

نشست: B4

ISME2015-10114111595

مطالعه عددی هایپرترمیا جهت بهینه‌سازی توزیع نانوذرات مغناطیسی پایه آهنی در  
بافت سرطانی به روش سطح پاسخ در مختصات استوانه‌ای

ایمان نهاوندی<sup>۱</sup>، محمدباقر آیانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی مکانیک، پردیس بین‌الملل دانشگاه فردوسی مشهد، nahavandiiman@gmail.com  
<sup>۲</sup> استادیار دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مکانیک، mbayani@um.ac.ir

چکیده

امروزه سرطان پس از بیماری‌های قلبی دومین عامل مرگ در جهان به شمار می‌رود. جهت درمان این بیماری روش‌های مختلفی از جمله شیمی درمانی و رادیوتراپی شناخته شده‌اند که دارای عوارض جانبی زیادی می‌باشند لذا پزشکان با کمک علوم مهندسی روش‌های غیرتهاجمی جدیدی برای درمان درپیش گرفته‌اند. یکی از این روش‌ها هایپرترمیا می‌باشد که با افزایش دمای بافت از دمای طبیعی باعث نکروسیس سلولی می‌شود. در این مطالعه بهینه‌سازی توزیع نانوذرات مغناطیسی در داخل توده سرطانی با استفاده از حل عددی در دستگاه مختصات استوانه‌ای بررسی شده است. تابع هدف در این مطالعه حداکثر شدن درصد حجمی بافت سرطانی نابود شده و به حداقل رساندن درصد حجمی بافت‌های آسیب دیده مجاور با توجه به مقدار دوز حرارتی توصیه شده در منابع معتبر در نظر گرفته شده است. پارامترهای طراحی شامل قطر نانوذره تزریق شده جهت بررسی شدت میدان مغناطیسی و مکان تزریق می‌باشد. شدت آسیب دیدگی بافت‌های زنده در اثر حرارت به دو عامل افزایش دما و مدت زمان افزایش دما وابسته است. برای کمی‌سازی شدت آسیب دیدگی بافت‌های زنده از دوز حرارتی با استفاده از مدل ساپارتو استفاده شده است. برای بهینه‌سازی و طراحی آزمایش نیز از روش سطح پاسخ با الگوی باکس-بنکن استفاده شده است. این مطالعه نشان می‌دهد که مکان بهینه تزریق در نقطه وسط توده قرار دارد که از واضحات است ولی این نتیجه صحتی بر روش موجود می‌باشد. اما آنچه در نتایج قابل توجه است، مقدار بهینه توان اتلافی یا به عبارتی قطر ذرات نانو مغناطیسی است که تا قبل از این مجهول بوده و مقدار بهینه آن مشخص نبوده است.

# مطالعه عددی هایپرترمیا جهت بهینه‌سازی توزیع نانوذرات مغناطیسی پایه آهنی در بافت سرطانی به روش سطح پاسخ در مختصات استوانه‌ای

ایمان نهاوندی<sup>۱</sup>، محمدباقر آیانی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>دانشجوی کارشناسی ارشد مهندسی مکانیک، پردیس بین الملل دانشگاه فردوسی مشهد، nahavandiiman@gmail.com  
<sup>۲</sup>استادیار دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده مهندسی، گروه مکانیک، mbayani@um.ac.ir

## چکیده

در این مطالعه بهینه‌سازی توزیع نانوذرات مغناطیسی در داخل توده سرطانی با استفاده از حل عددی در دستگاه مختصات استوانه‌ای بررسی شده است. تابع هدف در این مطالعه حداکثر شدن درصد حجمی بافت سرطانی نابود شده و به حداقل رساندن درصد حجمی بافت‌های آسیب دیده مجاور با توجه به مقدار دوز حرارتی توصیه شده در منابع معتبر در نظر گرفته شده است. پارامترهای طراحی شامل قطر نانوذره تزریق شده جهت بررسی شدت میدان مغناطیسی و مکان تزریق می‌باشد. برای مطالعه متغیرهای موثر از روش طراحی آزمایش، براساس الگوی ارائه شده توسط باکس-بنکن استفاده شده است.

## واژه‌های کلیدی

بهینه‌سازی<sup>۱</sup>، هایپرترمیا<sup>۲</sup>، نانوذره مغناطیسی<sup>۳</sup>، دوز حرارتی، مکان تزریق

## مقدمه

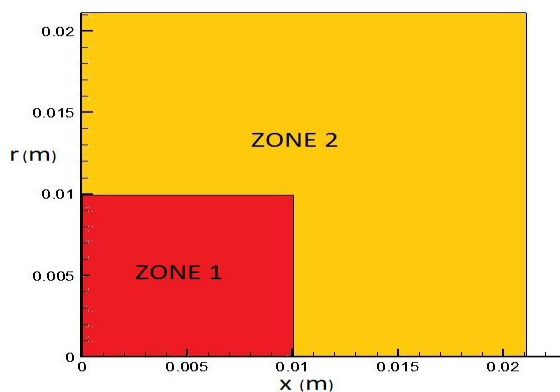
امروزه سرطان پس از بیماری‌های قلبی دومین عامل مرگ در جهان به شمار می‌رود. رشد بی‌رویه و غیرقابل کنترل سلول‌های یک بافت در بدن، سرطان نامیده می‌شود [1]. جهت درمان این بیماری روش‌های مختلفی از جمله شیمی درمانی و رادیوتراپی شناخته شده‌اند که دارای عوارض جانبی زیادی می‌باشند لذا پزشکان با کمک علوم مهندسی روش‌های غیرتهاجمی جدیدی برای درمان درپیش گرفته‌اند. یکی از این روش‌ها هایپرترمیا می‌باشد که با افزایش دمای بافت از دمای طبیعی باعث نکروسیس<sup>۴</sup> سلولی می‌شود [2]. این افزایش دما بوسیله تزریق نانو ذرات به صورت مایع در بافت سرطانی می‌باشد. با تزریق این مواد در سلول‌های سرطانی و اعمال میدان مغناطیسی متناوب، گرمای موضعی در سلول‌های سرطانی ایجاد شده، که باعث از بین رفتن این سلول‌ها می‌شود.

## مدل‌سازی عددی

در این مطالعه با استفاده از روش کدنویسی در نرم‌افزار فرترن<sup>۵</sup> و در نظر گرفتن شرایط دویبعدی برای حل در دستگاه مختصات استوانه‌ای<sup>۶</sup> به بررسی مکان بهینه تزریق و همچنین قطر بهینه نقاط تزریق پرداخته شده است.

## شبکه بندی حوزه حل

بافت سرطانی به صورت توده‌ای به ابعاد  $2 \times 2$  در نظر گرفته شده است که معادلات حاکم برای آن در حالت دو بعدی در مختصات استوانه‌ای، حل می‌شود. حوزه حل به صورت دو منطقه‌ای اعمال شده است که منطقه اصلی مربوط به بافت‌های سرطانی با تعداد شبکه ۹۰۰ عدد و منطقه فرعی مربوط به بافت‌های سالم مجاور با ۷۰۰ عدد شبکه می‌باشد. به دلیل تقارن هندسی معادلات برای  $1/4$  بافت حل می‌شود. به دلیل اینکه در محل تزریق گرادیان شدید غلظت در محل تزریق به وجود می‌آید تعداد شبکه متناوب انتخاب شده است. ابعاد هندسی حوزه حل در شکل (۱) نمایش داده شده است.



شکل ۱: جداسازی بافت‌های سالم و بیمار جهت ایجاد شبکه

## مدل فیزیکی

معمول‌ترین مواد مورد استفاده در هایپرترمی به کمک نانوذرات مغناطیسی، اکسیدهای آهن از قبیل مگنتیت<sup>۷</sup> ( $Fe_3O_4$ ) و مقمیت<sup>۸</sup> ( $Fe_2O_3$ ) می‌باشند. مهم‌ترین ویژگی این نوع نانوذرات، غیرسمی

<sup>۵</sup> Fortran  
<sup>۶</sup> Cylindrical  
<sup>۷</sup> Magnetit  
<sup>۸</sup> Maghemit

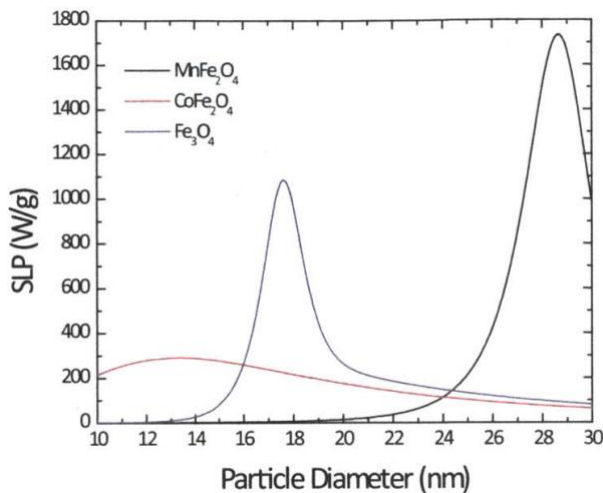
<sup>۱</sup> optimization  
<sup>۲</sup> hyperthermia  
<sup>۳</sup> Magnetic nanoparticles  
<sup>۴</sup> necrosis

در این مطالعه S جمله چشمه مقدار نانوذره تزریق شده در واحد زمان می باشد. میزان حرارت تولید شده در اثر نانوذرات مغناطیسی، وابستگی زیادی به اندازه ی نانوذرات و خصوصیات میدان مغناطیسی دارد.

با حل معادله حرارتی پنس<sup>۵</sup> حرارت بوجود آمده در بافت سرطانی محاسبه می شود [7]:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho C_p T) = \frac{k}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left( r \frac{\partial T}{\partial r} \right) + W_b \rho_b C_{pb} (T_b - T) + (q_m + q_g) \quad (5)$$

که  $\rho, C_p, k, r, T_b, C_{pb}, \rho_b, W_b, q_m, q_g$  به ترتیب چگالی بافت، گرمای ویژه ی بافت، دمای بافت، ضریب هدایت گرمایی بافت، پرفیوژن خون، چگالی خون، گرمای ویژه ی خون، دمای خون، گرمای متابولیسم بدن و گرمای ساع شده از منبع گرمایی بافت می باشد. عبارت  $q_g = SLP \times C$  میزان حرارت تولید شده در اثر نانوذرات مغناطیسی را نشان می دهد SLP، توان اتلافی ویژه است که مقادیر آن به عنوان تابعی از قطر نانوذرات در فرکانس 500KHz و دامنه نوسان 1-15kAm، در شکل (۲) نشان داده شده است [8].



شکل ۲: توان اتلافی ویژه بر حسب نانوذرات مغناطیسی [8]

### شرایط مرزی

شرایط مرزی جهت معادلات دما در جدول شماره ۱ برای دو منطقه شامل بافت های سرطانی و بافت های سالم مجاور گزارش شده است.

جدول ۱ - شرایط مرزی اعمال شده

x	r	B.C
$0 < x < 0.02$	0.02	$T_2 = T_1$
0.02	$0 < r < 0.02$	$T_2 = T_1$

در جدول شماره ۲ خصوصیات فیزیکی بافت به همراه دیگر عوامل تاثیر گذار در معادله حرارت و غلظت نمایش داده شده است [10].

جدول ۲ - خصوصیات فیزیکی بافت [10]

مقدار	واحد	نماد	نام	مقدار	واحد	نماد	نام

Pennes<sup>۵</sup>

بودن و پایداری آن ها در مقابل اکسید شدن می باشد اگر هدف، تولید حداکثری تلفات حرارتی باشد، می توان گفت که نانوذرات فلزی مانند Fe, Co یا FeCo گزینه های مناسب تری در مقایسه با نانوذرات اکسید آهن هستند، اما بدلیل سمی بودن، استفاده از این نانوذرات در هایپرترمیای رایج نیست [3].

شدت آسیب دیدگی بافت های زنده در اثر حرارت به دو عامل افزایش دما و مدت زمان افزایش دما وابسته است. برای کمی سازی شدت آسیب دیدگی بافت های زنده از دوز حرارتی<sup>۱</sup> استفاده می شود. برای محاسبه دوز حرارتی از مدل های متفاوتی از جمله ساپارتو<sup>۲</sup> [4] و مدل هنریکیو و موریتز<sup>۳</sup> [5] استفاده می شود. در این مطالعه از روش ساپارتو استفاده شده است.

مدل ساپارتو یکی از متداول ترین مدل های مورد استفاده برای محاسبه دوز حرارتی می باشد. معادله مربوط به این مدل عبارت است از:

$$EM_{43}(\min) = \int_0^t R^{\wedge T-43} dt \quad (1)$$

در این معادله R به صورت زیر تابع دما می باشد.

$$\hat{R} = \begin{cases} 4, & 37 < T < 43 \\ 2, & T > 43 \end{cases} \quad (2)$$

مقدار بحرانی برای این دوز حرارتی، برای نابودی بافت  $EM_{43}=240$  می باشد.

برای بدست آوردن توزیع دما در داخل بافت سالم و غیر سالم ابتدا به بررسی معادله غلظت پرداخته می شود [6].

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D^* \nabla^2 C + \frac{s}{\alpha} \quad (3)$$

که در آن، C غلظت مواد تزریق شده در یک ماده غیر متخلخل می باشد که وجود  $\lambda$  و  $\alpha$ ، پارامترهای این ماده غیرمتخلخل را بسیار شبیه به ماده ی متخلخل می کند. میزان پیچ و خم بافت متخلخل به

صورت  $\lambda = \sqrt{\frac{D}{D^*}}$  بیان می شود که نسبت نفوذ با فرض ماده ی غیر

متخلخل را به نفوذ در ماده ی متخلخل نشان می دهد. کمیت D (نفوذ مولکولی) مستقل از مکان است و  $D^* = DK$ ، ضریب نفوذ موثر بافت می باشد.

اگر حجم غیر قابل نفوذ V و حجم قسمت نفوذ پذیر  $V_0$  فرض شوند، کسر حجمی<sup>۴</sup> به صورت زیر بیان می گردد.

$$\alpha = \frac{V}{V_0} \quad (4)$$

که مقدار آن بین ۰ و ۱ است ( $0 \leq \alpha \leq 1$ ) و اغلب به صورت درصد بیان می گردد.

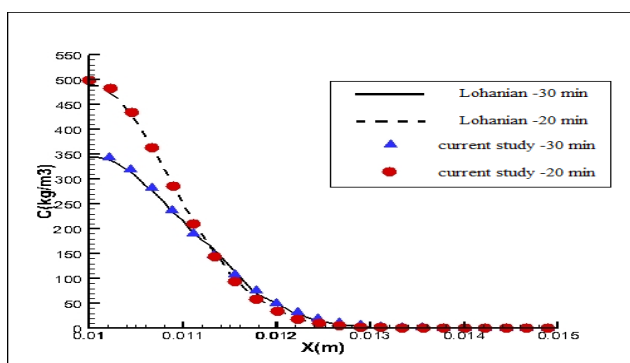
Thermal dose<sup>۱</sup>  
Sapareto<sup>۲</sup>  
Henriques-Moritz<sup>۳</sup>  
Volume fraction<sup>۴</sup>



طراحی خود هستند. برای طراحی آزمایش کامل به صورت سه سطحی با ۵ متغیر نیاز به ۲۴۳ آزمایش است اما با طرح باکس-بنکن تعداد آزمایشات به ۴۱ آزمایش کاهش می‌یابد. چون در این جا هدف، یافتن تابع انتقال و سپس بهینه‌سازی مقدار توان اتلافی ویژه و مکان مناسب تزریق می‌باشد از روش باکس-بنکن استفاده شده‌است. در جدول ۲ نحوه چیدمان متغیرها در هر اجرا براساس مقداری که هر یک از آن‌ها در طرح باکس-بنکن دارند، گزارش شده‌است.

### اعتبارسنجی

برای اعتبارسنجی این روش به بررسی پخش و توزیع غلظت در بافت سرطانی ۲۰ و ۳۰ دقیقه پس از اتمام زمان تزریق و مقایسه آن‌ها با نتایج عددی لوهانیان [10] پرداخته شده است.



شکل 5: اعتبارسنجی معادله غلظت در زمان‌های مختلف [10]

همان‌گونه که مشاهده می‌شود نتایج این مطالعه تطابق بسیار نزدیکی با نتایج عددی لوهانیان دارد.

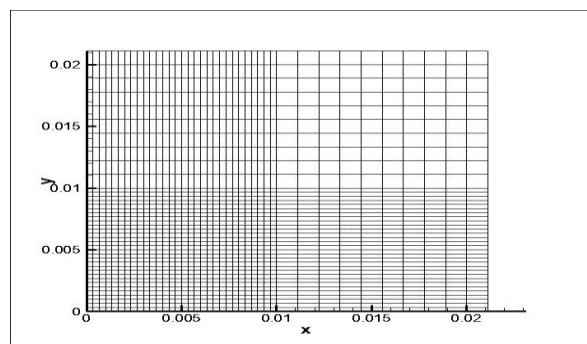
### نتایج

جدول ۳ نحوه چیدمان متغیرها در هر اجرا براساس مقداری که هر یک از آن‌ها در طرح باکس-بنکن دارند، گزارش شده‌است.

جدول ۳ - نحوه چیدمان متغیرهای طراحی و نتایج شبیه‌سازی عددی براساس طرح باکس-بنکن

ردیف	X1	R1	X2	R2	slp	Zone 1	Zone 2
۱	1	0.5	0	0.5	600	100	25
۲	0.5	1	1	0.5	600	100	25.2525
۳	0.5	0.5	0	1	600	100	20.7071
۴	0	0.5	1	0.5	600	100	25
۵	0.5	0.5	0.5	0	100	69.8231	1.2626
۶	0	0.5	0.5	0.5	1100	100	32.4495
۷	0	1	0.5	0.5	600	100	20.7071
۸	1	1	0.5	0.5	600	100	23.9899
۹	0.5	0	1	0.5	600	100	24.4949
۱۰	0	0.5	0.5	0.5	100	65.8689	0
۱۱	0.5	1	0.5	1	600	100	20.7071
۱۲	0.5	0.5	1	1	600	100	23.9899

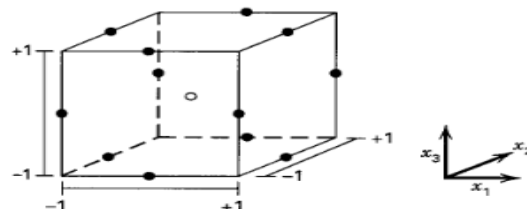
چگالی بافت	$\rho_t$	$\frac{kg}{m^3}$	1196	دمای بافت	$T_b$	c	37
گرمای ویژه بافت	$C_{pt}$	$\frac{J}{KgK}$	670	حرارت متناوب بافت	$q_m$	$\frac{W}{m^3}$	1190
هدایت حرارتی بافت	k	$\frac{W}{mK}$	0.5	ضریب نفوذ	$D^*$	$\frac{m}{s^2}$	$2.5 \times 10^{-10}$
پرفیوژن خون	$W_b$	$\frac{m^3}{m^3}$	0.009	تخلخل بافت	$\alpha$	$\frac{m^3}{m^3}$	0.1
چگالی خون	$\rho_b$	$\frac{kg}{m^3}$	1060	گرمای ویژه خون	$C_{pb}$	$\frac{J}{KgK}$	3860



شکل 3: نمایش شبکه در منطقه بافت‌های سرطانی و سالم

### طراحی آزمایش

برای بهینه‌سازی و طراحی آزمایش نیز از روش سطح پاسخ با الگوی باکس-بنکن<sup>۱</sup> استفاده شده است. روش باکس-بنکن با معرفی مدل مربعی برای استفاده در روش سطح پاسخ دارای نتایج معتبری است. این روش ترکیبی از روش‌های دو مرحله‌ای و بلوک‌بندی ناقص است. آزمایش‌های طراحی شده از این روش از نظر تعداد حالت‌های مورد آزمایش بسیار بهینه می‌باشد و برای آن دسته از مسائلی که رفتار متغیرها بر اساس شبیه‌سازی‌های عددی مشخص می‌شود و زمان اجرای هر شبیه‌سازی ساعت‌ها یا روزها به طول می‌انجامد بسیار مناسب است [9].



شکل 4: فضای آزمایش برای یک آزمایش نمونه با سه متغیر بر اساس روش باکس-بنکن [9]

روش باکس-بنکن یک روش سه سطحی است به عبارتی در هر آزمایش، متغیرها تنها در یکی از سه حالت حداکثر، حداقل یا میانه

<sup>۱</sup> Box-Behnken

### نتیجه گیری :

در این مقاله توزیع نانو ذرات مغناطیسی در داخل بافت سرطانی برای درمان هایپرترمیاز از برای حل معادلات حاکم بر مساله از روش سطح پاسخ استفاده شد. در این مقاله مکان های تزریق، تعداد تزریق، میزان تزریق و نرخ تزریق را برای بیشینه نمودن حجمی از تومور سرطانی که دمایی بالاتر از دمای تخریب دارد به صورتی که کمترین آسیب به بافت سالم زده شود، بهینه شد. نتایج نشان داد که می توان با به کار بردن این روش تقریباً کل تومور را به دمای تخریب رساند و دمای روی مرز را در نزدیکی دمای تخریب نگه داشت تا بافت سالم از تخریب حفظ شود. روش سطح پاسخ در مقایسه با روش های حل معکوس و الگوریتم ژنتیک حجم محاسباتی کمتری نیاز دارد و همچنین در بررسی تعداد نقاط تزریق دارای محدودیت کمتری نسبت به روش های رایج است. بنابراین این روش می تواند جایگزین خوبی برای روش های موجود باشد.

### مراجع

- [1] Moren, M.N., Magnetic hyperthermia, Dover, New York, 2004
- [2] Junquera, L.C., Carrerio, J., "Basichistology", McGrawHill Publication, 2005
- [3] Hert R, W Andra, C G d'Ambly, I hilger, W A Kaiser, U Richter, H-G Schmidt (1998). Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles IEEE Trans Magn 5:3745-3754
- [4] Chen, R. 2013. "Optimization Hysteretic Power loss of magnetic Ferrite Nanoparticles". MS Thesis, Massachusetts Institute of Technology,
- [5] Shih, T.C., Liu, H.L., Horng, A.T.L., "Cooling effect of thermally significant blood vessels in perfused tumor tissue during thermal therapy", International Communication in Heat and Mass Transfer, Vol.33, 135-141, 2006
- [6] Ng, E.Y.K., Chau, L.T., "Comparison of one-and two-dimensional programmes for predicting the state of skin burns", burns, Vol.28, 27-34, 2002
- [7] Nicholson C (2001). Diffusion and related transport mechanism in brain tissue Rep Prog Phys 64:815-884
- [8] Pennes, H.H., "Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm", Journal of Applied Physiology, 93-122, 1948
- [9] Behnken G. E. P. B. D. W. 1960 "Some New Three Level Designs for the Study of Quantitative Variables," Technometrics.
- [10] Golneshan A A, M Lahonian (2011a). Diffusion of magnetic nanoparticles in a multi-site injection process within a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method, Mech Res Commun 38:425-430

۱۳	0.5	1	0.5	0	600	100	22.096
۱۴	0.5	0.5	0	1	1100	100	32.4495
۱۵	1	0	0.5	0.5	600	100	24.4948
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.
40	0	0.5	0.5	1	600	100	19.9495
41	1	0.5	0.5	0.5	100	65.1405	2.0202

همانطور که در جدول بالا آمده است به ازای SLP های مختلف و مکان های متفاوت تزریق، درصد حجمی نابود شده از بافت سرطانی و همچنین بافت های سالمی که آسیب دیده اند، مشاهده می شود. با استفاده از این اطلاعات می توان درصد بافت سرطانی از بین رفته و همچنین درصد بافت سالم آسیب دیده را به ترتیب از روابط (7) و (8) به دست آورد:

$$\begin{aligned} (PODV1)^3 = & -1.50966E+005 - 1172.06133 \times X_1 - \\ & 1.09395E+005 \times R_1 - 1172.06133 \times X_2 - 1.09395E+005 \times R_2 \\ & + 2320.81007 \times SLP + 150.88958 \times R_1 \times SLP \\ & + 150.88958 \times R_2 \times SLP - 1.45394 \times SLP^2 \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} PODV2 = & -8.55114 + 4.27715 \times X_1 + \\ & 1.26009 \times R_1 + 4.27715 \times X_2 + 1.26009 \times R_2 \\ & + 0.061241 \times SLP - 4.29293 \times X_1 \times X_2 \\ & + 2.27273 \times X_1 \times R_2 + 2.27273 \times R_1 \times X_2 \\ & - 3.23295 \times R_1^2 - 3.23295 \times R_2^2 - \\ & 2.37296E - 005 \times SLP^2 \end{aligned} \quad (8)$$

### حدس توان اتلافی و مکان تزریق بهینه

پس از مشخص شدن اثر هر یک از متغیرها بر ویژگی های عملکردی می توان با استفاده از روش سطح پاسخ مقادیر بهینه مکان تزریق و قطر ذرات تزریق شده را برای حداکثر نابودی بافت سرطانی و حداقل آسیب دیدگی بافت مجاور را تعیین نمود.

جدول ۴- مکان تزریق و قطر ذرات تزریق شده و درصد آسیب دیدگی هر

منطقه

SLP	X1	R1	R2	R2	PODV2	PODV1	نوع طراحی
519.28	۰.۰۱	۰.۰۱	۰.۰۱	۰.۰۱	13.1313	96.5660	مدل عددی
					1	9	

همانطور که مشاهده می شود، مکان بهینه تزریق در نقطه وسط توده قرار دارد که از وضاحت می باشد ولی این نتیجه صحتی بر روش موجود می باشد. اما آنچه در نتایج اهمیت دارد مقدار بهینه توان اتلافی یا به عبارتی قطر ذرات نانو مغناطیس است که تا قبل از این مجهول بوده و مقدار بهینه آن مشخص نبوده است.

