

درمان سرطان به روش هایپرترمیا با استفاده از نانوذرات مغناطیسی به کمک مدل سازی عددی و

شبکه بدون ساختار

محمدباقر آیانی^۱، رضا شیعی^{۲*}

۱- دانشگاه فردوسی مشهد، استادیار گروه مهندسی مکانیک

۲- دانشگاه فردوسی مشهد، دانشجو کارشناسی ارشد تبدیل انرژی

mbayani@um.ac.ir

reza_onyx@yahoo.com

چکیده

سرطان یکی از بیماری‌هایی است که سال‌ها ذهن بشر را معطوف خود ساخته و تلاش برای درمان آن همچنان ادامه دارد. هایپرترمیا مغناطیسی^۱ یکی از روش‌هایی است که در درمان سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این روش درمانی هایپرترمی، سیال حاوی نانوذرات مغناطیسی به داخل بافت سرطانی تزریق می‌شود. با ایجاد یک میدان مغناطیسی متناوب این ذرات به ارتعاش درآمده و با تولید حرارت باعث افزایش دمای بافت سرطانی می‌شود. در نتیجه این عمل باعث عملکرد بهتر شیمی درمانی می‌شود. در این حالت دما تا 43°C افزایش می‌یابد که به همراه شیمی درمانی استفاده می‌شود و یا اینکه دمای بافت را به 50°C می‌رساند که موجب از بین رفتن کامل سلول‌های سرطانی می‌شود. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که استفاده از نانوذرات مغناطیسی موجب می‌شود که کل بافت سرطانی تحت تأثیر گرما قرار بگیرد و نقطه گرم نشده در بافت سرطانی وجود نداشته باشد.

واژه‌های کلیدی: هایپرترمیا، نانوذرات مغناطیسی، حل عددی، تومور^۲، شبکه بی ساختار^۳

۱- مقدمه

تومورها به دو دسته‌ی خوش خیم و بدخیم دسته‌بندی می‌شوند. تومورهای خوش خیم خطرناک نیستند و دارای شکل ساده‌ای بوده و سلول‌های سرطانی به سایر نقاط منتقل نمی‌شوند، اما در تومورهای بدخیم که به‌عنوان سرطان شناخته می‌شوند به سلول‌های سالم سرایت می‌کند و به‌طور چشمگیری تکثیر شده و رشد می‌کنند [۱]. هایپرترمیا یکی از روش‌های درمان سرطان است که می‌توان آن را به دو دسته‌ی داخلی و خارجی تقسیم کرد. در هایپرترمی خارجی حرارت از بیرون به بدن منتقل می‌شود که می‌توان از روش‌های هایپرترمی خارجی به امواج ماکروویو^۴، فرکانس‌های رادیویی، لیزر و امواج فراصوت اشاره کرد [۲]. اما در هایپرترمی داخلی سیال حاوی نانوذرات به بافت تزریق می‌شوند تا با ایجاد کردن حرارت دمای بافت سرطانی را بالا ببرد. هایپرترمی ممکن است به بافت کوچکی اعمال شود که به آن هایپرترمی محلی می‌گویند و اگر به بافت بزرگ‌تری اعمال شود به آن هایپرترمی منطقه‌ای و اگر سراسر بدن باشد به آن هایپرترمی کل بدن می‌گویند. میزان حرارت تولیدشده در هایپرترمی مغناطیسی به نوع ماده تزریق‌شده به بافت و شدت و فرکانس میدان مغناطیسی بستگی دارد. از این رو در بسیاری از مقالات اثر ماده‌های مختلف اعم از ذرات

^۱ Magnetic hyperthermia

^۲ tumor

^۳ Unstructured grid

^۴ microwave

معمولی و نانوذرات بررسی شده است. ماده‌های استفاده شده در مقالات شامل دو دسته فرومغناطیس^۵ یا فریمغناطیس‌ها^۶ و نانوذرات مغناطیسی است. آقای هو پارک^۷ و همکاران [۳] دانه‌های حرارتی فولاد ضدزنگ را به‌عنوان ذره تزریقی به بافت موردبررسی قرار داد. وی با تزریق دانه‌های حرارتی به کبد خرگوش توانست دمای بافت سرطانی را حداکثر تا ۵۴/۸°C بالا ببرد. آقای سردار دگر^۸ و همکاران [۴] از دانه‌های حرارتی کبالت-پالادیوم در درمان سرطان پروستات استفاده کردند. این دانشمند با روش ترکیبی هایپرترمی و رادیودرمانی توانست در حضور میدان مغناطیسی دمای بافت سرطانی را بین ۴۲ تا ۴۶ درجه سانتیگراد بالا ببرد. آقای آندریاس جردن^۹ [۵] نشان داد که نانوذرات توان بیشتری در جذب حرارت در میدان مغناطیسی متناوب دارد. وی ماده مغناطیسی دکستران-فریت^{۱۰} را به درون بافت سرطانی موش تزریق کرد و توانست دمای بافت را تا ۴۵°C بالا ببرد. دانه‌های حرارتی علی‌رغم مزیت‌هایی که دارند دارای مشکلات زیادی نیز هستند. این دانه‌ها بایستی به‌وسیله جراحی در بافت سرطانی کشت شوند که اگر بافت سرطانی پیچیده باشد کشت عملاً غیرممکن است و هزینه و دقت زیادی را می‌طلبد. حتی در صورت کاشت این دانه‌ها در بافت نحوه توزیع آن نیز مهم است. اگر دانه‌ها به‌صورت یکنواخت و با فواصل یکسان کاشت نشوند توزیع دمای بافت غیریکنواخت شده و دمای نقاط مختلف باهم متفاوت است که این عامل باعث ایجاد یک ناحیه گرم نشده می‌شود که خود عاملی برای رشد مجدد سلول‌های سرطانی است. از این‌رو در سال‌های اخیر هایپرترمی با استفاده از نانوذرات مغناطیسی مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. آقای نیکلسون^{۱۱} [۶] به بررسی نفوذ نانوذرات مغناطیسی در فضای میان سلولی پرداخت. آقای هرگت^{۱۲} و همکاران [۷] در مقاله‌ای به مقایسه گرمای حاصل شده به‌وسیله نانوذرات مغناطیسی مختلف پرداخته است. لورنت^{۱۳} و همکاران [۸] در مقاله‌ای به بررسی نانوذرات ابرپارامغناطیس پرداختند و افزایش دمای این نانوذرات را بیشتر از سایر نانوذرات برآورد کردند. آقای هینفلد^{۱۴} [۹] و همکاران نشان دادند که استفاده از نانوذرات طلا در هایپرترمی باعث کاهش میزان پرتودرمانی می‌شود.

۲- مدل فیزیکی بافت بدن

بافت بدن پیچیدگی‌های زیادی دارد. سلول کوچک‌ترین واحد پیکره هر موجود زنده است. هر سلول داری سه بخش سیتوپلاسم، غشای سیتوپلاسمی و هسته است. در بین سلول‌ها فضای میان سلولی نیز وجود دارد. به‌عنوان مثال گرچه سلول‌های مغز در کنار یکدیگر قرار گرفتند و هیچ‌گونه فاصله‌ای مشاهده نمی‌شود اما اگر در ابعادی بزرگ‌تر به آن نگاه شود وجود فضای میان سلولی قابل توجه است. فضای میان سلولی مغز حدود

^۵ Ferromagnet

^۶ Ferrimagnet

^۷ Ho park

^۸ Serdar deger

^۹ Andreas jordan

^{۱۰} Dextran-Ferrite

^{۱۱} Nicholson

^{۱۲} Herget

^{۱۳} Lurent

^{۱۴} Hainfeld

۲۰ درصد از حجم آن را تشکیل می‌دهد. این موضوع نشان می‌دهد که فضای میان سلولی باید در مدل‌سازی بافت سرطانی در نظر گرفته شود.

۳- میدان مغناطیسی در هایپر ترمی مغناطیسی

حرارت به وجود آمده در اثر ذرات یا نانوذرات مغناطیسی را به‌طور معمول با SLP ^{۱۵} یا SAR ^{۱۶} نمایش می‌دهند.

$$SLP = A \cdot f \quad (1)$$

که در این رابطه A پارامتری از حلقه هیستریزیس است و بانام تلفات ویژه شناخته می‌شود و f فرکانس میدان مغناطیسی متناوب است. علل تولید حرارت در اثر نانوذرات مغناطیسی به دو دسته تلفات هیستریزیس و تلفات لزجی تقسیم‌بندی می‌شوند. A به‌صورت بسیار پیچیده به تمامی خواص نانوذرات اعم از ناهمسانگردی مغناطیسی، حجم نانوذرات، دمای نانوذرات، دامنه میدان مغناطیسی و دیگر خصوصیات ذره مغناطیسی بستگی دارد [۱۰]. اگر ماده مشخص نباشد می‌توان با استفاده از رابطه فوق میزان SLP را محاسبه کرد. اما اگر ماده مشخص و پر استفاده‌ای باشد می‌توان از سایر مقالات $A \frac{ms}{gr}$ و در نتیجه $SLP \frac{watt}{gr.nanoparticle}$ را برای آن ماده استخراج کرد.

۴- مدل ریاضی

مکان تزریق، نرخ تزریق و حجم تزریق، مدت‌زمان نفوذ نانو ذرات در بافت، تابش میدان مغناطیسی به بافت سرطانی و مدت‌زمان تابش میدان مغناطیسی از نکات مهمی است که باید در تزریق نانو ذرات به بافت سرطانی در نظر گرفت. از مکانیسم‌های انتقال مواد در بافت می‌توان نفوذ مولکولی را نام برد که دانشمندی آلمانی به نام فیک^{۱۷} آن را کشف کرد که به هنگام ترکیب شدن با معادلات دیفرانسیل جزئی غلظت منجر به قانون جدیدی به نام قانون نفوذ فیک^{۱۸} شده است. معادله نفوذ مولکولی به‌صورت زیر است [7]:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c + s \quad (2)$$

که در آن c غلظت، D ضریب نفوذ و K چشمه حرارتی است. نفوذ در فضای میان سلولی رخ می‌دهد. بنابراین بهترین مدل به عنوان مدل بافت بدن، مدل ماده متخلخل است. بنابراین معادله نفوذ مولکولی به صورت زیر تبدیل می‌شود:

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

که در آن D^* ضریب نفوذ موثر بافت و α به عنوان کسر حجمی معرفی می‌شود:

$$D^* = DK \quad (4)$$

که در صورتی که بافت همگن در نظر گرفته شود:

$$K = \frac{1}{\lambda^2} \quad (5)$$

^{۱۵} Specific loss power

^{۱۶} Specific absorption rate

^{۱۷} Fick

^{۱۸} Fick's law of diffusion

که λ میزان پیچ و خم بافت متخلخل است. α بیانگر نسبت حجم غیر قابل نفوذ به حجم قسمت قابل نفوذ است:

$$\alpha = \frac{v_p}{v} \quad (6)$$

شرایط مرزی و شرط اولیه برای معادله غلظت در هندسه مربع به صورت زیر است:

$$\frac{\partial C}{\partial x} = 0 \quad \text{at } x = 0 \quad (7)$$

$$\frac{\partial C}{\partial x} = 0 \quad \text{at } x = L_x \quad (8)$$

$$\frac{\partial C}{\partial y} = 0 \quad \text{at } y = L_y \quad (9)$$

$$\frac{\partial C}{\partial y} = 0 \quad \text{at } y = 0 \quad (10)$$

$$C(x, y, t) = 0 \quad \text{at } t = 0 \quad (11)$$

باید توجه داشت که برای هندسه‌های دیگر نیز شرایط مرزی و شرط اولیه همان شرایط فوق است که متناسب با هندسه در نظر گرفته شده اعمال می‌شود. برای نمونه در هندسه بیضی که در ادامه به آن پرداخته می‌شود شار غلظت در کل مرز صفر است و غلظت از مرز خارج نمی‌شود. بنابراین شرایط مرزی فوق با شناسایی نقاط مرزی بیضی در آن اجرا می‌شود.

پس از تزریق نانو ذرات مغناطیسی به بافت، این نانو ذرات به سرعت در بافت توزیع می‌شوند و پس از مدت‌زمان خاصی به حالت تقریباً پایدار رسیده و تغییری در غلظتشان به وجود نمی‌آید. پس از اطمینان حاصل کردن از توزیع مناسب نانو ذرات، تابش میدان مغناطیسی آغاز می‌شود. به محض ورود میدان مغناطیسی، نانو ذرات به جنبش درآمده و در اثر تلفات ناشی از این جنبش حرارتی در بافت به وجود می‌آید که به علت هدایت حرارتی به سرعت در بافت نفوذ کرده و موجب زیاد شدن دمای بافت و از بین رفتن سلول‌های آن می‌شود. برای نمایش ریاضی‌گونه توزیع دما معادلات زیادی پیشنهاد شده‌اند که معادله پنس^{۱۹} [۱] از معروف‌ترین آنهاست:

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho c_p T) = \text{div}(K \text{ grad} T) + W_b \rho_b c_{p_b} (T_b - T) + (q_m + q_g) \quad (12)$$

که در این رابطه ρ , c_p , T , k , W_b , ρ_b , c_{p_b} , T_b , q_m و q_g به ترتیب چگالی بافت، گرمای ویژه بافت، دمای بافت، ضریب هدایت گرمایی بافت، پرفیوژن^{۲۰} خون، چگالی خون، گرمای ویژه خون، دمای خون، گرمای متابولیک^{۲۱} بدن و گرمای ساطع شده از منبع گرمایی بافت است. میزان حرارت تولید شده در اثر نانو ذرات مغناطیسی وابستگی زیادی به اندازه نانو ذرات و خصوصیات میدان مغناطیسی دارد.

$$q_g = SLP \times C \quad (13)$$

که SLP از رابطه (۱) و C از معادله غلظت (۸) محاسبه می‌شود.

^{۱۹} Pennes

^{۲۰} Perfusion

^{۲۱} Metabolic

۵- مدل‌های عددی:

روش‌های گوناگونی برای حل عددی معادلات حاکم بر انتقال حرارت زیستی وجود دارد. عثمان^{۲۲} و همکاران [۱۲] شبیه‌سازی عددی توزیع دما در بافت سینه به روش المان محدود^{۲۳} انجام داده‌اند. با این فرض که تومور یک منبع تولید حرارت است و نرخ تولید گرمای متابولیکی آن با دو برابر حجمش ارتباط دارد. ان-جی^{۲۴} و همکاران [۱۳] شبیه‌سازی عددی از تغییرات دمایی در بافت سینه را با استفاده از یک مدل سه‌بعدی به دست آوردند. آن‌ها شبیه‌سازی‌هایی از دمای بافت موردنظر تحت شرایط سرمایش سطحی ارائه کردند و همچنین حل گذرایی از فرآیند گرمایش مجدد را به دست آوردند. سه عامل جریان خون، گرمای متابولیکی و ضریب انتقال حرارت جابه‌جایی در دمای سطح پوست مؤثرند. اما در بررسی‌های قبلی، جریان هوا در هر دو حالت جریان طبیعی و اجباری بر دمای سطح پوست نادیده گرفته شده است. هو^{۲۵} و همکاران [۱۴] تأثیر ضریب انتقال حرارت جابه‌جایی را بر شرایط دمایی تومور نشان دادند و با استفاده از آزمایش‌های ترموگرافی^{۲۶} پیشنهادهای خود را برای بهبود نتایج آزمایشگاهی ارائه کردند. تروکو^{۲۷} و همکاران [۱۵] با استفاده از روش معکوس به محاسبه ضریب پرفیوژن خون به صورت تابعی از دما پرداختند. آگنلی^{۲۸} و همکاران [۱۶] به بررسی محل تومور و عوامل آن پرداختند. آن‌ها در حالت دوبعدی توموری دایروی را در نظر گرفتند و مشاهده کردند که توضیح درجه حرارت در کل دامنه از ۳۷°C شروع و تا شرط جابه‌جایی در سطح پوست کاهش می‌یابد. نکته قابل توجه افزایش دما بیش از یک درجه سانتیگراد در محلی است که تومور در آن واقع شده است. گلنشان و همکاران [۱۷] به بررسی توزیع نانو ذرات مغناطیسی در بافت سرطانی به کمک الگوریتم ژنتیک^{۲۹} پرداختند. برای حل معادلات حاکم از روش شبکه بولترمن^{۳۰} استفاده شده است. لیو^{۳۱} و چن^{۳۲} [۱۸] به بررسی تغییر دوفازی در انتقال حرارت زیستی برای درمان به روش هایپرترمیای مغناطیسی پرداختند. لیانگروکسا^{۳۳} و همکارانش [۱۹] به بررسی پارامتری گرمایش به علت هایپرترمیای مغناطیسی به همراه پرفیوژن خون پرداختند. عدد فوریه^{۳۴}، عدد ژول^{۳۵} و اتلاف انرژی^{۳۶} پارامترهایی بودند که تغییرات آن مورد بررسی قرار گرفت. آقای گوپتا^{۳۷} و همکارانشان [۲۰] یک مدل ریاضی برای توصیف انتقال حرارت در بافت در طول هایپرترمیای در نظر گرفتند.

^{۲۲} Osman

^{۲۳} Finite element

^{۲۴} Ng

^{۲۵} Hu

^{۲۶} Thermography

^{۲۷} Trucu

^{۲۸} Agnelli

^{۲۹} Algorithm

^{۳۰} Boltzman

^{۳۱} Liu

^{۳۲} Chen

^{۳۳} Liangruksa

^{۳۴} Fourier's number

^{۳۵} Joule number

^{۳۶} Energy dissipation

^{۳۷} Gupta

در این پژوهش معادله مورد استفاده معادله غلظت است. از آنجا که بافت‌های سرطانی دارای هندسه‌های پیچیده‌ای هستند، برای تحلیل آن‌ها نیاز به روشی داریم که بتواند هر نوع هندسه را شبکه‌بندی کرده و معادلات مذکور را حل کند. به دلیل آن‌که که در مقالات هایپرترمیا از شبکه بی‌ساختار برای بررسی هایپرترمیا با استفاده از تزریق نانوذرات استفاده نشده است، در این پژوهش هدف آن است که با استفاده از شبکه بی ساختار مثلثی برای هندسه‌های مختلف، به روش حجم کنترل، یک مدل عددی جهت تعیین غلظت نانوذرات در بافت سرطانی در شرایط مختلف تزریق ارائه گردد. برای این منظور از کدنویسی در نرم‌افزار فرترن استفاده شده است.

۶- شبکه‌بندی

در این پژوهش شبکه به صورت مثلثی برای یک هندسه دوبعدی در نظر گرفته شده است. شکل (۱) بیانگر دو سلول همسایه از یک شبکه مثلثی است. سلول مورد نظر با سه نقطه a , b و c مشخص شده و مرکز آن نقطه P است. برای بررسی این سلول با همسایه‌ها، سلول همسایه با ضلع ab در نظر گرفته شده و مرکز این سلول با نقطه A مشخص شده است. در این شکل سه بردار n , e_η و e_ξ مشخص شده‌اند که به ترتیب بردار یکه در راستای عمود بر ضلع، بردار یکه در راستای مماس بر ضلع و بردار یکه در راستای دو مرکز سلول هستند. $\Delta\eta$ و $\Delta\xi$ به ترتیب نشان‌دهنده طول ضلع و فاصله دو مرکز سلول هستند. سه بردار بدین صورت محاسبه می‌شوند [۲۱]:

$$n = \frac{y_b - y_a}{\Delta\eta} i - \frac{x_b - x_a}{\Delta\eta} j \quad (14)$$

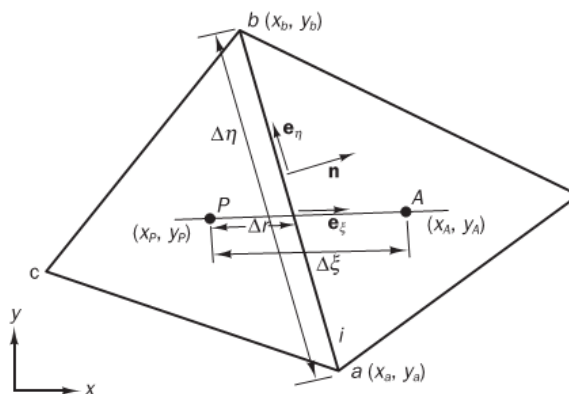
$$e_\xi = \frac{x_A - x_P}{\Delta\xi} i + \frac{y_A - y_P}{\Delta\xi} j \quad (15)$$

$$e_\eta = \frac{x_b - x_a}{\Delta\eta} i + \frac{y_b - y_a}{\Delta\eta} j \quad (16)$$

$$\Delta\eta = \sqrt{(x_b - x_a)^2 + (y_b - y_a)^2} \quad (17)$$

$$\Delta\xi = \sqrt{(x_A - x_P)^2 + (y_A - y_P)^2} \quad (18)$$

این بردارهای یکه در گسسته‌سازی معادلات به روش شبکه بدون ساختار به کار می‌روند. برای نمونه گسسته سازی ترم دیفیوژن

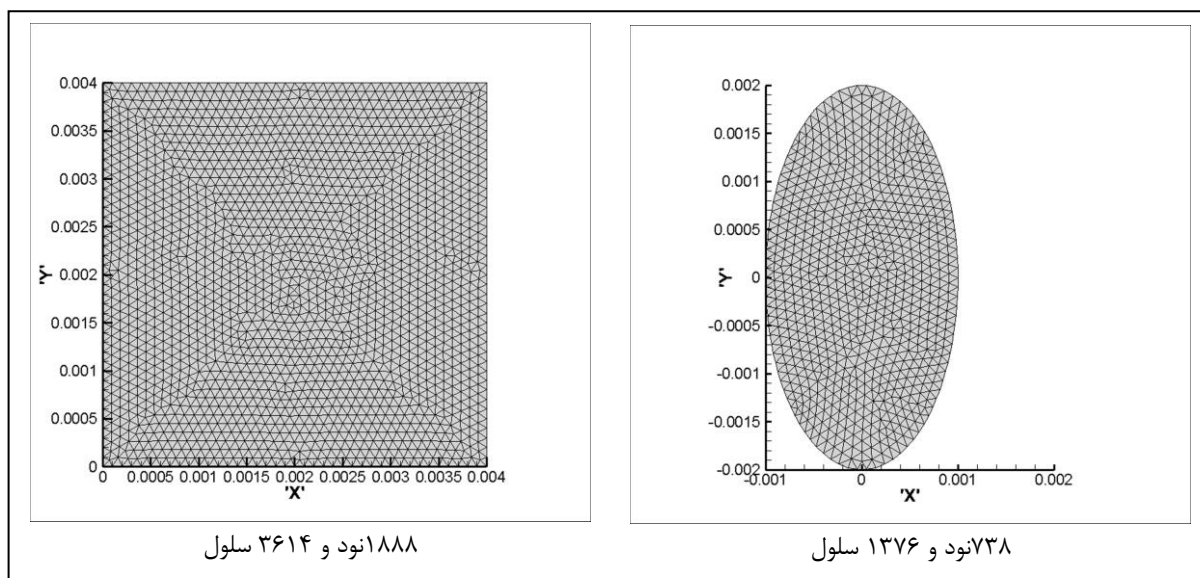


شکل ۱: حجم کنترل مرکز سلولی در شبکه مثلثی [۲۱]

برای یک حجم کنترل در نهایت به فرم زیر است [۲۱]:

$$\int_{cv} \text{div}(\Gamma \text{grad } \phi) dv = \frac{n \cdot n \Delta A_i}{n \cdot e_\xi} \frac{\phi_A - \phi_P}{\Delta \xi} - \frac{e_\xi \cdot e_\eta \Delta A_i}{n \cdot e_\xi} \frac{\phi_b - \phi_a}{\Delta \eta} \quad (19)$$

در این پژوهش دو هندسه مربعی و بیضی در نظر گرفته شده و تعداد نود^{۳۸} ها و سلولها نمایش داده شده است که نمونه آن را در شکل (۲) ملاحظه می کنید.



شکل ۲: شبکه بندی مثلثی برای دو هندسه مربع و بیضی

شبکه بندی فوق برای وضوح تصویر با تعداد مش کمتر نمایش داده شده است. در کد عددی برای شبکه بندی مربع تعداد ۲۰۱۱۹ نود و ۳۹۷۰۴ سلول و برای بیضی ۱۶۹۸۸ نود و ۳۳۴۹۰ سلول استفاده شده است. برای آن که خطای حاصل از مش مثلثی کاهش پیدا کند شبکه بندی ریزتر انتخاب شده است.

۷- معادله غلظت

معادله (۸) نشان دهنده غلظت نانوذرات مغناطیسی تزریق شده در بافت سرطانی است. هدف از تزریق نانوذرات افزایش دمای بافت سرطانی و رساندن دمای همه نقاط بافت به ۴۳°C است. در این پژوهش فروسیال حاوی نانوذرات مگنتیت^{۳۹} (Fe_3O_4) استفاده شده و به بافت سرطانی تزریق می شود. آقای کرانک^{۴۰} [۲۲] در سال ۱۹۷۵ برای یک هندسه دو بعدی و برای یک نقطه تزریق آبی یک حل تحلیلی به دست آورده است که برای اطمینان از صحت کد عددی نتایج را با آن مقایسه می کنیم. معادله حل تحلیلی کرانک به فرم زیر است:

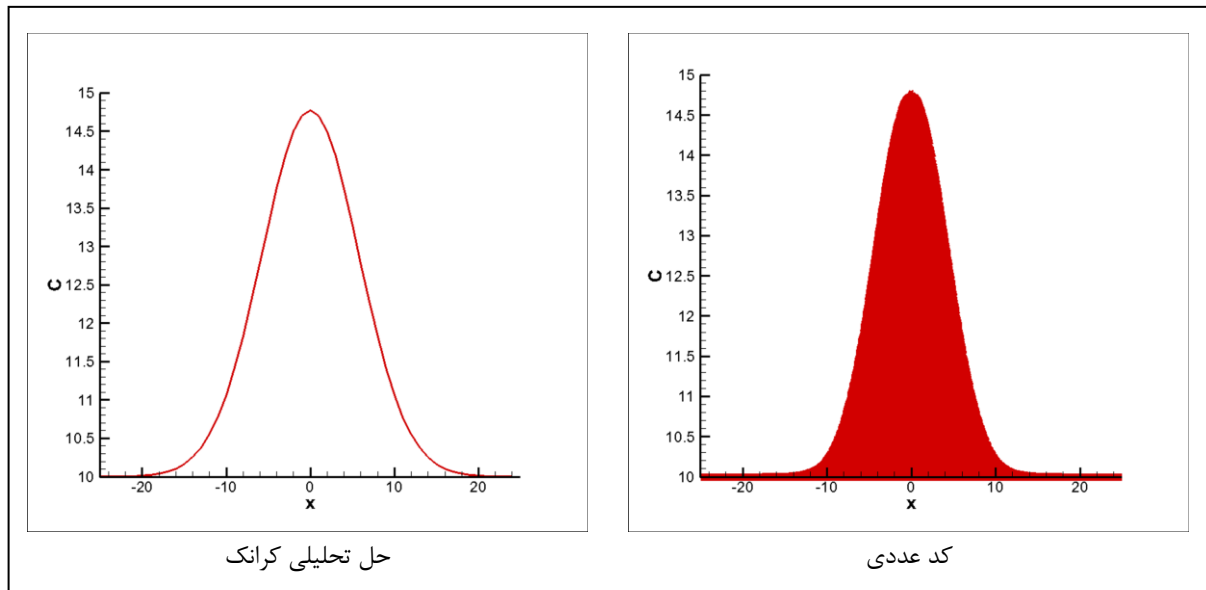
^{۳۸} Node

^{۳۹} Magnetit

^{۴۰} crank

$$C = C_i + \frac{M}{\sqrt{\pi Dt}} e^{-\frac{r^2}{4Dt}} \quad (20)$$

که در آن C_i غلظت اولیه M چشمه آبی تزریق، D ضریب دیفیوژن، r فاصله از نقطه تزریق و t زمان است که $C_i = 10 \frac{mu}{lu^3}$ ، $M = 1000 \frac{mu}{lu^3 \cdot ts}$ ، $D = \frac{1}{6}$ و $t = 100 \text{ sec}$ در نظر گرفته شده است. یک مربع $50 \text{ m} \times 50 \text{ m}$ را در نظر می‌گیریم چراکه معادله حل تحلیلی برای یک هندسه دو بعدی نامحدود است. تزریق لحظه‌ای در مرکز مربع انجام می‌شود. به منظور رسیدن به شرایط تزریق لحظه‌ای زمان تزریق نزدیک به صفر در نظر گرفته شده و ۱۰۰ ثانیه پس از آن میزان غلظت با حل تحلیلی مقایسه می‌شود. در شکل (۳) نمودار حل تحلیلی معادله (۲۰) به ازای $y=0$ و مقادیر مختلف x رسم شده است. از آنجا که در کد عددی به دلیل مثلثی بودن مش، نمی‌توان در $y=0$ نمودار رسم کرد، نمودار کد عددی به ازای همه مقادیر x و y رسم شده است. در برخی نقاط آن را می‌توان با حل تحلیلی مقایسه کرد. در نقطه مرکز مربع یا همان نقطه تزریق مقدار غلظت $14/774$ است که در کد عددی نیز همین مقدار است.

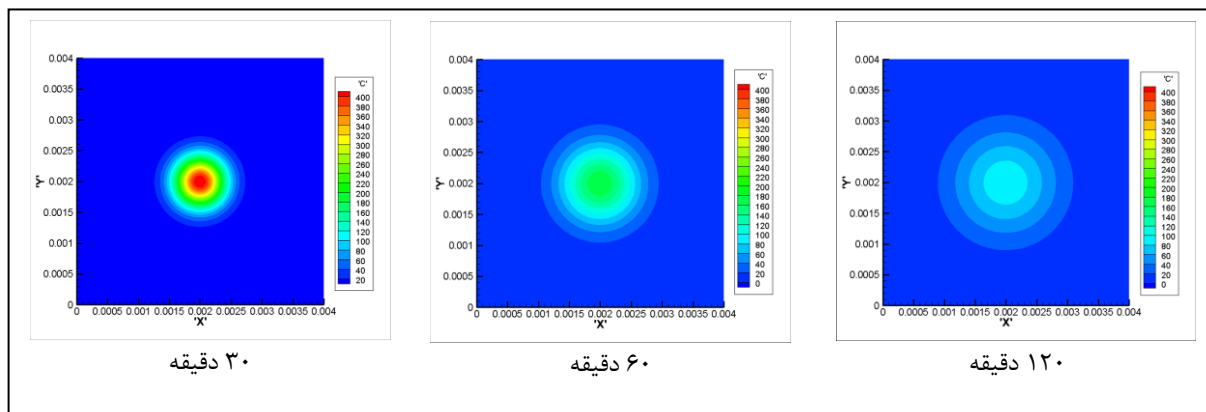


شکل ۳: مقایسه نمودار معادله حل تحلیلی کرانک با کد عددی-تغییرات غلظت برحسب x برای یک نقطه تزریق

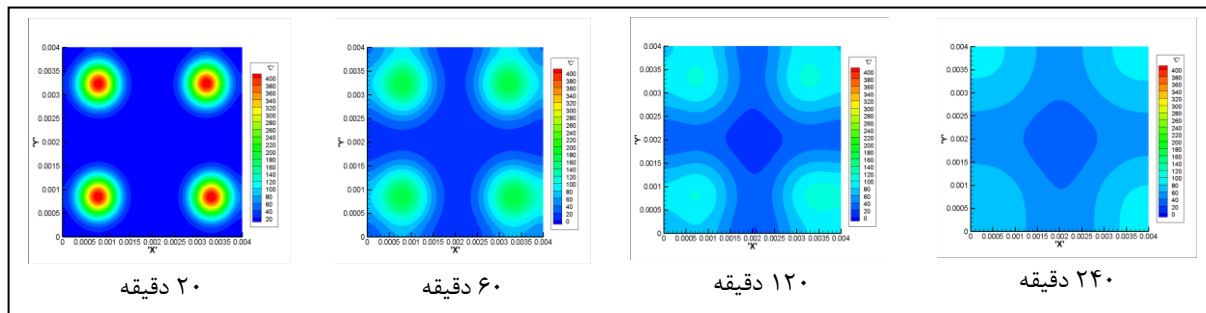
در کناره‌ها که هنوز غلظت فروسیال تزریق شده پس از گذشت ۱۰۰ ثانیه به آن نفوذ نکرده است، مقدار غلظت نزدیک به ۱۰ است که همان مقدار اولیه C_i می‌باشد. در کد عددی نیز در کناره‌ها به همین صورت است. اختلاف جزئی که بین جواب‌ها مشاهده می‌شود به دلیل آن است که در مش مثلثی نقطه تزریق در نزدیک‌ترین سلول به مرکز مربع در نظر گرفته شده است. با این وجود جواب‌های حاصل از کد عددی مطابقت خوبی با معادله حل تحلیلی کرانک دارد.

ابتدا یک نقطه تزریق برای یک مربع $0.004 \text{ m} \times 0.004 \text{ m}$ نظر گرفته می‌شود. زمان تزریق ۱۲۰۰ ثانیه و کانتورهای غلظت ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از اتمام تزریق رسم شده است. همان‌طور که در شکل (۴)

مشاهده می‌شود، بیشترین غلظت در نقطه تزریق واقع شده است و با فاصله گرفتن از محل تزریق میزان غلظت کاهش می‌یابد. واضح است که یک نقطه تزریق برای رسیدن به یک توزیع غلظت یکنواخت درون بافت سرطانی کافی نبوده و برای رسیدن به هدف هایپرترمی که افزایش دمای یکنواخت است، باید تعداد نقاط تزریق را افزایش داد. تعداد نقاط تزریق را به چهار نقطه افزایش می‌دهیم. ۱۲۰۰ ثانیه تزریق انجام می‌شود، کانتورهای غلظت ۲۰، ۶۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه پس از تزریق در شکل (۵) نمایش داده شده است.



شکل ۴: غلظت فروسیال برحسب $\frac{kg}{m^3}$ برای یک نقطه تزریق ($v = 0.2 cm^3, \dot{v} = 10 \frac{\mu l}{min}, \alpha = 0.1$)



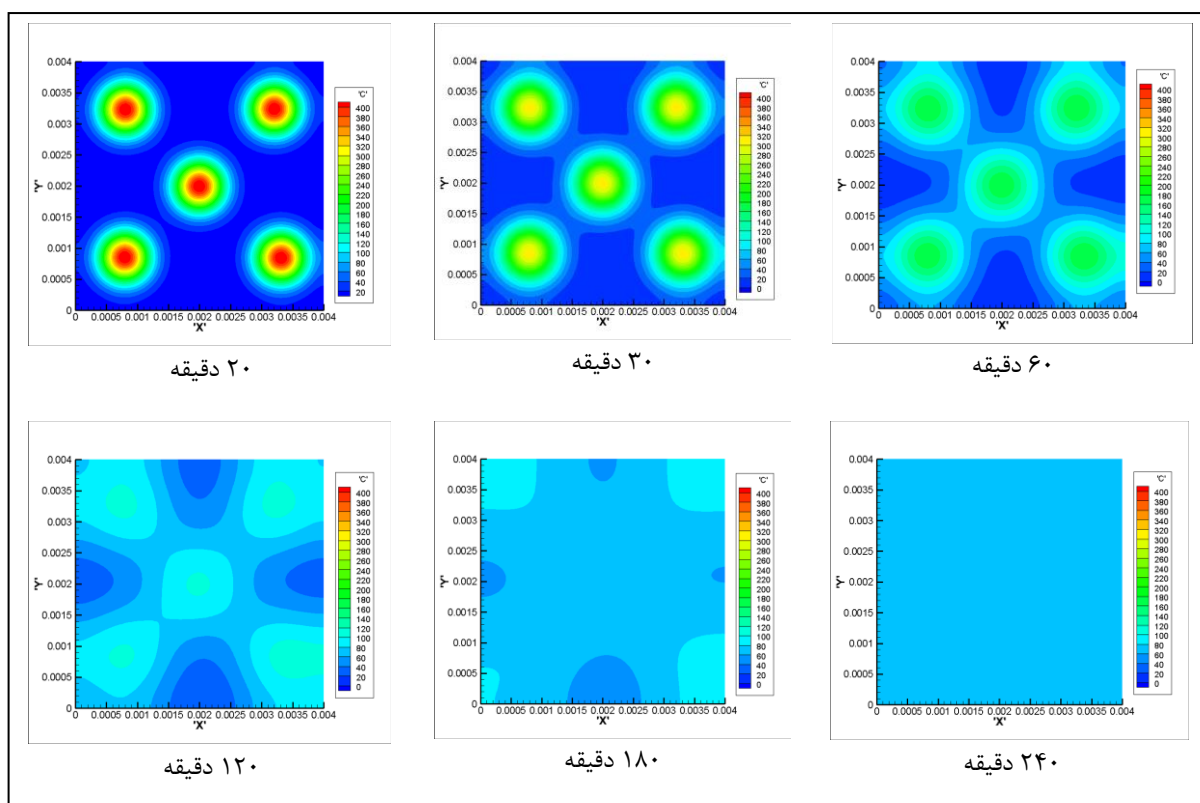
شکل ۵: غلظت فروسیال برحسب $\frac{kg}{m^3}$ برای چهار نقطه تزریق ($v = 0.2 cm^3, \dot{v} = 10 \frac{\mu l}{min}, \alpha = 0.1$)

همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود غلظت در نقاط تزریق بیشترین مقدار را دارد و با گذشت زمان این غلظت در سایر نقاط پخش می‌شود، با این وجود فروسیال به‌طور یکنواخت توزیع نشده است. باید توجه کرد که شاید در زمان طولانی‌تر بتوان با چهار نقطه به یک غلظت یکنواخت دست یافت، اما هم زمان زیادی باید صرف این کار کرد و هم اینکه ممکن است میزان غلظت برای افزایش یکپارچه دمای بافت کافی نباشد. بنابراین نقاط تزریق را به پنج نقطه افزایش می‌دهیم که در شکل (۶) آن را مشاهده می‌کنید. مختصات نقاط تزریق و نزدیک‌ترین مرکز سلول به آن در جدول (۱) آورده شده است. نزدیک‌ترین مرکز سلول به محل تزریق بدین خاطر در نظر گرفته شده که به دلیل مثلثی بودن مش امکان قرارگیری دقیق مرکز سلول بر

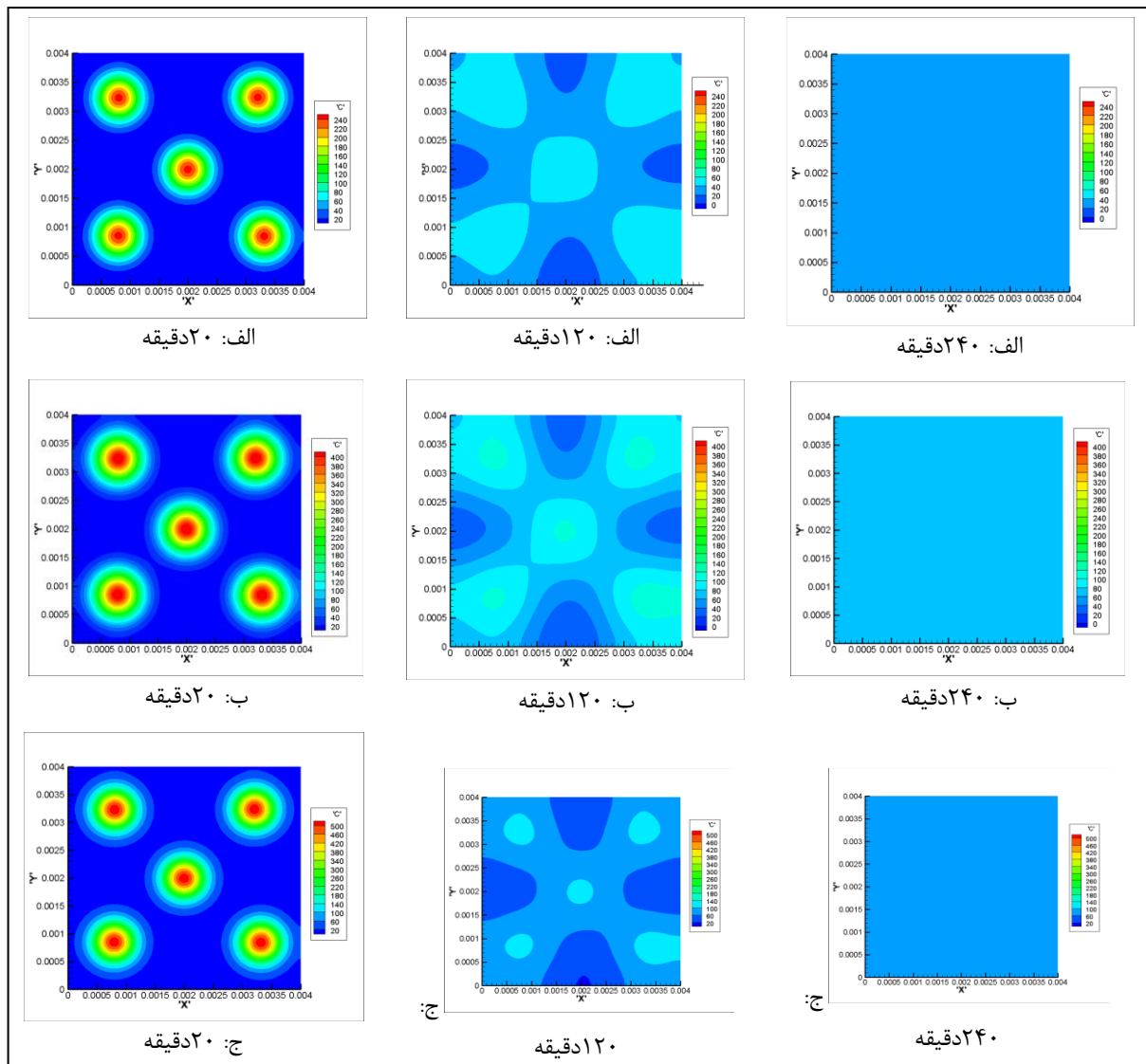
نقطه تزریق انتخابی وجود ندارد. لذا نزدیکترین مرکز سلول به آن در نظر گرفته می‌شود که فاصله بسیار اندکی با نقطه تزریق دارد. برای تزریق ۴ نقطه شکل (۵) نیز به جز نقطه مرکز مربع که اعمال نشده، بقیه نقاط تزریق همان نقاط جدول (۱) است.

جدول ۱: مختصات نقاط تزریق و نزدیکترین مرکز سلول به آن برای هندسه مربع

مختصات نزدیکترین مرکز سلول	مختصات نقطه تزریق	تعداد نقاط
$(1.993 \times 10^{-3}, 1.997 \times 10^{-3})$	$(2 \times 10^{-3}, 2 \times 10^{-3})$	۱
$(8.036 \times 10^{-4}, 3.231 \times 10^{-3})$	$(8 \times 10^{-4}, 3.24 \times 10^{-3})$	۲
$(3.203 \times 10^{-3}, 3.240 \times 10^{-3})$	$(3.2 \times 10^{-3}, 3.24 \times 10^{-3})$	۳
$(7.942 \times 10^{-4}, 8.529 \times 10^{-4})$	$(8 \times 10^{-4}, 8.4 \times 10^{-4})$	۴
$(3.311 \times 10^{-3}, 8.449 \times 10^{-4})$	$(3.32 \times 10^{-3}, 8.4 \times 10^{-4})$	۵



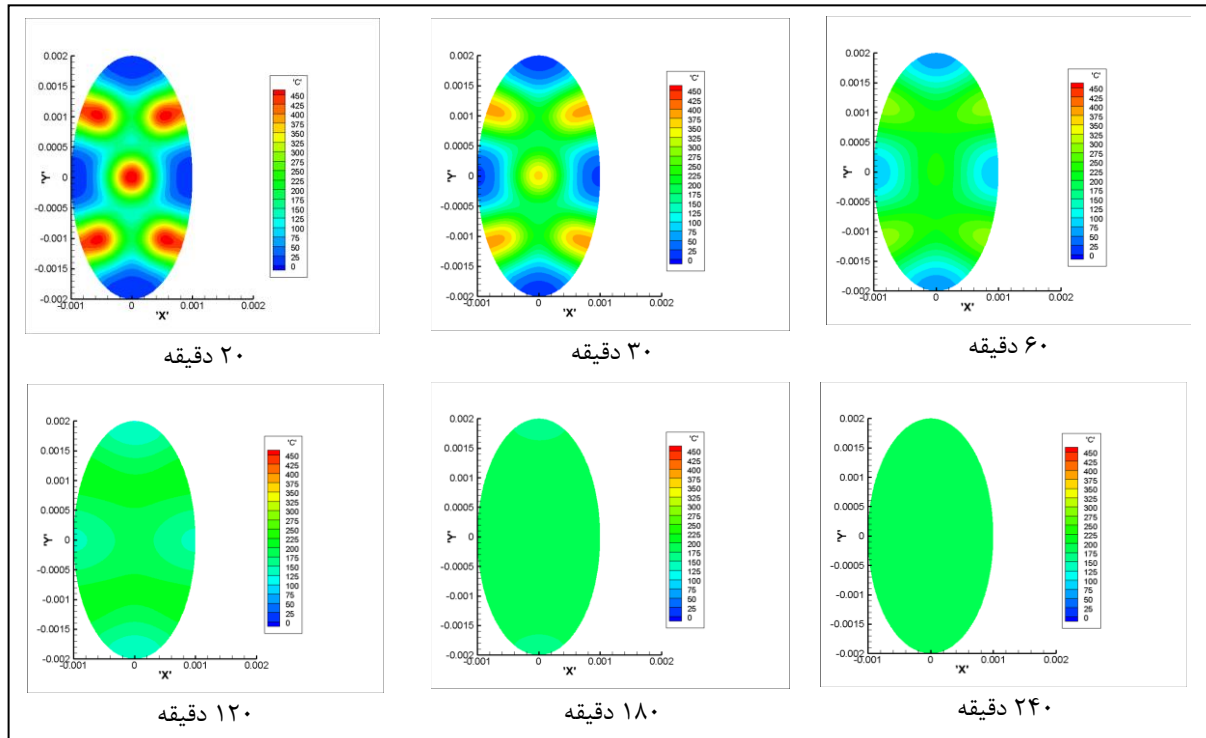
بدین ترتیب شرایط لازم برای بالا بردن دمای بافت سرطانی مهیا می‌شود. حال نرخ تزریق فروسیال و حجم آن را تغییر داده و نتایج ۲۰، ۱۲۰ و ۲۴۰ دقیقه پس از تزریق به ازای ۵ نقطه تزریق باهم مقایسه می‌گردد. در شکل (۷) حالت (الف) مشاهده می‌شود که با کاهش حجم تزریق مقدار غلظت توزیع شده در بافت کاهش یافته است. با توجه به رابطه (۱۳) این امر ممکن است باعث کمتر بالا رفتن دمای بافت سرطانی شود. مقایسه حالت (الف) با (ب) نشان می‌دهد که با افزایش حجم تزریق میزان غلظت در یک زمان یکسان افزایش می‌یابد. میزان غلظت در حالت (ب) نزدیک به دو برابر حالت (الف) است. مقایسه حالت (ب) و (ج) نشان می‌دهد که افزایش نرخ تزریق باعث افزایش غلظت در محل تزریق شده و در کناره‌ها در ابتدا این مقدار کم‌تر است و به تدریج نفوذ فروسیال غلظت بافت را یکنواخت می‌کند.



شکل ۷: غلظت فروسیال برحسب $\frac{kg}{m^3}$ برای پنج نقطه تزریق الف) $\alpha = 0.1$, $\dot{v} = 10 \frac{\mu l}{min}$, $v = 0.1 cm^3$

ب) $\alpha = 0.1$, $\dot{v} = 10 \frac{\mu l}{min}$, $v = 0.2 cm^3$ ج) $\alpha = 0.1$, $\dot{v} = 30 \frac{\mu l}{min}$, $v = 0.2 cm^3$

از آن جا که در اکثر مقالات مربوط به هایپرترمیا هندسه بیضی به عنوان بافت سرطانی در مغز در نظر گرفته شده، هندسه دیگری که مورد بررسی قرار می گیرد، بیضی است. بیضی به قطرهای 0.002m و 0.004m در نظر گرفته شده است. همان طور که در شکل (۸) نشان داده شده است، در ۵ نقطه به بافت سرطانی بیضی شکل تزریق انجام شده است و با گذشت ۴ ساعت به غلظت تقریباً یکنواخت $180 \frac{\text{kg}}{\text{m}^3}$ رسیده ایم.



متناسب با مقداری که دما در این روش درمانی بخواهد افزایش پیدا کند، حجم و نرخ تزریق نانوذرات تعیین می شود. در جدول (۲) مختصات نقاط تزریق و مختصات نزدیک ترین مرکز سلول به نقطه تزریق برای هندسه بیضی آورده شده است. در بیضی مرکز دستگاه مختصات در مرکز بیضی واقع شده است.

جدول ۲: مختصات نقاط تزریق و نزدیک ترین مرکز سلول به آن برای هندسه بیضی

مختصات نزدیک ترین مرکز سلول	مختصات نقطه تزریق	تعداد نقاط
$(4.997 \times 10^{-4}, 9.954 \times 10^{-4})$	$(5 \times 10^{-4}, 1 \times 10^{-3})$	۱
$(-5.032 \times 10^{-4}, 1.004 \times 10^{-3})$	$(-5 \times 10^{-4}, 1 \times 10^{-3})$	۲
$(-3.780 \times 10^{-6}, 5.713 \times 10^{-6})$	$(0, 0)$	۳
$(5.050 \times 10^{-4}, -1.004 \times 10^{-3})$	$(5 \times 10^{-4}, -1 \times 10^{-3})$	۴
$(-5.038 \times 10^{-4}, -1.005 \times 10^{-3})$	$(-5 \times 10^{-4}, -1 \times 10^{-3})$	۵

۸- نتیجه گیری

در این پژوهش با استفاده از معادله غلظت، نفوذ فروسیال به ازای یک و چند نقطه تزریق مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که توزیع غلظت برای یک نقطه تزریق کافی نبوده و تعداد نقاط تزریق افزایش داده شد. برای ۵ نقطه تزریق توانستیم به یک توزیع مناسب غلظت دست یابیم. سپس تاثیر تغییر حجم و نرخ تزریق مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که با کاهش حجم تزریق مقدار غلظت توزیع شده کاهش می یابد. همچنین با افزایش نرخ تزریق ابتدا مقدار غلظت در محل تزریق افزایش یافته و پس از گذشت زمان به حالت یکنواخت غلظت می رسیم. بنابراین هدف هایپرترمیا که توزیع یکنواخت نانوذرات در سطح بافت سرطانی بود، محقق شد. بهینه سازی نرخ، حجم و مختصات تزریق می تواند در پیشبرد بهتر این هدف موثر باشد.

مراجع

- [۱] Mornet S, Vasseur S, Grasset F, Duguet E, Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. J Mater Chem; ۱۴:۲۱۶۱-۴. SC. ۲۰۰۴
- [۲] Dend Z.S., Liu J., "Analytical study on bioheat transfer problems with spatial or transient heating on skin surface or inside biological bodies", Journal of Biomechanical Engineering, Vol. ۱۲۴, b. ۲۰۰۲
- [۳] ho park.B, Koo B.S, Kim Y.K, Kim M.K, " The Induction of Hyperthermia in Rabbit Liver by means of Duplex Stainless Steel Thermosteeds" Korean J Radiol, pp. ۹۸-۱۰۴. ۲۰۰۲
- [۴] Sdeger S, boehmer D, turk I, roigas J, Budach V, leoning S, "Interstitial Hyperthermia using self regulating thermosteeds combined with conformal radiation therapy" European Urology, pp. ۱۴۷. ۱۵۳. ۲۰۰۲
- [۵] Jordan A, Scholz R, Wust P, hling H.F, Felix R, "Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic "eld induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles" Journal of Magnetism and Magnetic Materials, pp. ۴۱۳-۴۱۹. ۱۹۹۹
- [۶] Nicholson C, " Diffusion and related transport mechanisms in brain tissue" Top Science, pp. ۸۱۵-۸۸۴. ۲۰۰۱
- [۷] Herget R, Andra W, Dambly G, Hilger I, Kaiser A, Richter U, schmidt G, "Physical Limits of Hyperthermia Using Magnetite Fine Particles". Investigative Radiology, pp. ۷۰۵-۷۱۲. ۱۹۹۸
- [۸] Laurent S, Dutz S, Hafeli O, Mahmoudi M, "Magnetic fluid hyperthermia: Focus on super paramagnetic iron oxide nanoparticles " Advances in Colloid and Interface Science, pp. ۸-۲۳. ۲۰۱۱
- [۹] Hainfeld F, Ba L, Slatkin N, Dilmanian A, Vadas M, Smilowitz M, "Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose " Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, pp. ۱۲۷-۱۳۷. ۲۰۱۴
- [۱۰] Retchie chen, Optimizing Hysteretic Power Loss of Magnetic Ferrite Nanoparticles, Massachusetts Institute of Technologi, Jun. ۰۵. ۲۰۱۳
- [۱۱] Pennes H.H, " Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Forearm" Journal of Applied Physiology, pp. ۹۳-۱۲۲. ۱۹۴۸
- [۱۲] Osman M.M, Afify E.M, "Thermal Modeling of Malignant Women's Breast" ASME J. Biomech. Eng, pp. ۲۶۹-۲۷۶. ۱۹۸۸
- [۱۳] Ng E.Y, Sudharsan N.M, "Effect of Blood Flow, Tumor and Cold Stress in a Female Breast: a Novel Time-Accurate Computer Simulation" ,Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, pp. ۳۹۳-۴۰۴. ۲۰۰۱
- [۱۴] Hu L, Gupta A, Gore J.P, Xu L.X, "Effect of Forced Convection On the Skin Thermal Expression of Breast Cancer" ASME J. Biomech. Eng, pp. ۲۰۴-۲۱۱. ۲۰۰۴
- [۱۵] Trucu D, Ingham D.B, Lesnic D, " Inverse temperature dependent perfusion coefficient reconstruction" International Journal of Non-Linear Mechanics, pp. ۵۴۲-۵۴۹. ۲۰۱۰
- [۱۶] Agnelli J.P, Barrea A.A, Turner C.V, " Tumor location and parameter estimation by thermography". Mathematical and Computer Modelling, pp. ۱۵۲۷-۱۵۳۴. ۲۰۱۱
- [۱۷] Golneshana A.A, Lahonian M, "Diffusion of magnetic nanoparticles in a multi-site injection process within a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method" Mechanics Research Communications, pp. ۴۲۵-۴۳۰. ۲۰۱۱
- [۱۸] Liu K.C, Chen H.T, " Analysis for the dual-phase-lag bio-heat transfer during magnetic hyperthermia treatment". International Journal of Heat and Mass Transfer, pp. ۱۱۸۵-۱۱۹۲. ۲۰۰۹
- [۱۹] Liangruksa M, Ganguly R, Puri I, " Parametric investigation of heating due to magnetic fluid hyperthermia in a tumor with blood perfusion" Journal of Magnetism and Magnetic Materials, pp. ۷۰۸-۷۱۶. ۲۰۱۱
- [۲۰] Gupta P.K, singh J, Rai K.N, " A numerical study on heat transfer in tissues during hyperthermia" Mathematical and Computer Modelling, pp. ۱۰۱۸, ۱۰۳۷. ۲۰۱۳
- [۲۱] Versteeg H.K, Malalasekera W, "An Introduction to Computational Fluid Dynamics"(۲nd ed.), Prentice Hall. ۲۰۰۷
- [۲۲] Crank, J., ۱۹۷۵. The Mathematics of Diffusion, ۲nd ed. Clarendon Press, Oxford.