

تحلیل اثر گرمادرمانی با نانوذرات مغناطیسی بر بافت‌های سرطانی

فاطمه نقدآبادی^۱، بهمن وحیدی^{۲*}

مقاله پژوهشی

مقدمه: گرمادرمانی یکی از روش‌های غیرتهاجمی درمان بیماری سرطان است. در این روش، گرما را به شیوه‌های مختلفی می‌توان ایجاد کرد که یکی از آن‌ها تزریق نانوذرات مغناطیسی به شکل محلول به محل تومور و قرار دادن آن در میدان مغناطیسی می‌باشد.

روش بررسی: نوع مطالعه حاضر تحلیلی است و در این پژوهش به کمک روش‌های محاسباتی، مدل‌سازی انجام و از داده‌های حاصل از آزمایشات تجربی به‌عنوان شرط مرزی استفاده شد. مساله با هندسه‌ای متشکل از لایه‌های مختلف پوست، بافت مجاور، تومور و محل تزریق و با فرض متقارن محوری حل شد. تاثیر ایجاد تغییر در محل تزریق، انجام دو تزریق با حجم کمتر و مقایسه با یک تزریق با حجم زیاد و در نهایت بررسی تاثیر دمای محلول تزریق شده در توزیع دمای بافت‌ها بررسی شد.

نتایج: نتایج نشان داد که تزریق حجم کمتری محلول اما در چند محل می‌تواند بسیار موثرتر باشد و حجم بیشتری از تومور را به دمای بالای ۴۲ درجه سانتی‌گراد یعنی دمای مورد نظر در هایپرترمیا برای از بین بردن سلول‌های سرطانی برساند. نتایج تزریق با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد یعنی هم‌دما با بافت مجاور از تزریق در دمای محیط موثرتر بود و در زمان کمتری به‌دمای مطلوب رسید. **نتیجه‌گیری:** با توجه به نوآوری این تحقیق در منظور نمودن داده‌های حاصل از آزمایشات تجربی روی محلول حاوی نانوذرات کبالت فریت پوشش داده شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول به‌عنوان شرایط مرزی مساله در مدل‌سازی، این مطالعه در پیش‌بینی دقیق‌تر شرایط کلینیکی گرما درمانی قدم موثری محسوب می‌شود.

واژه‌های کلیدی: گرمادرمانی، بافت پوست، تومور، نانوذرات مغناطیسی، شبیه‌سازی

ارجاع نقدآبادی: فاطمه، وحیدی بهمن. تحلیل اثر گرمادرمانی با نانوذرات مغناطیسی بر بافت‌های سرطانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۰؛ ۲۹ (۱): ۳۷-۳۴۲۰.

۱- بخش مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲- دانشیار، بخش مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۲۱۸۶۰۹۳۰۲۱، پست الکترونیکی: bahman.vahidi@ut.ac.ir، صندوق پستی: ۱۴۳۹۹۵۷۱۳۱

نانو مغناطیسی مانند آهنرباهای ثابت دارای اسپین‌های مغناطیسی هستند که همه در یک جهت منظم شده‌اند؛ یک میدان مغناطیسی متغیر می‌تواند انرژی لازم را برای غیر هم جهت کردن اسپین‌های مغناطیسی در ماده نانو ساختار فراهم کند. این انرژی مغناطیسی وقتی آزاد شود، می‌تواند به انرژی گرمایی تبدیل شود، زیرا برای انجام تغییر جهت دوباره در اسپین‌های مغناطیسی، این انرژی‌ها می‌تواند نانو ساختارهای مغناطیسی را هم‌چنین به صورت فیزیکی بچرخاند که انرژی گرمایی حاصل از این تغییر جهت برای ایجاد گرما در درون سلول استفاده می‌شود (۶). هم‌چنین، اصطکاک ایجاد شده حاصل از چرخش نانو ساختارهای مغناطیسی درون سیال با لزجت و غلظت بالا تا رسیدن به حالت تعادل فیزیکی می‌تواند باعث ایجاد گرما شود. پس، روش ایجاد گرما توسط سیال مغناطیسی برای درمان سرطان شامل تزریق سیال مغناطیسی حامل نانو ساختارهای مغناطیسی به‌طور مستقیم درون تومورهای سرطانی است، وقتی که بیمار در یک میدان مغناطیسی متغیر با فرکانس‌های نزدیک به سیگنال رادیویی قرار گیرد که در این صورت نانو ذرات مغناطیسی ایجاد گرما می‌کنند و تومور سرطانی را از بین می‌برند. هم‌چنین در روش‌هایی از لیزر یا میکروویو یا التراسوند برای ایجاد گرما در بافت استفاده می‌شود (۷،۸). از جمله نانو ساختارهای مغناطیسی که در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است، فریت کبالت می‌باشد. خواص مناسب فیزیکی، شیمیایی و مغناطیسی خود و نیز دارا بودن ویژگی‌های مهمی مانند نفوذپذیری بالا، اتلاف مغناطیسی کم، تغییر شکل بر اثر مغناطش و هم‌چنین سختی مکانیکی و پایداری شیمیایی بالا از جمله ویژگی‌های فریت کبالت (CoFe_2O_4) است (۹). مطالعاتی که بر روی کشت سلول در شرایط بیرون از بدن و هم‌چنین نتایجی که از سلول‌های القا شده در داخل بدن به دست آمد، توجیه قانع‌کننده‌ای برای کاربرد بالینی گرمادرمانی ارائه داده است. با این وجود، میزان پاسخ به دوز گرمایی، به فاکتورهایی از قبیل رده سلولی و سایر شرایط ریز محیطی نظیر PH وابسته است (۱). نتایجی که اخیراً از مطالعات بالینی به دست آمده

گرمادرمانی که به آن هایپرترمیا هم می‌گویند، یکی از روش‌های درمانی سرطان است که در آن بافت بدن را به دماهای بالا می‌رسانند (تا حدود ۴۵ درجه سانتی‌گراد). تحقیقات نشان داده است که دماهای بالا می‌تواند سلول‌های سرطانی را تخریب کرده و از بین ببرد و معمولاً حداقل آسیب را به بافت‌های سالم می‌رساند. هایپرترمیا می‌تواند با کشتن سلول‌های سرطانی و آسیب رساندن به پروتئین‌ها و ساختارهای میان سلولی، تومور را از بین ببرد. درمان به روش هایپرترمیا در حال مطالعه در کلینیک‌ها به صورت آزمایشی است (مطالعه روی افراد) و هنوز به صورت گسترده انجام نمی‌شود (۱،۲). ذرات نانو ساختار با خواص نوری قابل تغییر و اندازه‌های متفاوت، بیان‌کننده روش‌های جدیدی برای گرمادرمانی هستند که از آن‌ها می‌توان به استفاده از نانو لوله‌های طلا اشاره کرد که می‌تواند تابش‌های مادون قرمز را به گرما تبدیل کند و سلول‌های سرطانی را از بین ببرد (۳). سابقه مطالعات در زمینه استفاده از نانو ذرات مغناطیسی در درمان سلول‌های سرطانی به ۵۰ سال قبل بر می‌گردد. هر چند در سال‌های اخیر آزمایش‌ها و بررسی‌های متعدد، کاربرد بالینی گرمادرمانی با استفاده از مواد نانومغناطیسی را تایید کرده‌اند؛ اما عملی شدن این روش به‌دماهای آزاد شده از چرخش نانو ذرات در یک میدان مغناطیسی با فرکانس ۵۰-۵۰۰ کیلوهرتز بستگی دارد. با وجود این، فاکتورهای مغناطیسی موثر بر کارایی روش گرمادرمانی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است (۴). با وجود مطالعات گسترده در زمینه گرمادرمانی، اختلاف‌ها و تناقضاتی در بین مطالعات از نظر میزان درجه حرارت، مدت زمان لازم حرارت‌دهی، تعداد دفعات حرارت‌دهی در این روش وجود دارد و پروتکل واحدی در این زمینه موجود نیست که این امر باعث بروز مشکلاتی در مورد ارزیابی و مقایسه روش‌های مختلف گرمادرمانی شده است (۵). نانو ساختارهای مغناطیسی که برای گرمادرمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توانند فرومغناطیس یا فری‌مغناطیس باشند که بدون حضور میدان هم از خود خاصیت مغناطیسی نشان می‌دهند و ذرات

است، بینش جدیدی درباره سازوکار هایپرترمیا و درمان سرطانی ایجاد کرده است (۱۰). تصور می‌شود که هایپرترمیا، حساسیت تومور را به درمان‌های دیگر از طریق عوامل ریز محیطی، نظیر PH تحت تاثیر قرار می‌دهد. یک فرضیه این است که هیپوکسی که به دنبال افزایش PH ناحیه‌ای از بدن که دچار تومور شده است ایجاد می‌شود، نواحی توموری مقاوم را زودتر در معرض حذف قرار می‌دهد. علت آن حساسیت بالای این نواحی نسبت به هیپوکسی است (۱). در مطالعه دیوی و همکاران (۱۱) گزارش شد که استفاده از گرمادرمانی دو مزیت اصلی در درمان سرطان دارد. نخست اینکه در چرخه سلولی معمولاً فاز S نسبت به تشعشع مقاومت نشان می‌دهد. اما این فاز نسبت به گرما بیشترین آسیب‌پذیری را دارد. بنابراین، روش ترکیبی اشعه‌درمانی با گرمادرمانی نتیجه موثرتری دارد. مزیت دیگر این است که وجود گرمادرمانی برای کشتن سلول سرطانی که با روش اشعه درمانی دچار هیپوکسی شده است، الزامی است. اما به‌کارگیری این روش‌ها به صورت بالینی دارای مشکلاتی است؛ از جمله این‌که بهترین دما و زمان برای به‌کارگیری این روش ترکیبی باید تعیین شود و مسئله بعدی در گرمادرمانی موضعی، آسیب دیدگی بافت‌های مجاور است که همواره باید مورد توجه قرار گیرد. مطالعات بسیاری در حوزه مدل‌سازی گرمادرمانی بافت‌های سرطانی از دیدگاه انتقال حرارت انجام گرفته است. در عمده مطالعات گذشته، فرض می‌شد توزیع نانو ذرات داخل تومور یکنواخت است. عطار و همکارانش در سال ۲۰۱۴ (۱۲) در ارتباط با بررسی توزیع دمای بافت سرطانی تحت درمان با سیال مغناطیسی گزارش دادند که با فرض یک توزیع غیر یکنواخت از نانوذرات داخل تومور، پروفیل دمای بافت قابل بررسی است. همچنین اثر گرمایی سیال مغناطیسی در بافت کبد یک خوک به‌صورت تجربی بررسی شد. در آن مطالعه، معادله انتقال حرارت زیستی پنس برای یک هندسه با توزیع غیرهمگون نانوذرات داخل بافت سرطانی که در معرض یک میدان مغناطیسی AC قرار دارد، حل شد. نتایج به‌وضوح، اهمیت توزیع نانوذرات در بافت را نشان داد. حتی کمی تمایل تمرکز توزیع نانوذرات از بافت

سرطانی به سمت بافت سالم، می‌تواند احتمال آسیب به بافت سالم را به‌صورت چشمگیری افزایش دهد (۱۲). یکی دیگر از روش‌های هایپرترمیا که مدل‌سازی می‌تواند به‌بهبود آن کمک کند، روش RFA Radiofrequency Ablation است. در سال ۲۰۱۲، لیو و همکارانش روند RFA در قلب را مدل‌سازی کردند و برای این کار از معادله انتقال حرارت زیستی هایپربولیک استفاده شد که رفتار موج حرارتی را به کمیّت تبدیل می‌کند و نتایج به‌دست آمده با نتایج حاصل از حل مساله با معادله انتقال حرارت زیستی مرسوم پنس مقایسه شد. در این تحقیق، یک مدل پیچیده برای در نظر گرفتن فیزیک مساله و هندسه محیط قلبی ساخته شد. برای تحلیل با هر دو معادله هایپربولیک و پنس از روش اجزای محدود استفاده شده است. ضرایب انتقال حرارت و ولتاژهای متفاوتی اعمال شده‌اند تا شرایط متفاوت را شبیه‌سازی کنند. میزان آسیب، دمای بیشینه و دمای یک ناحیه به‌خصوص به عنوان معیارهایی برای ارزیابی نتایج شبیه‌سازی در نظر گرفته شدند. مطالعات نشان داد که در حین درمان، میزان آسیب در برخی زمان‌ها می‌تواند به ۲۰٪ برسد. میزان تفاوت، قابل توجه و غیر قابل چشم‌پوشی است. از مشاهدات این بررسی می‌توان به تفاوت در دمای بیشینه و ناحیه آسیب به‌میزان چشم‌گیر اشاره کرد و این‌که نمی‌توان در بازه معین ۱۲۰ ثانیه، از آن صرف‌نظر کرد. با در نظر گرفتن ویژگی‌های پیچیده‌تر نظیر مشخصات ماده متغیر با دما و زمان آسودگی متفاوت، این مقایسه باید مجدداً انجام شود (۱۳). نوع دیگری از روش‌های گرمادرمانی که برای آن مدل‌سازی صورت گرفته است، لیزر درمانی است. لیزر درمانی می‌تواند به‌تنهایی و یا با فرستادن نانولوله‌ها یا نانوذراتی به درون تومور برای تشدید تاثیر لیزر انجام شود که برای هر دو حالت مدل‌سازی‌هایی صورت گرفته است. در سال ۲۰۰۵، هی و همکارانش (۱۴) روی مدل‌سازی لیزر درمانی با لحاظ کردن تغییر نرخ جریان خون و توزیع فشار جزئی اکسیژن (PO_2) کار کردند. هدف مطالعه آن‌ها، بررسی تغییر نرخ جریان خون و توزیع فشار جزئی اکسیژن در تومورهای انسانی توسط حل همزمان دو مدل عددی حین لیزر درمانی است. یک مدل حرارتی دو بعدی

بزرگتر مناسب‌تر است. در سال ۲۰۱۶، هاتمی و همکاران (۱۷) در پژوهشی نانوذرات گرافن کبالت را برای هایپرترمیا و تشخیص با MRI به‌کار بردند. در این پژوهش، کامپوزیت‌ها به‌روش شیمیایی سنتز شدند. گرافن اکساید به‌عنوان ماده پایه در نظر گرفته شد و نانوذرات کبالت با اندازه ۱۵ نانومتر روی صفحات گرافن نشاندند و مشاهده شد که تمرکز کبالت در نانوکامپوزیت در حدود ۸۰ درصد است. همچنین، سمیت نانوکامپوزیت گرافن/کبالت بررسی شد. در سال ۲۰۱۶، پارسه (۱۸) در پژوهشی نانوذرات کبالت فریت را سنتز و تاثیر آن‌ها بر سلول‌های سرطانی در گرمادرمانی را بررسی کرد. در این پژوهش که در محیط آزمایشگاهی خارج از بدن صورت گرفته است، نانوذرات در محیط سلولی کشت داده شده تزریق شد و تحت گرمادرمانی قرار گرفت. همچنین گرمادرمانی بدون حضور سلول نیز انجام شد. در پژوهش پیش‌رو با کمک داده‌های تجربی حاصل از آزمایشات خارج از بدن موجود زنده و وارد کردن داده‌ها به‌عنوان ورودی مدل‌سازی، شرایط برای حالت داخل بدن موجود زنده پیش‌بینی می‌شود و به‌کمک روابط انتقال حرارت حاکم بر بافت‌ها و ابزارهای اجزای محدود بر اساس خروجی که از جنس کانتورهای توزیع دماست، برای نحوه درمان تصمیم گرفته می‌شود و می‌توان درمان را بهبود بخشید. آنچه به‌طور اساسی این پژوهش را متمایز می‌نماید، استفاده از داده‌های حاصل از آزمایشات تجربی به‌عنوان ورودی مدل‌سازی است که می‌تواند تا حد خوبی دقت را برای پیش‌بینی آنچه در واقعیت رخ می‌دهد، بالا ببرد و نتایج بهتری ارائه کند. مدل‌سازی ارائه شده به صورت متقارن محوری (Axisymmetric) انجام می‌شود که با در نظر گرفتن حالتی متقارن قابل تعمیم به شرایط سه‌بعدی، می‌تواند بهتر از نتایج مدل‌سازی دو بعدی باشد. از دیگر ویژگی‌های نوآورانه این تحقیق می‌توان به در نظر گرفتن خواص لایه‌های مختلف پوست برای سنجیدن دمای پوست و سوختگی آن با توجه به حساسیت بیشتر پوست نسبت به بافت سالم مجاور آن اشاره کرد. همچنین تاثیر محل، تعداد و دمای تزریق جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرند.

اجزای محدود از سینه یک انسان با تومور داخل آن، تهیه شد. گردش خون داخل سینه توسط یک معادله یک‌بعدی غیرخطی جریان سیال جهنده مدل‌سازی شد. توزیع PO_2 داخل مویرگ‌ها، رگ‌های تومور و بافت اطراف توسط مدل آنالیز کروگ فراهم شد. در نهایت، تغییرات دمای متوسط یک تومور، جریان خون و PO_2 در طی گرم کردن با لیزر توسط حل همزمان مدل‌های گردش خون، اجزای محدود حرارتی و انتقال اکسیژن محاسبه شد. روسی و همکارانش (۱۵) در سال ۲۰۱۲ لیزر درمانی را با به‌کارگیری نانولوله‌ها به‌کمک نرم افزار کامسول مدل‌سازی کردند. درمان فوتوترمال با نانومیله‌های طلا (GNRs) روش جدید از درمان‌های بسیار کم‌تهاجمی برای بافت‌های سرطانی است. برای طراحی تنظیمات و شرایط مناسب، مهم است که اثرات حرارتی به‌وجود آمده اطراف ذرات نانو (در مدل با ابعاد نانو) بررسی شود. در این مطالعه، این بررسی برای همسایگی و داخل بافت سرطانی (در مدل با ابعاد میکرو) انجام شد. یک مدل دو بعدی وابسته به دما از این فعل و انفعال نوری طراحی شد. از سطح مقطعی از نانولوله‌های طلا که جاذب تلقی می‌شود، برای محاسبه جذب نوری نانولوله طلا استفاده شد. در ادامه، معادله انتقال حرارت زیستی برای توصیف اثر فوتوترمال میان نانولوله‌های طلا و محیط اعمال شد. نتایج پس از پردازش می‌تواند برای محاسبه بازه دمای امن و محتمل و طول درمان برای تخریب تمام تومور کمک کند. در سال ۲۰۱۵، آزادی و نبئی (۱۶) با شبیه‌سازی عددی دو روش درمان حرارتی فیبروآنومای پستان، مدل‌هایی از درمان حرارتی با لیزر و همچنین حذف بافت با امواج رادیوفرکانسی را ارزیابی کردند. در این پژوهش، تحلیل حرارتی و حل معادله انتقال حرارت زیستی پنس با استفاده از روش اجزای محدود انجام شد. حجم بافت آسیب دیده در سه حد دمایی ۴۳، ۴۷ و ۵۰ درجه سانتی‌گراد به‌دست آمد. نتایج نشان داد که بیشینه دمای بافت در استفاده از تابش لیزر بیشتر از بیشینه دما در استفاده از امواج رادیوفرکانسی است. با این وجود، بیشتر بودن حجم بافت آسیب دیده در روش رادیوفرکانسی در مقایسه با درمان با لیزر نشان می‌دهد که این روش برای تومورهایی با اندازه

روش بررسی

از آنجا که هزینه آزمایش‌ها در شرایط داخل بدن موجود زنده بالاست، معمول است که پیش از انجام آزمایش و برای کاهش هزینه‌ها، مدل‌سازی انجام شود. در این راستا، در این پژوهش از روش‌های محاسباتی استفاده شده است. برای نزدیک شدن نتایج مدل‌سازی به آنچه در واقعیت رخ می‌دهد، از نتایج آزمایشات خارج از بدن موجود زنده یعنی نمودار افزایش دمای نانوذرات بر حسب زمان برای غلظت‌های مختلف محلول تزریق شده، به عنوان ورودی نرم‌افزار استفاده شده است. به این شکل می‌توان پیش‌بینی خوبی از روند درمان در شرایط داخل بدن موجود زنده داشت. در این تحقیق، از هیچ سلول انسانی یا حیوانی استفاده نشده و پژوهش کاملاً به صورت شبیه‌سازی در محیط کامپیوتری انجام شده است.

۱-۲- رابطه انتقال حرارت حاکم بر بافت‌ها

ایجاد گرما به کمک نانوذرات مغناطیسی یک روش گرما افزایی است که طی آن، به وسیله میدان مغناطیسی، گرمای کافی به نانوذرات و در نتیجه به تومور می‌دهند و مدتی در این دما می‌ماند تا از بین برود. نگرش مهندسی کمک بسیاری به سایر علوم کرده است. در این حوزه نیز می‌توان با نگرش مهندسی بر پدیده انتقال حرارت بافت‌ها، محاسبات نسبتاً دقیقی از روند افزایش دما و در نتیجه از بین رفتن بافت تومور داشت. این محاسبات می‌تواند کمک زیادی به مؤثر واقع شدن درمان کند. برای این کار، ابتدا باید روابط انتقال حرارت حاکم بر بافت‌ها را استخراج نمود. رابطه (۱) نشان دهنده رابطه پنس برای بافت‌ها است (۱۳):

$$\delta_{ts} \rho C \frac{\partial T}{\partial t} + \nabla \cdot (-\vec{k} \nabla T) = \rho_b C_b \omega_b (T_b - T) + Q_{met} + Q_{ext} \quad (1)$$

که در آن δ_{ts} ثابت زمانی، ρ چگالی بافت، C ظرفیت حرارتی بافت، T دما، k تانسور هدایت دمایی بافت، ρ_b چگالی خون، C_b ظرفیت حرارتی خون، T_b دمای خون، ω_b نرخ جریان خون، Q_{met} منبع گرمایی متابولیک و Q_{ext} منبع گرمایی محیط خارج می‌باشد. میزان گرمای جذب شده بافت‌های مختلف بر اساس ضریب جذب آن‌ها متفاوت است. بررسی‌ها نشان می‌دهد ضریب جذب گرمای تومور ۴۰ برابر

ضریب جذب گرمای بافت سالم است. این میزان را می‌توان با تزریق مواد شیمیایی به تومور افزایش داد (۱۹).

۲-۲- مراحل حل مساله

۲-۲-۱- تعیین هندسه

ابتدا باید فرضیاتی برای تعیین هندسه صورت گیرد. با توجه به کاربرد محدودیت‌های دسترسی به تومور برای تزریق نانوذرات و استفاده راحت‌تر برای درمان تومورهای کم‌عمق، فرض می‌کنیم توموری کروی شکل به قطر ۵ میلی‌متر است که مرکز آن ۵ میلی‌متر زیر سطح پوست قرار دارد و درون یک المان حجمی استوانه‌ای نماینده شامل پوست و بافت سالم مجاور آن می‌باشد. قطر این استوانه ۲۰ میلی‌متر و همین‌طور ارتفاع آن هم ۱۲ میلی‌متر است که از ۱ میلی‌متر درم، ۱ میلی‌متر اپیدرم، ۴ میلی‌متر هیپودرم و ۶ میلی‌متر بافت مجاور پوست تشکیل شده است. ضخامت لایه پوست مجموعاً ۶ میلی‌متر است. تصویری از هندسه به کار رفته برای مدل‌سازی در این پژوهش در شکل ۱ آمده است. دایره تو خالی که در شکل مشاهده می‌شود، همان محل تزریق محلول حاوی نانوذرات است. قطر آن ۱ میلی‌متر در نظر گرفته شده که در صورت نیاز می‌توان آن را تغییر داد. هم‌چنین هندسه‌هایی با فرض تزریق در خارج از مرکز تومور در شکل ۲ مشاهده می‌شود و هم‌چنین تزریق در چند محل با حجم محلول کمتر نیز در شکل ۳ آمده است.

۲-۲-۲- یافتن خواص بافت‌ها و به‌کارگیری آن‌ها

در این مرحله از مراجع معتبر که شامل خواص مکانیکی مواد هستند، می‌توان خواص لایه‌های مختلف بافت پوست یعنی درم و اپیدرم و هیپودرم، بافت مجاور سالم اطراف تومور و بافت تومور را پیدا کرد (۲۰). این خواص مطابق جدول ۱ فرض شد.

۲-۲-۳- روش حل عددی

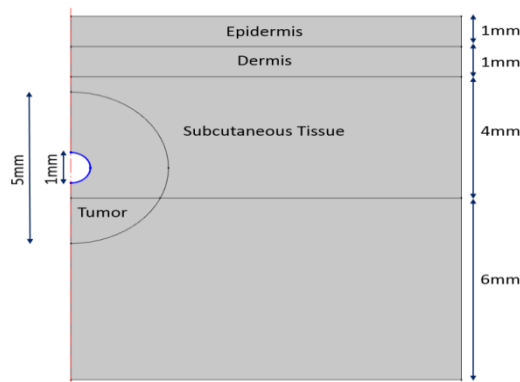
برای حل این مسئله، روش اجزای محدود در نظر گرفته شد. با توجه به نیاز به توزیع دما در هر لحظه از درمان، آنالیز گذرا تحلیل مناسبی به نظر می‌رسد. زیرا مسئله را وابسته به زمان حل می‌کند. برای انتخاب نرم‌افزار مناسب، روابط حاکم و نوع آنالیز اهمیت دارند. با توجه به معادلات زیست گرما Bioheat

سپس شرایط مرزی تعیین شد. برای این کار با استفاده از داده‌های حاصل از آزمایشات تجربی بر روی نانوذرات کبالت فریت پوشش داده شده با پلی‌اتیلن‌گلیکول برای کاهش چسبندگی که در پژوهش پارسه و همکاران آمده است، یک نمودار دما بر حسب زمان در هندسه محل تزریق وارد شد (۱۸). برای ساده‌سازی محاسبات، توسط نرم‌افزار متلب یک نمودار چندجمله‌ای درجه دوم بر داده‌های موجود گذرانده شد که در شکل ۷ مشاهده می‌شود. این نمودارها مربوط به سه غلظت ۰/۰۰۵ و ۰/۰۱ و ۰/۰۲۵ گرم بر میلی‌لیتر می‌باشد و هر سه مربوط به فرکانس ۳۵۰ کیلوهرتز هستند که در بازه‌ی فرکانسی میدان مغناطیسی آزمایش‌های گزارش شده است (۴). مساله برای مدت زمان ۶۰۰ ثانیه حل شد تا دمای تومور در اطراف محل تزریق، به‌میزان لازم برای از بین رفتن سلول‌ها برسد.

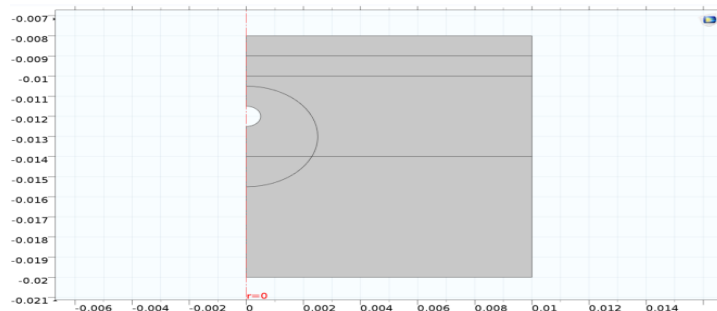
ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه تهران تایید شده است.

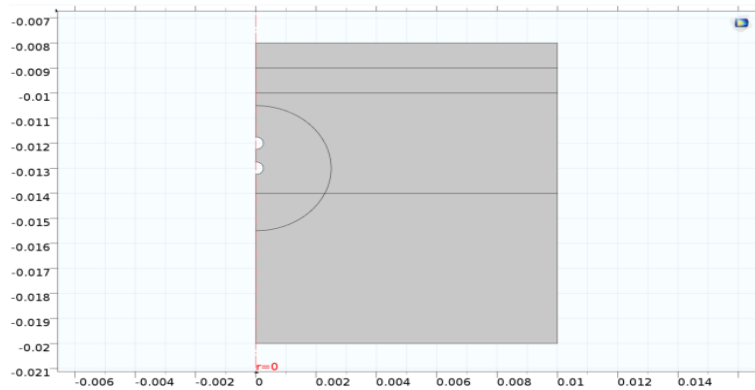
حاکم بر این مساله، مناسب‌ترین نرم‌افزار برای حل، نرم‌افزار کامسول شناخته شد. دلیل این امر توانایی‌های بالای این نرم‌افزار برای در نظر گرفتن فیزیک‌های گوناگون حاکم بر مسئله است. برای هندسه نیز یک المان حجمی نشانگر RVE (Representative Volume Element) انتخاب شده که درون آن لایه‌هایی از پوست و قسمتی از بافت زیر پوست شامل تومور قرار دارند. برای پیدا کردن شبکه مناسب هندسه مذکور، آنالیز استقلال حل از شبکه محاسباتی صورت گرفته تا جواب‌های مساله، مستقل از اندازه شبکه حل شود. درنهایت، کوچک‌ترین اندازه شبکه که استقلال از شبکه در آن برقرار باشد، برای حل انتخاب شد. دلیل این امر، حل کردن مساله با پایین‌ترین هزینه محاسباتی ممکن است. در شکل‌های ۴، ۵ و ۶، سه شبکه بررسی شده با اندازه‌های مختلف و نمودار توزیع دمای حاصل از حل با هر کدام را مشاهده می‌کنیم. لازم به ذکر است که المان‌های استفاده شده از نوع مثلثی متقارن محوری هستند.



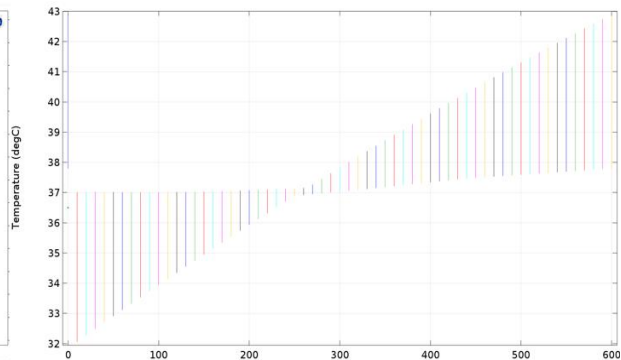
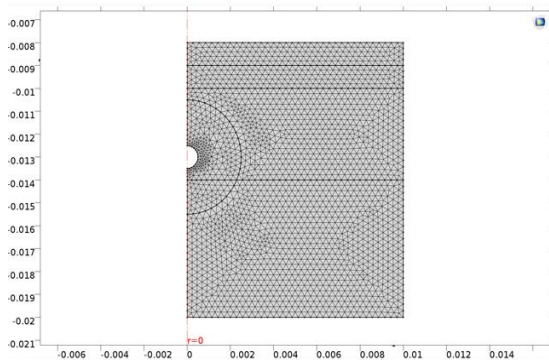
شکل ۱: هندسه در نظر گرفته شده برای مدل‌سازی. اپیدرم و درم به ضخامت ۱ میلی‌متر، هیپودرم به ضخامت ۴ میلی‌متر، بافت مجاور پوست به ضخامت ۶ میلی‌متر و بافت تومور به قطر ۵ میلی‌متر در شکل مشخص است.



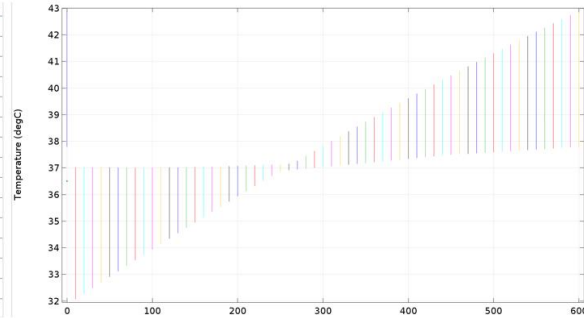
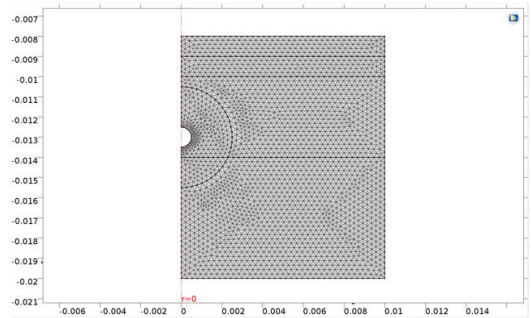
شکل ۲: هندسه تغییر یافته با محل تزریق با فاصله از مرکز تومور.



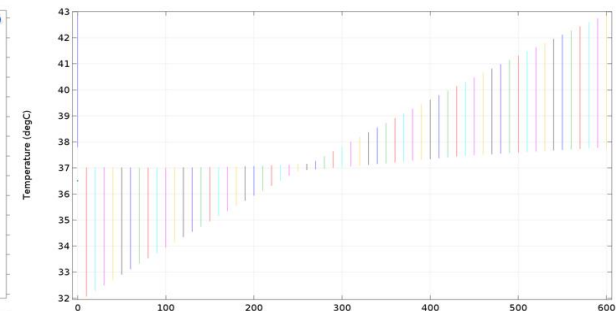
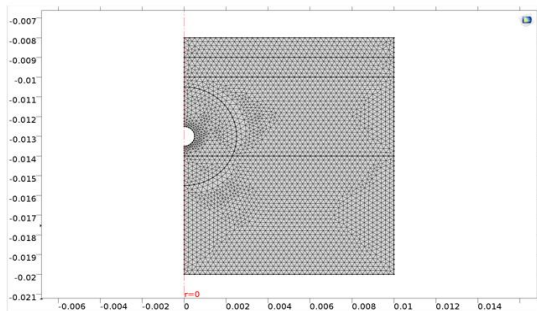
شکل ۳: هندسه تغییر یافته با دو محل تزریقی کوچک تر در مرکز تومور.



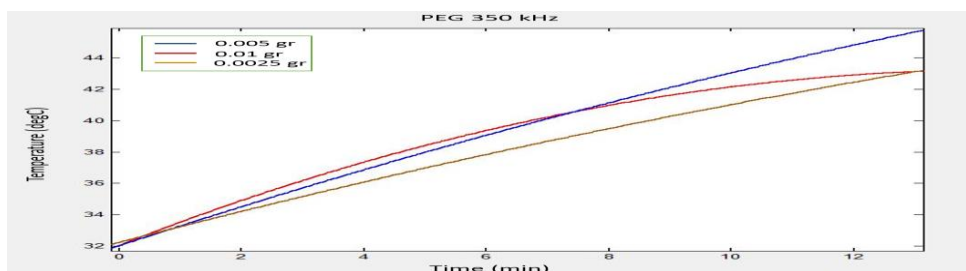
شکل ۴: نمودار توزیع دمای حاصل با زمان بر حسب ثانیه در هندسه مساله با تعداد ۴۱۳۸ المان.



شکل ۵: نمودار توزیع دمای حاصل با زمان بر حسب ثانیه در هندسه مساله با تعداد ۴۶۴۴ المان.



شکل ۶: نمودار توزیع دمای حاصل با زمان بر حسب ثانیه در هندسه مساله با تعداد ۵۲۲۲ المان.



شکل ۷: نمودار تقریب زده شده توسط نرم افزار متلب برای رابطه دما-زمان بر اساس داده های تجربی مربوط به فرکانس ۳۵۰ کیلوهرتز.

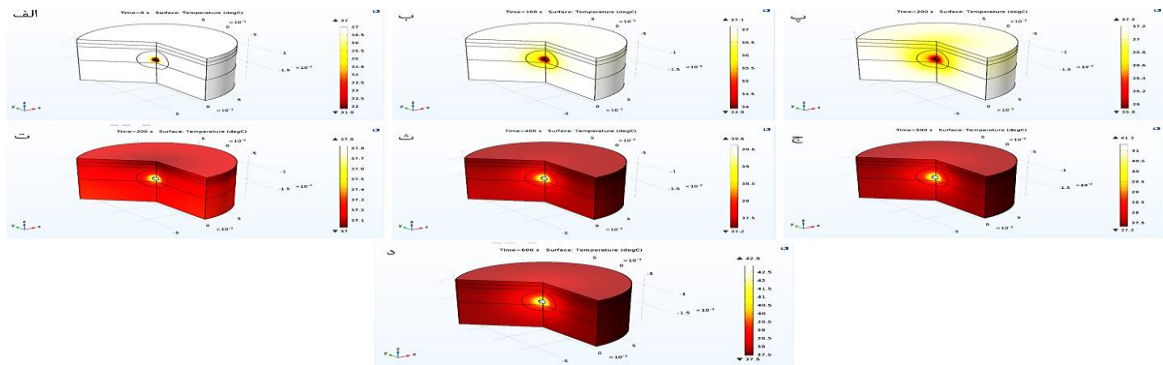
جدول ۱: خواص در نظر گرفته شده در مدل سازی (۲۰).

اسم	مقدار	توضیحات
rho_blood	$1000 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی خون
C_blood	$4200 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی خون
T_blood	37 [deg C]	دمای خون
k_dermis	$0.3 \text{ [W/(m}^{\circ}\text{K)]}$	ضریب هدایت گرمایی درم
rho_dermis	$1050 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی درم
C_dermis	$2846 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی درم
wb_dermis	$1/63e-3 \text{ [1/s]}$	نرخ جریان خون در درم
Q_met_dermis	$627/8 \text{ [W/m}^3\text{]}$	گرمای تولید شده در درم
k_epidermis	$0.21 \text{ [W/(m}^{\circ}\text{K)]}$	ضریب هدایت گرمایی اپیدرم
rho_epidermis	$1050 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی اپیدرم
C_epidermis	$3182 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی اپیدرم
wb_epidermis	0 [1/s]	نرخ جریان خون در اپیدرم
Q_met_epidermis	$0 \text{ [W/m}^3\text{]}$	گرمای تولید شده در اپیدرم
k_sub	$0.22 \text{ [W/(m}^{\circ}\text{K)]}$	ضریب هدایت گرمایی هیپودرم
rho_sub	$888 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی هیپودرم
C_sub	$2387 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی هیپودرم
wb_sub	$1e-3 \text{ [1/s]}$	نرخ جریان خون در هیپودرم
Q_met_sub	$3767 \text{ [W/m}^3\text{]}$	گرمای تولید شده در هیپودرم
k_tissue	$0.5 \text{ [W/(m}^{\circ}\text{K)]}$	ضریب هدایت گرمایی بافت
rho_tissue	$1050 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی بافت
C_tissue	$3600 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی بافت
wb_tissue	$6e-3 \text{ [1/s]}$	نرخ جریان خون در بافت
Q_met_tissue	$400 \text{ [W/m}^3\text{]}$	گرمای تولید شده در بافت
k_tumor	$0.2 \text{ [W/(m}^{\circ}\text{K)]}$	ضریب هدایت گرمایی تومور
rho_tumor	$1050 \text{ [kg/m}^3\text{]}$	چگالی تومور
C_tumor	$3600 \text{ [J/(kg}^{\circ}\text{K)]}$	ظرفیت حرارتی تومور
wb_tumor	$6e-3 \text{ [1/s]}$	نرخ جریان خون در تومور
T0	37 [deg C]	دمای اولیه
h_conv	$10 \text{ [W/(m}^2\text{K)]}$	ضریب انتقال حرارت پوست
T_inf	10 [deg C]	دمای مرز دامنه

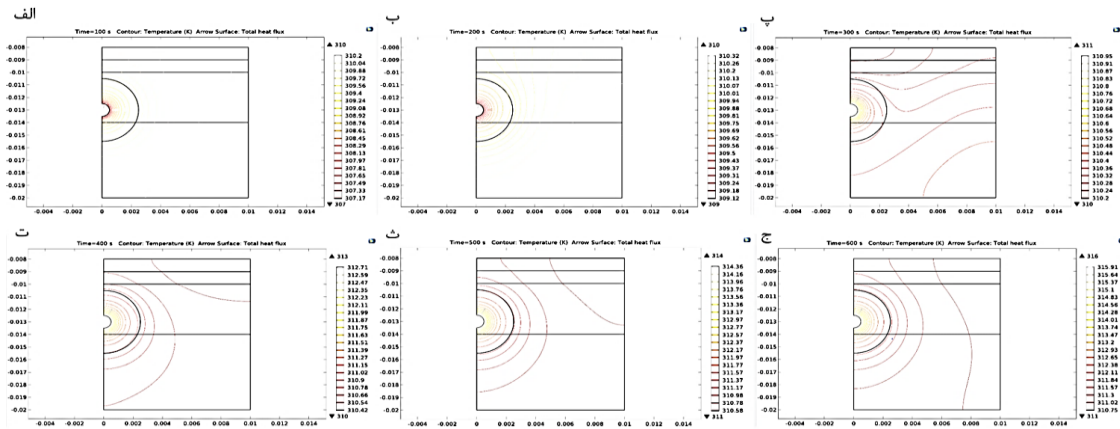
نتایج

در شکل ۸ و ۹ روند تغییرات دما مشاهده می‌شود. همان‌طور که مشخص است، ابتدا دمای محل تزریق ۳۲ درجه سانتی‌گراد یعنی تقریباً هم دما با اتاق و سردتر از بافت مجاورش با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد است. با توجه به زمان‌بر بودن گرم شدن محلول بر اثر میدان مغناطیسی، ابتدا گرما از بافت به محل تزریق جریان می‌یابد و پس از هم‌دما شدن بافت و محلول در حدود ۵ دقیقه بعد از تزریق و شروع گرمادرمانی، بافت بر اثر گرمادرمانی شروع به گرم شدن می‌کند تا به دمای بالاتر از ۴۲ رسیده و بافت سرطانی از بین برود. طبیعی است احتمال آسیب جزئی به بافت مجاور تومور وجود دارد که باید آن را به حداقل رساند. در شکل ۱۰ نمودارهای دما در طول خط برش نشان داده شده برای زمان‌های مختلف مشاهده می‌شود. این نمودارها نشان‌دهنده روند تغییرات دما از زمان تزریق تا پایان ۱۰ دقیقه یا ۶۰۰ ثانیه است و نشان می‌دهند که چگونه ابتدا بافت مجاور تزریق سرد شده، سرما در آن گسترش یافته و سپس گرم شده است. در شکل ۱۱ نمودار دما بر حسب زمان در تمام طول خط برش مشاهده می‌شود. روند تغییرات با توجه به رابطه فرض شده برای نحوه افزایش دمای محلول با زمان بر اساس آزمایشات تجربی، نتیجه معقولی به‌نظر می‌رسد. در ادامه با تغییر کمی در هندسه، محل تزریق خارج از مرکز تومور قرار داده شد و محاسبات تکرار شد. در شکل ۲ هندسه تغییر یافته قابل مشاهده است. همین‌طور در شکل ۱۲ کانتور تغییرات دما در زمان ۶۰۰ ثانیه قابل مشاهده است که توزیع آن در سطح تومور نامتقارن است و دمای رسیده به بافت سالم بیشتر از حالت قبل است. شکل ۱۳ نشان‌دهنده نمودارهای دما در طول خط برش مشخص شده در تصویر ۱۳- الف در زمان‌های مختلف می‌باشد. همان‌طور که در نمودارها مشخص است، در این حالت عدم تقارن توزیع دما در تومور را

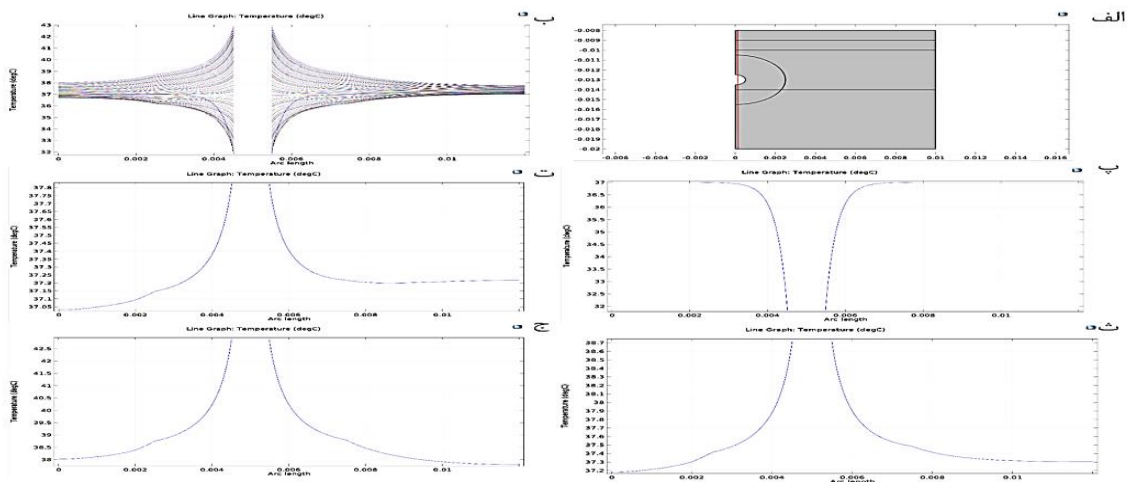
داریم که احتمال سوختگی بافت مجاور و پوست را بیشتر می‌کند. در شکل ۱۴ نمودار دما بر حسب زمان در طول خط برش مشاهده می‌شود که همان روند را حفظ کرده است. در ادامه این محاسبات، مدل‌سازی برای دو تزریق که هر کدام قطری معادل نصف قطر تزریق قبلی یعنی ۰/۵ میلی‌متر داشتند، انجام شد. این دو تزریق داخل تومور و با فاصله از هم انجام شدند. موقعیت هندسی این دو تزریق در شکل ۳ مشاهده می‌شود. در شکل ۱۵ کانتورهای دوبعدی توزیع دما در زمان‌های متفاوت و هم‌چنین در شکل ۱۶ نمودارهای دما در طول خط برش نشان داده شده در زمان‌های مختلف مشاهده می‌شود. این کانتورها و نمودارها تایید می‌کنند که با ایجاد دو تزریق، بخش بیشتری از فضای تومور به دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد و بالاتر برای از بین رفتن تومور می‌رسد و موثرتر است. در ادامه، هندسه اولیه (شکل ۱) با شرایطی حل شد که دمای محلول تزریق شده هم دما با بافت باشد. به این معنی که پیش از تزریق تا رسیدن به دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بافت گرم شود و سپس تزریق انجام شده و گرمادرمانی آغاز شود. یعنی آنچه در مدل‌سازی تغییر می‌کند، شرایط مرزی مساله است. شکل ۱۷ نشان‌دهنده کانتورهای نحوه توزیع دما در زمان‌های مختلف است. هم‌چنین، شکل ۱۸ دما در زمان‌های مختلف در طول خط برش و شکل ۱۹ نمودارهای دما بر حسب زمان را نشان می‌دهد. آنچه توسط نمودارها تایید می‌شود، زمان کمتر مورد نیاز در این حالت نسبت به زمانی است که محلول با دمای ۳۲ درجه سانتی‌گراد تزریق می‌شود. دمای لازم بر خلاف حالت قبلی که ۶۰۰ ثانیه بود، به مقداری نزدیک به ۳۰۰ ثانیه یعنی نصف زمان قبلی رسید که نکته جالب توجهی است و می‌تواند در صورت صلاحدید پزشکان در درمان به‌کار گرفته شود.



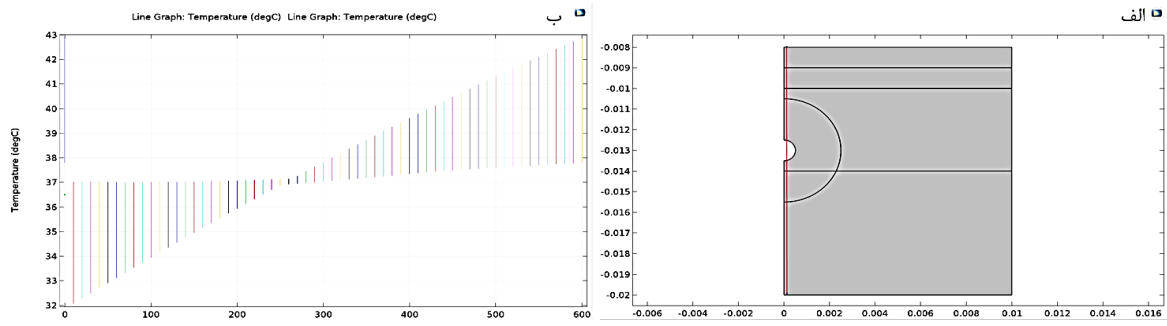
شکل ۸: کانتور سه بعدی تغییرات دما (الف) $t=0s$ ؛ (ب) $t=100s$ ؛ (پ) $t=200s$ ؛ (ت) $t=300s$ ؛ (ث) $t=400s$ ؛ (ج) $t=500s$ ؛ (د) $t=600s$.



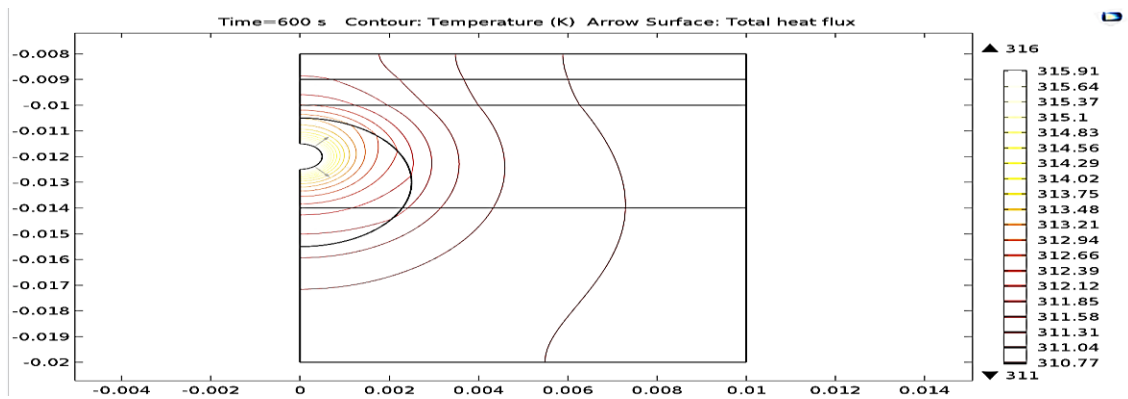
شکل ۹: کانتور دو بعدی تغییرات دما (الف) $t=100s$ ؛ (ب) $t=200s$ ؛ (پ) $t=300s$ ؛ (ت) $t=400s$ ؛ (ث) $t=500s$ ؛ (ج) $t=600s$.



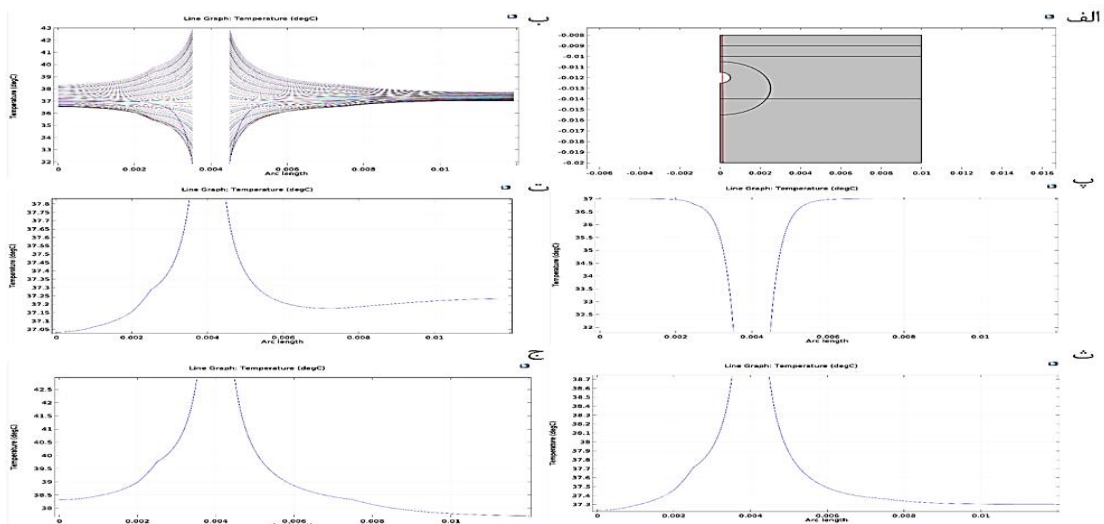
شکل ۱۰: (الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ (ب) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در تمام زمان ها؛ (پ) زمان $t=0s$ ؛ (ت) زمان $t=300s$ ؛ (ث) زمان $t=350s$ ؛ (ج) زمان $t=600s$.



شکل ۱۱: الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما-زمان در طول خط برش.

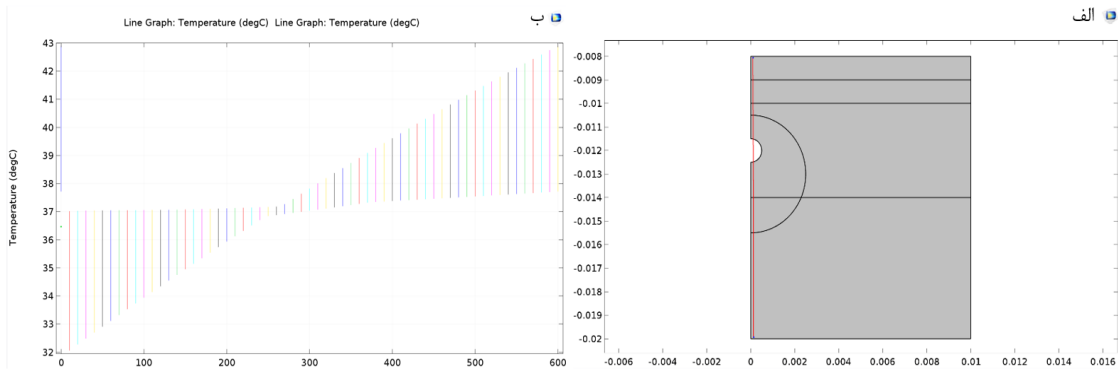


شکل ۱۲: کانتور دو بعدی تغییرات دما در $t=600s$ برای شرایط انجام تزریق با فاصله از مرکز تومور. واحد دما کلوین است.

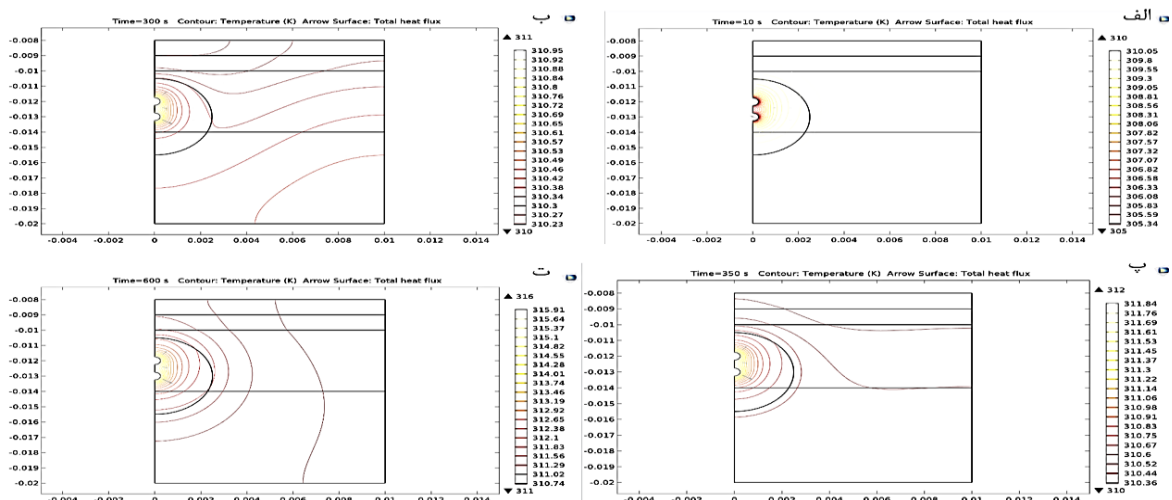


شکل ۱۳: الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در تمام زمان ها؛

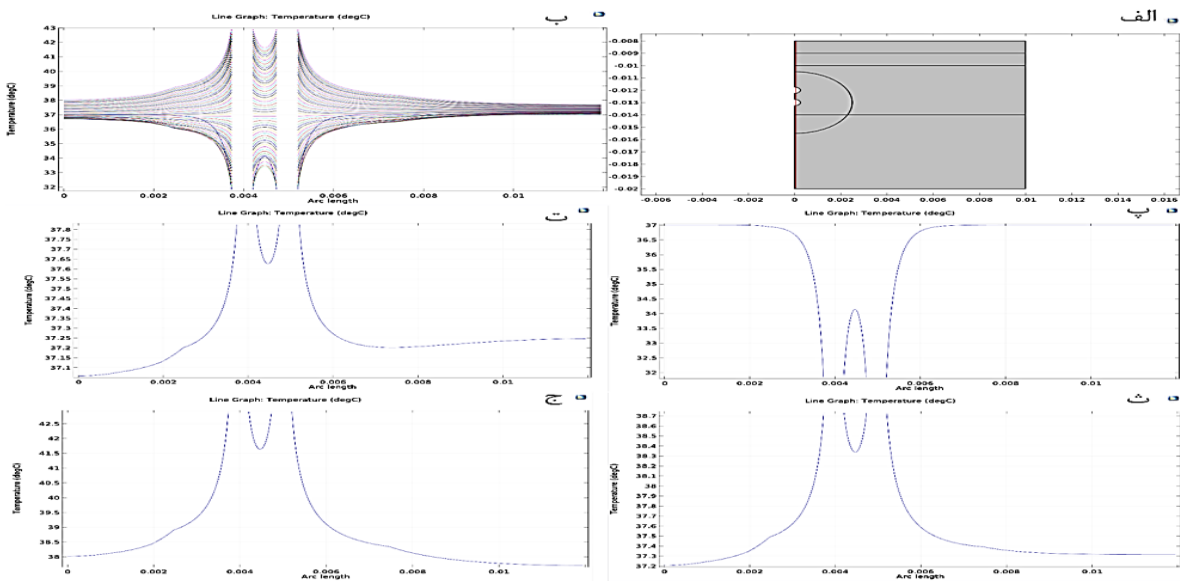
پ) $t=0s$ ؛ ت) زمان $t=300s$ ؛ ث) زمان $t=350s$ ؛ ج) زمان $t=600s$



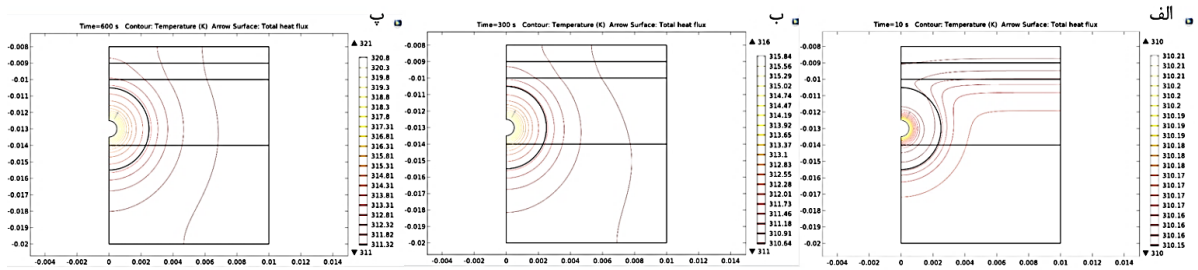
شکل ۱۴: الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما-زمان در طول خط برش.



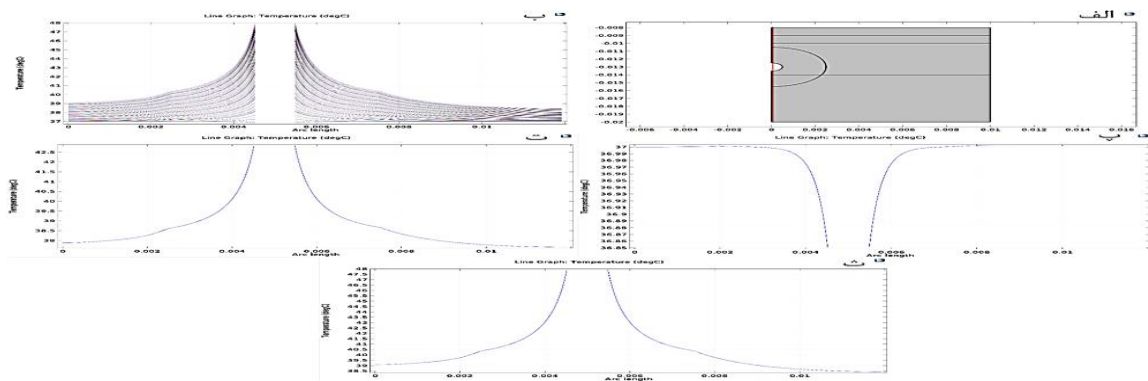
شکل ۱۵: کانتور دو بعدی تغییرات دما، الف) $t=10s$ ؛ ب) $t=300s$ ؛ پ) $t=350s$ ؛ ت) $t=600s$. واحد دما کلوین است.



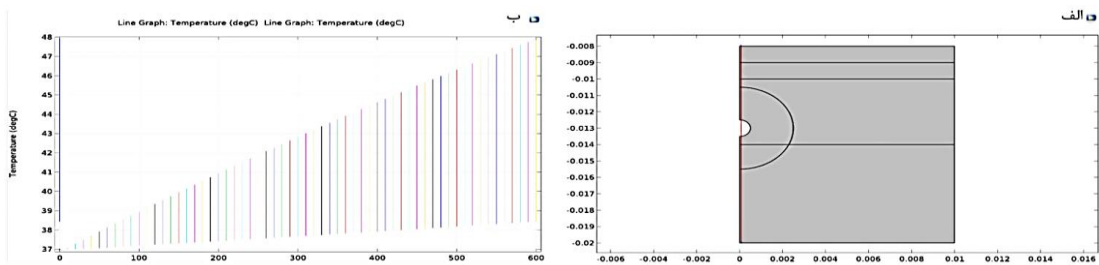
شکل ۱۶: الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما در طول خط برش در تمام زمان ها؛ پ) زمان $t=0s$ ؛ ت) زمان $t=300s$ ؛ ث) زمان $t=350s$ ؛ ج) زمان $t=600s$.



شکل ۱۷: کانتور دو بعدی تغییرات دما، الف) $t=10s$ ؛ ب) $t=300s$ ؛ پ) $t=600s$. واحد دما کلون است.



شکل ۱۸: الف) خط برشی که دما در آن ثابت می شود (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در تمام زمان ها؛ پ) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در زمان $t=0s$ ؛ ت) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در زمان $t=300s$ ؛ ث) نمودار دما در طول خط برش نشان داده شده در زمان $t=600s$.



شکل ۱۹: الف) خط برشی که دما روی آن به دست می آید (شامل محل تزریق و تومور)؛ ب) نمودار دما ($^{\circ}C$ -زمان (s)) در طول خط برش.

در این دما نگه داشت تا بافت تومور کاملاً از بین برود. باید توجه داشت دمای بافت های مجاور به حدی بالا نرود که موجب آسیب دیدگی آن ها شود (۱۹). بررسی های صورت گرفته نشان می دهد که نرخ جریان عبوری خون در بافت نیز بر روند گرما افزایشی مؤثر است. این تاثیر تا حدودی در معادله پنس مشهود است. دلیل این امر آن است که هر چه جریان خون بیشتر باشد، نرخ انتقال انرژی به خارج از بافت بیشتر است و این درمان را مشکل می کند. تحقیقات نشان داده است که روند

بحث

بررسی ها نشان می دهند که بافت های زنده افزایش دما تا حدود ۴۰ درجه سانتی گراد را تحمل می کنند. با افزایش دمای بافت از ۴۳ درجه سانتی گراد به بالا، زوال بافت به تدریج آغاز می شود. در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد، شرایط برای از بین رفتن کامل بافت مهیا می شود. در این روش می توان دمای تومور را به ۵۰ درجه سانتی گراد رساند و مدت زمان مشخصی

رادیویی بررسی شد. از آنجا که نقطه شروع گرمادرمانی در پژوهش گاس و همکاران ۳۷ درجه سانتی‌گراد است، باید آن را با نمودار دما بر حسب زمان شکل ۱۸ قسمت ب مقایسه کرد و چون از نانوذرات استفاده نکرده‌اند، دما با شیب کمتری افزایش می‌یابد. در مقایسه، تا زمان ۶۰۰ ثانیه روند تغییر دما در نقطه O یا مرکز تومور با تقریب خوبی مشابه با نتایج این پژوهش است. هم‌چنین می‌توان این مدل‌سازی را با داده‌های مربوط به سایر نانوذرات نیز تکرار کرد و با داده‌های تجربی مقایسه نمود. لازم به ذکر است که نتایج گرمادرمانی با هر نوعی از نانوذرات نسبت به نانوذرات دیگر و هم‌چنین با فرکانس‌ها و غلظت‌های مختلف، متفاوت است. این به‌این معنی است که آنچه قابل مقایسه است، تنها روند رشد دما نسبت به زمان است و شیب و میزان افزایش آن بسته به شرایط می‌تواند متفاوت باشد.

نتیجه‌گیری

این پژوهش برای کمک در پیش‌بینی و بهبود عملکرد درمان سرطان در شرایط داخل بدن موجود زنده انجام شده است. در این راستا، مدلی از بافت شامل تومور و در جوار پوست ایجاد شد و برای آن معادله انتقال حرارت بافت‌های زنده یا همان معادله پنس حل شده است. برای نزدیک شدن نتایج به آنچه در واقعیت رخ می‌دهد، به‌عنوان شرایط مرزی از نمودار دما-زمان موجود برای محلول حاوی نانوذرات کبالت فریت استفاده شد و البته برای ساده سازی نمودار چند جمله‌ای درجه دو بر آن گذراندیم (۱۸). معمولاً، محلول در زمان تزریق دمایی در حدود دمای اتاق یعنی ۳۲ درجه سانتی‌گراد دارد. نتایج این مدل‌سازی نشان داد تزریق در مرکز تومور به‌دلیل توزیع یکنواخت دما می‌تواند درمان موثرتری را نتیجه دهد و آسیب کمتری به بافت سالم و پوست برساند. هم‌چنین در صورتی که تزریق یکجا انجام نشده باشد و در چند محل مختلف داخل تومور انجام شود، دمای حجم بیشتری از تومور به ۴۲ و بالاتر می‌رسد و درمان بهتری خواهیم داشت. هم‌این‌طور، در صورت صلاح‌دید پزشک، اگر دمای محلول پیش از تزریق به دمای بدن برسد، درمان با سرعت بیشتری انجام

تغییرات نرخ جریان خون در حین گرما افزایشی ثابت نیست. به این معنی که تا دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد رگ‌ها افزایش قطر پیدا می‌کنند و جریان خون بیشتر می‌شود ولی از دمای ۴۳ درجه سانتی‌گراد به بعد با ماندن بافت در این دما، رگ‌ها شروع به منقبض شدن می‌کنند و جریان خون روند کاهش پیدا می‌کند و این امر خود یاری‌کننده درمان است (۲۱). هم‌چنین، برخی بررسی‌ها نشان می‌دهند که رگ‌های درون بافت سرطانی با رگ‌های بافت معمولی تفاوت دارند. به‌این معنی که رگ‌های بافت سرطانی شکننده، نفوذپذیر و بزرگ‌تر هستند (۲۲). تحقیقات نشان داده است که میانگین قطر و طول یک نمونه تومور به‌ترتیب ۱۰ و ۶۷ میکرومتر است؛ در حالی‌که برای بافت سالم این عدد در حدود ۵ و ۵۰۰ میکرومتر است (۲۱). هم‌این امر نیز راه را برای درمان با گرما ساده‌تر می‌کند. در این پژوهش، مدل‌سازی درمان سرطان با تزریق نانوذرات مغناطیسی و ایجاد گرما توسط میدان مغناطیسی انجام شد. فرضیات زیادی برای ساده‌سازی و حل‌پذیری انجام شد. از جمله این فرضیات می‌توان به متقارن محوری در نظر گرفتن هندسه اشاره کرد. از دیگر فرضیات مساله، فرض کردن رابطه میان دما و زمان از نمودار موجود از آزمایشات تجربی (۱۸) است. نمودار تقریب صورت گرفته در شکل ۷ آمده است. رابطه موجود بین دما و زمان در این نمودار به‌عنوان شرط مرزی مساله فرض شده است. در ادامه تاثیر میدان مغناطیسی به صورت غیر مستقیم که هم‌این رابطه دما-زمان حاصل از آزمایشات تجربی است، لحاظ شده است. با مقایسه نمودارهای به‌دست آمده برای توزیع دما در طول خطوط برش مشخص شده و هم‌چنین نمودار دما بر حسب زمان و مقایسه با داده‌های تجربی مطالعات پیشین (۲۵-۲۳) و آنچه به‌طور طبیعی از روند توزیع دما در گرمادرمانی و بر اساس روابط انتقال حرارت بافت‌ها انتظار می‌رود، نتایج این پژوهش تقریب خوبی از آنچه در شرایط تحریک واقعی رخ می‌دهد، ارائه داده است. در پژوهش گاس و همکاران در سال ۲۰۱۰ (۲۳)، تغییرات دمای نقاط مختلف تومور بر حسب زمان در گرمادرمانی با امواج

برای اندازه‌گیری مستقیم خواص ترمودینامیکی بافت، پوست و تومور از دیگر محدودیت‌های موجود می‌توان به عدم امکان انجام آزمایشات داخل بدن موجود زنده و مقایسه نتایج مدل‌سازی با آن جهت اطمینان کامل اشاره کرد. با توجه به آماده بودن مدل و امکان بررسی شرایط مختلف، پیشنهاد می‌شود مدل‌سازی برای تزریق با حجم‌های مختلف در چند محل انجام شود و محل‌های بهینه برای تزریق و همچنین حجم بهینه محلول به دست‌آید. همچنین می‌توان با در نظر گرفتن شرایط بیمار و کمک گرفتن از تصویربرداری، هندسه‌ای دقیق‌تر به‌طور خاص برای هر بیمار در نظر گرفت و با توجه به نوع، سایز و موقعیت تومور، روند درمانی را پیش‌بینی نمود. بررسی شدت‌های مختلف میدان‌های مغناطیسی و مقایسه کمی نتایج حاصل از این مدل‌ها هم در مطالعات آتی ارزشمند به نظر می‌رسد. پیشنهادات دیگری نیز می‌توان در حوزه آزمایشات عملی داخل بدن موجود زنده داشت که بتواند نتایج مدل‌سازی را محک بزند و همچنین در بهبود آن کمک کند.

سپاس‌گزاری

مقاله مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه تهران می‌باشد و در اینجا مراتب امتنان از حمایت‌های دانشگاه تهران اعلام می‌گردد.
حامی مالی: ندارد.
تعارض در منافع: وجود ندارد.

خواهد شد و زمان کمتری برای گرمادرمانی نیاز است. نتایج این تحقیق نشان داد که اگر پیش از تزریق، محلول را به دمای بدن یعنی ۳۷ درجه سانتی‌گراد برسانیم، روند گرمادرمانی سرعت بیشتری می‌یابد و زمان کمتری برای رسیدن به دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد نیاز است. لذا با توجه به سمیت جزئی نانوذرات و همچنین دردهای احتمالی و سوختگی در محل ایجاد گرما و در نتیجه اهمیت حداقل کردن زمان درمان برای راحت‌تر بودن بیمار، توصیه می‌شود که پیش از تزریق دمای محلول به دمای بدن رسانده شود. نوآوری اصلی این تحقیق را می‌توان در نظر گرفتن داده‌های حاصل از آزمایشات تجربی روی محلول حاوی نانوذرات کبالت فریت پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول به‌عنوان شرایط مرزی مساله در مدل‌سازی دانست که می‌تواند تاثیر به‌سزایی در نزدیک شدن نتایج به واقعیت داشته باشد. همچنین، در نظر گرفتن دمای محلول ۳۲ درجه سانتی‌گراد در هنگام تزریق و بررسی روند تغییرات دما در سطح مدل خود نکته قابل توجهی است. از دیگر ویژگی‌های این مدل‌سازی، در نظر گرفتن پوست به‌عنوان بافت حساس‌تر است که می‌تواند زودتر از بافت سالم مجاور تومور دچار سوختگی و آسیب شود. دیگر ویژگی قابل توجه این تحقیق، بررسی تاثیر گرمادرمانی در چهار حالت مختلف و مقایسه با یکدیگر است. از مهم‌ترین این بررسی‌ها می‌توان به بهبود عملکرد درمانی در شرایط تزریق در چند بخش تومور اما با حجم کم‌تر اشاره کرد. لازم به ذکر است محدودیت‌هایی برای این تحقیق وجود دارد. از جمله عدم دسترسی به امکانات کافی

References:

- 1-Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. *Hyperthermia in Combined Treatment of Cancer*. The Lancet Oncology 2002; 3(8); 487-97.
- 2-Jordan A, Scholz R, Wust P, Fähling H, Felix R. *Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH): Cancer Treatment with AC Magnetic Field Induced Excitation of Biocompatible Super paramagnetic Nanoparticles*. J Magnetism and Magnetic Materials 1999; 201(1-3): 413-9.
- 3-Kampinga HH, Dikomey E. *Hyperthermic Radio sensitization: Mode of Action and Clinical Relevance*. Int J Radiat Biol 2001; 77(4): 399-408.
- 4-Baldi G, Bonacchi D, Innocenti C, Lorenzi G, Sangregorio C. *Cobalt Ferrite Nanoparticles: The Control of the Particle Size and Surface State and their Effects on Magnetic Properties*. J Magnetism and Magnetic Materials 2007; 311(1): 10-6.
- 5-Cheung AY, Neyzari A. *Deep Local Hyperthermia for Cancer Therapy: External Electromagnetic and Ultrasound Techniques*. Cancer Research 1984; 44(10 Supplement): 4736s-44s.
- 6-Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. *Survey of 1264 Patients with Orbital Tumors and Simulating Lesions: The 2002 Montgomery Lecture, Part 1*. Ophthalmology 2004; 111(5): 997-1008.
- 7-Kampinga HH. *Cell Biological Effects of Hyperthermia Alone or Combined with Radiation or Drugs: A Short Introduction to Newcomers in the Field*. International J Hyperthermia 2006; 22(3): 191-6.
- 8-Gottlieb CF, Seibert GB, Block NL. *Interaction of Irradiation and Microwave-Induced Hyperthermia in the Dunning R3327G Prostatic Adenocarcinoma Model*. Radiology 1988; 169(1): 243-7.
- 9-Manova E, Kunev B, Paneva D, Mitov I, Petrov L, Estournès C, et al. *Mechano-Synthesis, Characterization, And Magnetic Properties of Nanoparticles of Cobalt Ferrite, CoFe₂O₄*. Chem Mater 2004; 16(26): 5689-96.
- 10-Habash RW, Bansal R, Krewski D, Alhafid HT. *Thermal Therapy, Part 2: Hyperthermia Techniques*. Crit Rev Biomed Eng 2006; 34(6): 491-542.
- 11-Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE. *Cellular Responses to Combinations of Hyperthermia and Radiation*. Radiology 1977; 123(2): 463-74.
- 12-Attar MM, Haghpanahi M, Amanpour S, Mohaqeq M. *Analysis of Bioheat Transfer Equation for Hyperthermia Cancer Treatment*. J Mechanical Science and Technology 2014; 28(2): 763-71.
- 13-Liu P, Liu J, Duan H. *Thermal Modelling for Endocardiac Radiofrequency Ablation: Comparison of Hyperbolic Bioheat Equation and Pennes Bioheat Equation with Finite Element Method*. Arxiv Preprint Arxiv: 1204.0098 2012.
- 14-He Y, Shirazaki M, Liu H, Himeno R, Sun Z. *A Numerical Coupling Model to Analyze the Blood Flow, Temperature, and Oxygen Transport in Human Breast Tumor under Laser Irradiation*. Comput Biol Med 2006; 36(12): 1336-50.
- 15-Rossi F, Ratto F, Pini R. *Laser Activated Gold Nanorods for the Photothermal Treatment of Cancer*. Inexcerpt from the Proceedings of the 2012 Comsol Conference in Milan.

- 16-Azadi Sh, Nabaei M. *Numerical Simulation of Two Methods of Breast Fibroadenoma Thermotherapy: Laser Interstitial Thermotherapy and Radiofrequency Ablation*. J Mechanical Engineering 2017; 46(4): 1-7. [Persian]
- 17-Hatamie S, Ahadian MM, Ghiass MA, Saber R, Parseh B, Oghabian MA, et al. *Graphene/Cobalt Nanocarrier For Hyperthermia Therapy and MRI Diagnosis*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 2016; 146: 271-9.
- 18-Parseh B. *Synthesis and Study of the Effect of Cobalt Ferrite Nanostructure and their Effect on Cancer Cells in Thermotherapy (Thermal Hyperthermia) [dissertation]*. Tehran: Tehran Uni Medical Sci; 2015. [Persian]
- 19-He Y, Shirazaki M, Liu H, Himeno R, Sun Z. *A Numerical Coupling Model to Analyze the Blood Flow, Temperature, and Oxygen Transport in Human Breast Tumor under Laser Irradiation*. Computers in Biology and Medicine 2006; 36(12): 1336-50.
- 20-Less JR, Skalak TC, Sevick EM, Jain RK. *Microvascular Architecture in a Mammary Carcinoma: Branching Patterns and Vessel Dimensions*. Cancer Res 1991; 51(1): 265-73.
- 21-Marqa MF, Colin P, Nevoux P, Mordon SR, Betrouni N. *Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Numerical Simulation of Temperature and Damage Distribution*. Biomed Eng Online 2011; 10: 40.
- 22-Molls M, Vaupel P. *Blood Perfusion and Microenvironment of Human Tumors: Implications for Clinical Radiooncology (Medical Radiology)*. Germany: Springer; 2000: 193-217.
- 23-Gas P. *Temperature inside Tumor as Time Function in RF Hyperthermia*. Przegląd Elektrotechniczny 2010; 86(12); 42-5.
- 24-Balivada S, Rachakatla RS, Wang H, Samarakoon TN, Dani RK, Pyle M, et al. *A/C Magnetic Hyperthermia of Melanoma Mediated by Iron (0)/Iron Oxide Core/Shell Magnetic Nanoparticles: a Mouse Study*. BMC Cancer 2010; 10(1): 1-9.
- 25-Sankar S, Zhang M. *Optimization of Combined Radiation and Gold Nanoparticle Hyperthermia Therapy for Treating Cutaneous Squamous Carcinoma*. Computer Aided Engineering: Applications to Biomedical Processes 2015. Available at: <https://ecommons.cornell.edu/bitstream/handle/1813/40166/Group10-2015.pdf?Sequence=2&isAllowed=y>. Accessed February 21, 2021.

Analysis of the Effects of Hyperthermia with Magnetic Nanoparticles on Cancer Tissues

Fatemeh Naghd Abadi¹, Bahman Vahidi^{*2}

Original Article

Introduction: Hyperthermia is one of the noninvasive methods of treating cancer. In this method, heat can be generated in several methods. One of these methods is injecting magnetic nanoparticles as a solution into the tumor site and place it in a magnetic field.

Methods: The study was analytical one, modeling was performed using computational methods, and in vitro experimental data were used as the boundary conditions. The problem was solved with a geometry consisting of different layers of skin, adjacent tissue, tumor and injection site and assuming axial symmetry. The problem was solved with a geometry consisting of different layers of skin, the adjacent tissue, the tumor and the injection site and assuming axial symmetry. The effect of different injection sites, effect of performing two injections with a smaller volume comparing with an injection with a large volume, and finally the effect of the injected solution on the temperature distribution of the tumor was investigated.

Results: Results showed that injections with a smaller volume of solution in different sites would have better results, so that more parts of the tumor would reach to a temperature above 42°C, which is the temperature needed for having cancer cells died. Injection with the temperature of 37°C would be more effective than injection at room temperature and reached the desired temperature in less time.

Conclusion: According to the novelty of this investigation in assuming data from empirical experiments on the solution containing cobalt ferrite nanoparticles coated with polyethylene glycol as the boundary condition of the problem in modeling, the study is an important step in a more precise prediction of the clinical conditions occurring through using these methods of hyperthermia.

Keywords: Hyperthermia, Skin tissue, Tumor, Magnetic nanoparticles, Simulation

Citation: Naghd Abadi F, Vahidi B. **Analysis of the Effects of Hyperthermia with Magnetic Nanoparticles on Cancer Tissues.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2021; 29(1): 3420-37.

^{1,2}Department of Life Science Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 021-86093021, **email:** bahman.vahidi@ut.ac.ir