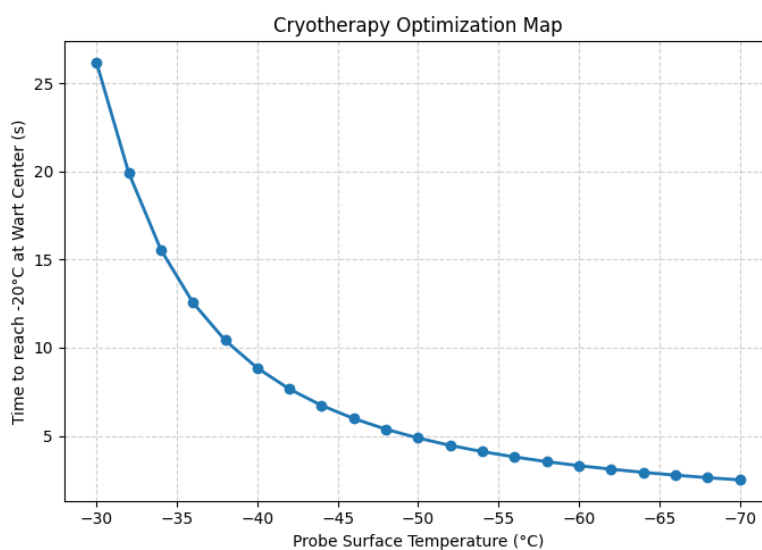
شکل ۲ نقشه بهینه‌سازی را نمایش می‌دهد که رابطه بین دمای سطح پروب و زمان لازم برای رسیدن دمای مرکز زگیل به 20°C را نشان می‌دهد. این نمودار روندی نزولی و غیرخطی دارد؛ هرچه دمای پروب پایین‌تر باشد، زمان لازم برای انجماد مرکز زگیل کمتر می‌شود. در ناحیه دماهای 30°C تا 40°C ، تغییرات زمان انجماد بسیار زیاد است و حتی ممکن است مرکز زگیل در مدت درمان به دمای بحرانی نرسد؛ اما در بازه میانی 45°C تا 55°C ، زمان انجماد به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافته و در محدوده ۵-۷ ثانیه قرار می‌گیرد. در دماهای پایین‌تر از 60°C ، کاهش بیشتر دما تأثیر اندکی بر کوتاه‌تر شدن زمان انجماد دارد، درحالی که احتمال آسیب به بافت سالم اطراف افزایش می‌یابد. بر این اساس، می‌توان محدوده دمایی بهینه برای کرایوتراپی زگیل را بین 45°C تا 55°C تعریف کرد؛ زیرا در این ناحیه هم سرعت انجماد کافی وجود دارد و هم احتمال صدمه حرارتی به بافت‌های سالم به حداقل می‌رسد.

تحلیلی از توزیع دما در عمق بافت

شکل ۳ توزیع دما را در عمق بافت در چندین زمان

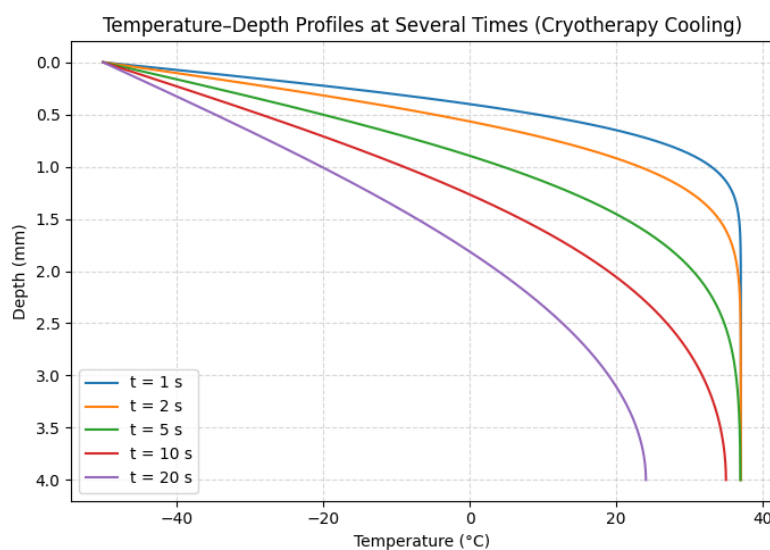
مختلف پس از شروع سرمایش نشان می‌دهد. در ثانیه‌های نخست (۲-۱ ثانیه)، افت دما عمدتاً در ناحیه سطحی رخ می‌دهد و تنها لایه‌های بالایی پوست تحت تأثیر پروب سرد قرار می‌گیرند. با گذشت زمان، جبهه سرمایش به تدریج به سمت عمق نفوذ می‌کند و کاهش دما در نواحی زیرسطحی نیز مشاهده می‌شود. این رفتار ناشی از انتقال حرارت هدایتی از لایه‌های گرم‌تر داخلی به سمت سطح سرد است.

در زمان‌های طولانی‌تر (۲۰-۵ ثانیه)، خمیدگی منحنی‌ها کمتر شده و پروفایل‌ها به شکل یکنواخت‌تری در عمق امتداد پیدا می‌کنند که نشان‌دهنده نزدیک شدن سیستم به حالت شبه‌پایدار است. همچنین می‌توان مشاهده کرد که دمای بحرانی انجماد بافت (حدود 20°C) تنها پس از گذشت چند ثانیه در نزدیکی سطح ایجاد می‌شود؛ اما رسیدن این آستانه به اعماق بیشتر، نیازمند زمان طولانی‌تری است. این نتایج نشان می‌دهند که سرعت نفوذ سرمایش یک فرآیند غیرخطی است و در زمان‌های اولیه بسیار سریع‌تر از زمان‌های بعدی رخ می‌دهد. در عمل، این رفتار اهمیت ویژه‌ای دارد؛ زیرا تخریب کامل بافت زگیل مستلزم رسیدن دماهای زیر 20°C به عمق



شکل ۲: نمایش رابطه بین دمای سطح پروب و زمان لازم برای رسیدن مرکز زگیل به دمای بحرانی.

ضایعه است و نه تنها لایه‌های سطحی. نتایج به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی عمقی نشان می‌دهد که تنها سرد شدن سریع لایه‌های سطحی برای تخریب کامل زگیل کافی نیست و رسیدن دمای بحرانی انجماد حدود 20°C در عمق ضایعه نیازمند تداوم فرآیند سرمایش در چندین ثانیه نخست است. این یافته با شواهد بالینی نیز هم‌راستا است؛ زیرا در کرایوتراپی ضایعات پوستی، بسیاری از منابع معتبر درمانی زمان انجماد مؤثر را در بازه ۱۰-۵ ثانیه گزارش کرده‌اند^{۱۱}. همچنین مرور شواهد بالینی نشان می‌دهد که پروتکل‌های تهاجمی‌تر با مدت انجماد ۳۰-۱۰ ثانیه، اگرچه با درد و بروز تاول بیشتری همراهند؛ اما میزان موفقیت بالاتری در ریشه‌کن کردن زگیل دارند^{۱۱}. این هم‌خوانی میان نتایج عددی و داده‌های بالینی تأکید می‌کند که مدل توسعه‌یافته می‌تواند در تعیین مدت تماس بهینه و انتخاب دمای مناسب پروب نقش مؤثری داشته باشد و به کاهش خطای درمانی و جلوگیری از آسیب ناخواسته بافت سالم کمک کند. در این پژوهش، یک مدل عددی ساده ولی دقیق برای شبیه‌سازی انتقال حرارت در پوست انسان در طول فرآیند کرایوتراپی ارائه شد. مدل بر پایه معادله



شکل ۳: پروفایل دمایی در عمق بافت در زمان‌های مختلف طی فرآیند کرایوتراپی.

با توجه به این محدودیت‌ها، توسعه مدل در مطالعات آینده می‌تواند شامل افزودن مدل‌سازی دوبعدی و سه‌بعدی، استفاده از روش‌های دقیق‌تر تغییر فاز مانند روش آنتالپی یا حل مسئله استفان (لحاظ کردن پرفیوژن خون با مدل پنس (Penns) و استفاده از خواص حرارتی لایه‌بندی‌شده پوست) باشد. همچنین، استفاده از نرم‌افزارهای تخصصی انتقال حرارت مانند کامسول مولتی فیزیک (COMSOL Multiphysics)، آنسیس فلوننت (ANSYS Fluent) می‌تواند امکان شبیه‌سازی دقیق‌تر و واقع‌گراتر هندسه، شرایط تماس و فرآیند فاز تغییر را فراهم کند. با چنین توسعه‌هایی، می‌توان به مدل‌هایی دست یافت که قابلیت پیش‌بینی بالینی بهتری داشته و در تعیین دمای پروب و زمان تماس بهینه برای افزایش اثربخشی کرایوتراپی و کاهش آسیب‌های جانبی نقش مهمی ایفا کنند.

مانند جریان خون مویرگی، فاز ذوب و تکرار سیکل‌های انجماد - ذوب، دقت مدل را در پیش‌بینی آسیب حرارتی افزایش داد.

در عین حال، مدل ارائه‌شده شامل محدودیت‌هایی است که باید در تفسیر نتایج مدنظر قرار گیرند. نخست، مدل‌سازی یک‌بعدی شعاعی، هندسه واقعی زگیل، توزیع جانبی دما و اثرات سه‌بعدی نفوذ حرارت را به‌طور کامل نشان نمی‌دهد. دوم، پدیده تغییر فاز و نهان‌گرمای انجماد تنها به‌صورت یک آستانه حرارتی لحاظ شده و مدل استفان (Stephan) یا روش‌های آنتالپی در نظر گرفته نشده‌اند، درحالی‌که این اثرات می‌توانند رفتار سرماپاش را به‌طور محسوس تغییر دهند. همچنین، مدل حاضر پرفیوژن خون و ناهمگنی لایه‌های پوست (اپیدرم، درم و چربی) را لحاظ نمی‌کند و تماس پروب - پوست را کاملاً ایده‌آل فرض می‌کند؛ عواملی که در وضعیت واقعی می‌توانند موجب تفاوت قابل ملاحظه در توزیع دما و عمق انجماد شوند.

References

1. Sterling JC, Gibbs S, Haque Hussain SS. British association of dermatologists' guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol* 2014; 171:696-712.
2. Prohaska J, Jan AH. Cryotherapy in dermatology. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482319/>.
3. Gage AA, Caruana JA Jr, Montes M. Critical temperature for skin necrosis in experimental cryosurgery. *Cryobiol* 1982; 19:273-82.
4. Lipke MM. An armamentarium of wart treatments. *Clin Med Res* 2006; 4:273-93.
5. Muhaidat JM, Al-Qarqaz FA, Alshiyab DM, et al. Comparison of the efficacy and safety of two cryotherapy techniques in the treatment of common warts. *Dermatol Ther* 2020;33: e14020.
6. DermNet NZ. Cryotherapy technique and timing guidelines. 2024. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/cryotherapy>.
7. Agafonkina IV, Belozarov AG, Vasilyev AO, et al. Thermal properties of human soft tissue and its equivalents in a wide low-temperature range. *J Eng Phys Thermophys* 2021; 94:1-12. doi:10.1007/s10891-021-02292-y.
8. Ott T. Development of a thermodynamic model of the human skin Zurich. Available from: https://www.zhaw.ch/storage/engineering/institute-zentren/icp/sensoren/Master_Thesis/MasterThesis_Tobias_Ott.pdf
9. Incropera FP, DeWitt DP. Fundamentals of heat and mass transfer. 7th ed. Hoboken, NJ: Wiley; 2011.

10. Connolly M, Bazmi K, O'Connell M, et al. Cryotherapy of viral warts: A sustained 10-s freeze is more effective than the traditional method. *Br J Dermatol* 2001; 145:554-7.
11. Mulhem E, Pinelis S. Treatment of nongenital cutaneous warts. *Am Fam Physician* 2011; 84:288-93.

Time Parameter optimization of the cryotherapy for the treatment of cutaneous warts: a numerical modeling study

Sepehr Bazrafkan, MSc¹
Afshan Shirkavand, PhD^{2*}
Elaheh Nahvifard, PhD³

1. School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
2. Department of Photodynamic, Medical Laser Research Center (MLRC), Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran
3. Department of Physics, School of Basic Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

Received: Nov 06, 2025
Accepted: Dec 16, 2025
Pages: 148-156

Corresponding Author:
Afshan Shirkavand, PhD

No.17, Nazari St., Aboureihan St., Tehran,
Iran
Email: shirkavand@acecr.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Cutaneous warts are among the most common benign skin lesions and, due to their high prevalence, risk of infection, and cosmetic concerns, they remain a frequent focus of clinical attention. Among the available treatment modalities, cryotherapy is widely used as a first-line option owing to its simplicity, low cost, and high success rate. However, the optimal choice of probe temperature and freeze duration still largely relies on clinical experience, and uncertainties in tissue thermal parameters may result in incomplete treatment or unintended damage to surrounding healthy tissue.

In this study, a numerical model was developed to investigate the temperature distribution within human skin during the cryotherapy of warts. The model is based on the radial heat-conduction equation and incorporates temperature-dependent thermophysical properties of human skin as reported by Agafonkina et al. (2021). Simulations were performed for a range of probe surface temperatures between $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the temporal evolution of the wart center temperature was examined until it reached the cellular destruction threshold. The results indicate that lowering the probe temperature accelerates the freezing process; however, below approximately $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, this enhancement becomes saturated and the risk of collateral tissue damage increases. Based on the obtained optimization map, the optimal probe temperature was found to lie within the interval -45 to $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, for which the wart core reaches the critical temperature ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) within 5 to 8 seconds. Comparison with clinical data demonstrates that the developed numerical model can serve as an effective tool for predicting and optimizing cryotherapy parameters, thereby improving treatment precision and reducing the likelihood of clinical error.

Keywords: cryotherapy, cutaneous wart, heat transfer model, numerical simulation, temperature-time optimization

