

بررسی عددی گرما درمانی بر آسیب بافت سرطانی به روش تزریق نانوذره‌های مغناطیسی تحت اثر میدان مغناطیسی خارجی

مهدی کیهانپور

مجید قاسمی*

دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

استاد، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران، ایران

چکیده

در این پژوهش، بررسی عددی گرمادهی درمانی بر آسیب بافت سرطانی، در حضور نانوذرات مغناطیسی تحت اثر میدان مغناطیسی خارجی انجام شده است. معادلات حاکم پیوستگی، مومنتوم، غلظت و معادله آسیب آرنیوس به صورت کوپل شده در نرم افزار عددی کامسول حل و مورد بررسی قرار گرفته است. برای جریان خون مویرگ از مدل غیرنیوتنی کاریو استفاده شده است. مدل هندسی شامل مویرگ و بافت اطراف آن است که به صورت سه بعدی شبیه سازی شده است. نتایج حاکی از آن بود که بیشترین افزایش دما در ناحیه حضور نانوذره‌ها یعنی جریان خون اتفاق می‌افتد و بافت اطراف نیز در اثر این گرما با گذشت زمان دچار تغییر می‌شود بطوریکه با گذشت زمان اثر گرمادهی و تخریب بافت بیشتر می‌شود. اثر قدرت میدان و غلظت نیز بررسی شد که مشاهده گردید که با مقدار بافت آسیب دیده رابطه مستقیم دارند. در مجموع می‌توان با این روش به درمان بافت‌های مورد نظر با قرار دادن میدان مغناطیسی در نزدیکی آن و تزریق نانوذره‌ها در مقیاس‌های زمانی کم پرداخت.

واژه‌های کلیدی: گرمادهی درمانی، میدان مغناطیسی، نانوذره‌های مغناطیسی، غیرنیوتنی، آرنیوس.

Numerical Analysis of Hyperthermia on the Damage of cancerous Tissue by injection of Magnetic nanoparticles under the Influence of External Magnetic Field

M. Keyhanpour

Faculty of Mechanical engineering , K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

M. Ghasemi

Faculty of Mechanical Engineering, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran

Abstract

The purpose of this study is the numerical analysis of hyperthermia on the damage of cancerous tissue in the presence of magnetic nanoparticles under the influence of external magnetic field. For this purpose the governing equations continuity, momentum, energy and arrhenius damage equation are coupled and solved by COMSOL, a finite element based code. The blood flow in capillary is assumed as non-newtonian fluid with the Carreau viscosity model. A three dimensional geometric model includes the capillary and surrounding tissue. The results indicated that the temperature of the blood stream increases with the application of the magnetic field, and the surrounding tissue is damaged over time as a result of this heat. The effect of field strength and concentration was also investigated, which was found to correlate with the amount of damaged tissue. In general, this method can be used to degrade the tissues by placing the nearby magnetic field and injecting nanoparticles at low scales.

Keywords: Hyperthermia, Magnetic nanoparticles, Magnetic field, Non-newtonian, Arrhenius.

۱- مقدمه

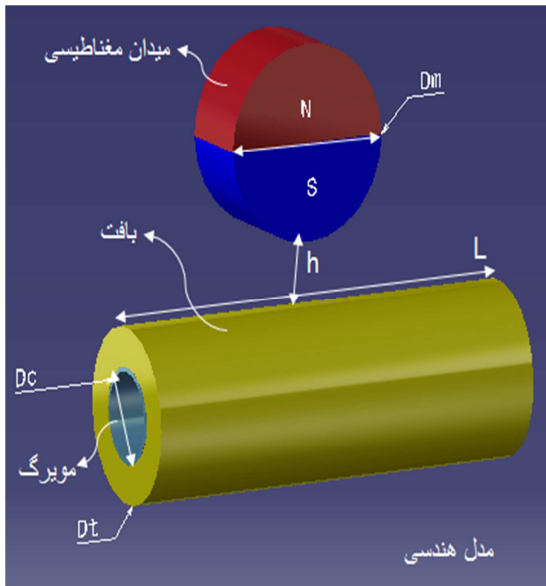
گرمادرمانی^۱ در سال‌های اخیر به یکی از روش‌های پرکاربرد درمان تبدیل شده است. یکی از کاربردهای آن درمان بافت‌های سرطانی است. گرما درمانی به روش‌های مختلفی از جمله تایش لیزر به بافت مورد نظر اعمال می‌شود، یکی از این روش‌ها تولید گرما با میدان مغناطیسی خارجی است، به این صورت که نانوذره‌های مغناطیسی به جریان خون تزریق می‌شوند سپس با اعمال میدان مغناطیسی نانوذره‌ها به نزدیکی بافت مورد نظر هدایت می‌شوند و تجمع می‌کنند. نقطه قوت این روش درمانی آن است که می‌توان گرما ناشی از اعمال میدان که در نانوذره‌های مغناطیسی ایجاد می‌شود را به محل مورد نظر هدایت کرد که از آسیب به بافت‌های همجوار جلوگیری بیشتری به عمل می‌آید.

الیسون و همکاران به بررسی گرما تولیدی ناشی از اعمال میدان مغناطیسی به نانوذره‌های موجود در جریان سیال نیوتنی آب پرداختند.

آن‌ها نتیجه گرفتند که برای ذره‌های سوپراپارامگناطیس، گرما ناشی از دو فرآیند آسایش برانویون و نیل است و مشاهده کردند که افزایش اندازه در ابعاد زیر ۲۰ نانومتر موجب افزایش گرما می‌شود و در ابعاد بالای ۲۰ نانومتر افزایش اندازه ذره موجب کاهش حرارت تولیدی می‌شود. همچنین گرما تولیدی و افزایش دمای آب با فرکانس میدان رابطه مستقیم دارد [۱].

وانگ و همکاران با بکارگیری حل عددی میزان افزایش دما در طی گرمادهی درمانی با تزریق نانوذره‌های مغناطیسی به یک تومور سرطانی را بر اساس معادله پنس (معادله انرژی در بافت زنده) مدل‌سازی کرده و نتایج را گزارش نموده‌اند. در نتایج اعلام شد که گرما تولیدی ناشی از نفوذ نانوذره‌ها به داخل بافت سرطانی بسیار اندک است و سهم قابل توجه گرما ناشی از تجمع نانوذره‌ها درون جریان خون می‌باشد [۲]. ویلمولر و همکاران مدلی برای اندازه‌گیری مقدار جذب گرما توسط نانوذرات مغناطیسی بر اساس تأثیر قطر و فرکانس میدان بررسی نمودند و ضمناً آزمایش‌هایی با بررسی اثر نانوذره‌ها در آب انجام دادند و نتایج تئوری و آزمایشگاهی را با یکدیگر مقایسه کردند که تطابق خوبی

^۱ Hyperthermia



شکل ۱- طرحواره مسأله مورد بررسی

ابعاد هندسی و مقادیر مربوط به میدان مغناطیسی در جدول ۱ آورده شده است [۶].

جدول ۱- مقادیر مربوط به هندسه مسأله و میدان مغناطیسی

| پارامتر | (واحد) مقدار |
|---------------------------|--------------|
| طول مویرگ (L) | ۱ (mm) |
| قطر مویرگ سرطانی (Dc) | ۴۰ (μm) |
| ضخامت بافت سرطانی (Dt) | ۵۰ (μm) |
| قطر میدان مغناطیسی (Dm) | ۴ (mm) |
| فرکانس میدان مغناطیسی (f) | ۱ (MHz) |

سیال پایه برای حضور نانوذره‌ها خون می‌باشد. خون در مویرگ‌ها یک رفتار غیرنوتنی از خود نشان می‌دهد برای شبیه سازی خون از مدل غیرنوتنی کاریو استفاده شده است [۸].

نانوذره‌های مغناطیسی با فرض پایه آهن (Fe_3O_4) و خاصیت ابر مغناطیسی^۴ که سازگاری خوبی با محیط زنده دارند با اندازه ۵۰ نانومتر و مغناطیس پذیری (X) برابر با ۲۰ مورد استفاده قرار گرفته است [۹]. برای بررسی اثر میدان مغناطیسی بر نانوذره‌ها و تأثیرشان بر جریان خون از روش غیر مستقیم استفاده شده که رابطه آن به صورت زیر است [۱۰].

$$H = \left(\frac{B}{\mu_0}\right) \left(\frac{Dm}{2}\right)^2 \frac{1}{(x - x_{Mag})^2 + (z - z_{Mag})^2} \quad (2)$$

در معادله بالا x_{Mag} مرکز میدان مغناطیسی در راستای محور X و z_{Mag} فاصله عمودی مرکز میدان در راستای محور z است. B چگالی شار مغناطیسی^۵ که از آن در ادامه با عنوان قدرت میدان مغناطیسی استفاده می‌شود. μ_0 ضریب تراوایی مغناطیسی خلأ می‌باشد. سایر

با هم داشتند. بر اساس نتایج مقدار جذب گرما وابسته به اندازه ذرات است. آن‌ها بیشترین مقدار جذب گرما توسط نانوذرات را ۴۴۷ وات بر گرم گزارش کردند و اعلام داشتند می‌توان به مقادیر بیشتری نیز دست یافت [۳].

هوشمند و همکاران به بررسی عددی اثر گرمادرمانی با استفاده از لیزر در بافت پرداختند. آن‌ها از مدل تأخیر فاز دوگانه برای بررسی اثر دمایی لیزر بر خون استفاده کردند. نتایج نشان می‌داد که این روش حل دمایی کمتری نسبت به مدل کلاسیکی که برای بررسی اثر چشمه گرمایی تابشی توسعه یافته بود، نشان می‌داد همچنین مقایسه کار عددی با آزمایشگاهی حاکی از تطابق خوب بین آن‌ها بود [۴].

گوپتا و همکاران اثر پرتوهای الکترو مغناطیسی در گرمادرمانی را به صورت عددی بررسی کردند. آن‌ها معادله اصلاح شده پنس را با روش عددی اغتشاش هموتویی^۱ حل کردند. نتایج نشان می‌داد پارامتر-های رسانندگی بافت، آهنگ پرفیوژن^۲ خون، دمای سطح و بهره نیروی آنتن^۳ در توزیع دمای بافت اثرگذارند. بخش مهم دیگر این مطالعه شبیه‌سازی مسأله در سه دستگاه مختصاتی دکارتی، استوانه‌ای و کره‌ای بود که نشان می‌داد بیشترین مقدار انتقال گرما در دستگاه مختصات کره‌ای و کمترین آن در دستگاه مختصات دکارتی اتفاق می‌افتد [۵].

نعمتی و همکاران به بررسی نفوذ نانوذره‌ها تحت اعمال میدان مغناطیسی در یک بافت سرطانی پرداختند. آن‌ها بافت را به صورت محیط متخلخل فرض نمودند. در نتایج اعلام شد، که پس از گذشت ۲۴ ساعت نفوذ نانوذره‌ها به داخل بافت بسیار اندک بود [۶].

یوهانسون و همکاران به صورت آزمایشگاهی امکان به کارگیری نانوذره‌های مغناطیسی را در درمان سرطان پروستات بررسی نمودند. گرمادرمانی به دلیل پوشش نامناسب پروستات (چربی) و قرار گرفتن بافت‌های مهم در اطراف آن روش کارآمدی نیست. ازین رو اضافه شدن نانوذرات با پایه آهن در گرمادهی درمانی و دستیابی به دمای بالای در نقطه مورد نظر، در نتایج آزمایش فوق ذکر شد [۷].

در این پژوهش، اثر گرمایی نانوذرات مغناطیسی بر تخریب بافت سرطانی به صورت عددی بررسی شده است. بدین منظور بافت سرطانی و مویرگ به صورت سه‌بعدی شبیه‌سازی شده است و نانوذرات مغناطیسی همراه جریان خون غیرنوتنی تحت اثر میدان مغناطیسی قرار گرفته و گرمای تولیدی در جریان خون به بافت اطراف منتقل می‌شود که با استفاده از معادله آرنیوس اثر این گرما بر تخریب بافت سرطانی گزارش شده است. اثر پارامترهای مختلف از جمله غلظت نانوذرات، قدرت میدان مغناطیسی، زمان و فاکتور فرکانسی مطالعه و پیرامون آن‌ها بحث شده است.

۲- هندسه مسأله

هندسه شکل شامل مویرگ و بافت سرطانی اطراف آن است که به صورت سه بعدی در شکل ۱ نشان داده شده است. مرکز میدان مغناطیسی در مرکز بافت و به فاصله ۱۰ میلی‌متر از دیواره بالایی مویرگ فرض شده است.

¹ Hemotopy perturbation method

² Blood perfusion rate

³ Antenna power

⁴ Superpara magnetism

⁵ Magnetic flux density

۲-۳- معادله حاکم بر نانوذرهای مغناطیسی

به دلیل جرم و ابعاد بسیار کم نانوذرهای سرعت پاسخ دهی آنها به نیروی خارجی بسیار کم است پس با حضور نانوذرهای در جریان خون و اعمال میدان مغناطیسی، حرکت ذره‌ها تأثیر پذیرفته از نیروی هیدرودینامیکی جریان سیال و نیروی مغناطیسی است [۶]. معادله حرکت نانوذر از قانون فیک^۱ به دست می‌آید [۱۰]:

$$\frac{\partial C_{MNP}}{\partial t} + \nabla \cdot (C_{MNP} \vec{V}_{MNP}) = \nabla \cdot (D_{blood} \nabla C_{MNP}) \quad (10)$$

\vec{V}_{MNP} سرعت نانوذرهای مغناطیسی می‌باشد که از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\vec{V}_{MNP} = \frac{F_{mag}}{6\pi\mu r_{MNP}} + \vec{V}_f \quad (11)$$

r_{MNP} شعاع نانوذرهای مغناطیسی و \vec{V}_f سرعت سیال می‌باشد.

D_{blood} ضریب نفوذ^۲ نانوذرهای در خون است:

$$D = D_B + D_S \quad (12)$$

$$D_B = \frac{K_b T}{6\pi\mu r_{MNP}} \quad (13)$$

T و K_b به ترتیب دمای خون و ثابت بولتزمن می‌باشند. D_S

ضریب پراکنندگی در خون است که مقدارش $10^{-12} \times 3/5$ است.

۳-۳- معادله انرژی حاکم بر خون و بافت

حضور نانوذرهای مغناطیسی و اعمال میدان منجر به تولید گرما در جریان خون می‌شود که این تولید گرما ناشی از فرآیندهای آسایش نیل و برانینون است [۱۶].

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \nabla \cdot VT - \nabla \cdot (k \nabla T) = q_{blood} + q_{metabolic} \quad (14)$$

q_{blood} عبارت حرارت تولیدی است که از مجموع دو فرآیند موازی

نیل (τ_N) و براونی (τ_B) به دست می‌آید و $q_{metabolic}$ گرمای تولیدی در بافت سرطانی است. این فرآیندها به صورت پر تعریف می‌شوند [۱]:

$$\tau_N = \frac{\tau_0}{2} \sqrt{\frac{\pi K_b T}{K_M \chi_{MNP}}} e^{\frac{K_M \chi_{MNP}}{K_b T}} \quad (15)$$

$$\tau_B = \frac{3\mu \chi_{MNP}}{K_b} \quad (16)$$

K_M ثابت ناهمسانگردی^۳ و τ_0 ثابت زمانی نیل است [۱]. در نهایت

عبارت تولید گرما در جریان خون به صورت زیر در می‌آید:

$$q_{blood} = \frac{1}{2} \mu_0 \chi H^2 \frac{(2\pi f)^2 \tau_{eff}}{1 + (2\pi f \tau_{eff})^2} C_{MNP} \quad (17)$$

f فرکانس میدان مغناطیسی، C_{MNP} غلظت نانوذرهای در مویرگ، H دامنه میدان مغناطیسی و τ_{eff} مجموع موازی فرآیندهای آسایش است. با توجه به کارهای نعمتی و وانگ که نشان دادند نفوذ در بافت سرطانی بسیار اندک و در زمان‌های بالا اتفاق می‌افتد و با توجه به اینکه گرمادهی درمانی در مقیاس‌های ثانیه انجام می‌شود پس نفوذ گرما به بافت سرطانی را مطابق وانگ ناشی از تجمع ذرات در دیواره رگ فرض می‌کنیم. سایر مقادیر مربوط به پارامترهای استفاده شده در معادلات بالا در جدول ۳ آمده است.

ویژگی‌های مربوط به شبیه سازی خون و مقادیر مربوط به لزجت در جدول ۲ آورده شده است. چگالی خون نیز با توجه به رابطه چین و همکاران برای خون با هماتوکریت ۴۵٪ محاسبه شده است [۱۱].

جدول ۲- مقادیر مربوط به خون [۱۲]

| پارامترها | مقدار (واحد) |
|---------------------------------------|----------------|
| لزجت در نرخ برشی بی‌نهایت (μ_2) | ۰/۰۰۳۴۵ (Pa.s) |
| لزجت در نرخ برشی صفر (μ_1) | ۰/۰۵۶ (Pa.s) |
| شاخص توانی (n) | ۰/۳۵۶۸ |
| زمان آسایش (λ) | ۳/۳۱۳ s |
| چگالی (ρ) | ۱۰۵۶/۲ |

۳- معادلات حاکم

در این قسمت معادلات حاکم بر جریان خون، نانوذرهای مغناطیسی و تأثیر حرارتی آنها بر خون و بافت آورده شده است.

۳-۱- معادله حاکم بر خون

با فرض تراکم ناپذیری و غیرنیوتنی بودن خون، معادلات پیوستگی و مومنوم حاکم بر جریان سیال به صورت زیر در می‌آید [۱۳]:

$$\rho \nabla \cdot (V) = 0 \quad (3)$$

$$\rho \frac{\partial V}{\partial t} + \rho (V \cdot \nabla) V = \nabla \cdot [-\bar{P} + \mu(\nabla V + (\nabla V)^T)] + F \quad (4)$$

در رابطه بالا عبارت F نیروی حجمی وارد شده به خون ناشی از حضور و تجمع ذرات می‌باشد. در این بررسی با توجه به غلظت کم نانوذرهای در مویرگ این نیرو تأثیری بر جریان خون و انحراف آن ندارد ولی حییبی و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که افزایش غلظت نانوذرهای در دیواره موجب گرفتگی و یا تشکیل گردابه و انحراف جریان می‌شود [۱۴]. این نیرو به طور غیر مستقیم از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$F = n_p F_{mag} \quad (5)$$

$$F_{mag} = F_{MNP} + F_{RBC} \quad (6)$$

نیروی مغناطیسی وارد شده به سیال شامل نیروهای وارده به نانوذرهای مغناطیسی (F_{MNP}) و همچنین نیروی وارده به گلبول‌های قرمز به خاطر آهن موجود در آنها است. حییبی و همکاران نشان دادند که از این نیرو در مویرگ‌ها که سرعت در آنها بسیار کم است نمی‌توان صرف نظر کرد [۱۵].

$$F_{MNP} = 0.5 \chi_{MNP} \mu_0 \frac{3\chi_{MNP}}{3 + \chi_{MNP}} \nabla |H^2| \quad (7)$$

$$F_{RBC} = 0.5 C_{RBC} \mu_0 \chi_{RBC} \nabla |H^2| \quad (8)$$

نیروهای مغناطیسی از روابط بالا به دست می‌آیند، χ_{RBC} مغناطیس پذیری گلبول‌های قرمز است که مقدار آن $10^{-6} \times 3/88$ است. n_p تعداد نانوذرهای در واحد حجم که از رابطه زیر به دست می‌آید [۱۰]:

$$n_p = \frac{C_{MNP}}{\chi_{MNP}} \quad (9)$$

C_{MNP} و χ_{MNP} به ترتیب غلظت و حجم نانوذرهای می‌باشد.

¹ Fick law

² Diffusion coefficient

³ Magnetic anisotropy

جدول ۵- شرایط مرزی و اولیه

| مرز | معادله | شرط مرزی |
|--------------|---------------------------|---------------------------|
| ورودی | مومنتم | سرعت ثابت |
| مویرگ | غلظت | ۰/۰۰۰۱ |
| خروجی مویرگ | انتقال گرما | ۳۷ درجه سلسیوس |
| دیواره مویرگ | مومنتم، غلظت، انتقال گرما | فشار ثابت |
| دیواره مویرگ | مومنتم | عدم لغزش |
| مویرگ | غلظت | عدم نفوذ |
| بافت | انتقال گرما | دمای اولیه ۳۷ درجه سلسیوس |
| | انتقال گرما | دمای اولیه ۳۷ درجه سلسیوس |

جدول ۳- مقادیر ترموفیزیکی خون و بافت [۱۷]

| پارامترها | (واحد) مقدار |
|---|---------------------------------|
| گرمای ویژه خون (C_p) | ۳۷۷۰ (J/Kg.K) |
| گرمای ویژه بافت (C_p) | ۳۷۶۰ (J/Kg.K) |
| رسانندگی گرمایی خون (k) | ۰/۵۱ (W/m.K) |
| رسانندگی گرمایی بافت (k) | ۰/۵۷ (W/m.K) |
| ثابت ناهمسانگردی در دمای 310 K (K_M) | $25\text{ (KJ/m}^3\text{)}$ |
| ثابت زمانی نیل (τ_0) | 10^{-9} (s) |
| گرمای تولیدی در بافت سرطانی ($q_{metabolic}$) | $31872/5\text{ (W/m}^3\text{)}$ |
| چگالی بافت سرطانی (ρ) | $1045\text{ (kg/m}^3\text{)}$ |

۵-روش حل

در این تحقیق، مویرگ و بافت مورد بررسی به صورت سه بعدی به وسیله ماژول عددی Comsol شبیه سازی شده است و معادلات مربوطه به صورت یک کد المان محدود برای تعریف و حل شده است و بر اساس شرایط اولیه و شرایط مرزی ذکر شده در قسمت قبل، پارامترهای مورد نیاز مانند غلظت، دما، بافت سرطانی آسیب دیده و ... به عنوان خروجی نرم افزار، مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته اند.

۵-۱-صحت سنجی

برای صحت سنجی، پژوهش حبیبی و همکاران شبیه سازی شد، آن ها در این کار اثر حضور نانوذرات مغناطیسی بر جریان غیرنیوتنی (مدل توانی) خون را در یک کانال دوبعدی بررسی کردند. برای شرط مرزی ورودی سرعت خون را به صورت پالسی قرار داده و نشان دادند که مقدار غلظت در دیواره کانال وقتی سرعت تغییر می کند در زمان های سیستول^۱ و دیاستول^۲ متفاوت خواهد بود، نتیجه حل در شکل ۲ نشان داده شده است. همانطور که مشاهده می شود نتایج در حدود ۲ درصد با یکدیگر اختلاف دارند که دلیل آن می تواند تغییر روش حل باشد که در کار حبیبی از حجم محدود و در Comsol از المان محدود استفاده می شود [۱۹].

۳-۴-معادله حاکم بر تخریب بافت

برای بررسی تخریب بافت سرطانی با گرمادهی درمانی از معادله آرنیوس استفاده می کنیم که به صورت زیر تعریف می شود [۱۸]:

$$\Omega = \int_0^t A e^{-\frac{\Delta E}{RT}} dt \quad (18)$$

Ω یک ثابت لگاریتمی است که به صورت لگاریتم طبیعی مقدار مولکول های سالم بافت در زمان صفر به مولکول های سالم بافت سرطانی در زمان t تعریف می شود. R ثابت جهانی گازها است و سایر پارامترها در جدول ۴ زیر آمده است [۱۷]:

جدول ۴- مقادیر معادله آرنیوس

| پارامترها | (واحد) مقدار |
|--|------------------------------------|
| انرژی فعال سازی بافت سرطانی (ΔE) | $2/36 \times 10^5\text{ (J/Kg.K)}$ |
| فاکتور فرکانسی (A) | $1/80 \times 10^{32}\text{ (1/s)}$ |

میزان تخریب بافت از رابطه زیر به دست می آید:

$$\alpha = 1 - e^{-\Omega} \quad (19)$$

۴-شرایط مرزی

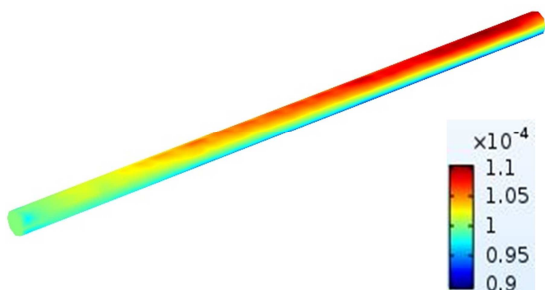
سرعت ورودی در یک مویرگ سرطانی با توجه به کار نعمتی ۰/۰۰۰۲ متر بر ثانیه است [۶] و شرط مرزی دیواره مویرگ عدم لغزش فرض می شود. همچنین شرط خروجی مویرگ فشار ثابت فرض می شود. دمای اولیه بافت و جریان خون ۳۷ درجه سلسیوس در نظر گرفته شده است. شرایط مرزی در جدول ۵ نشان داده شده است.

¹ Systole

² Diastole

در راستای طول مویرگ در دیواره بالایی غلظتشان افزایش پیدا می کند که دلیل آن حضور میدان مغناطیسی در بالا و در قسمت میانی مویرگ است. هنگامی که نانوذرات با جریان خون به طور یکنواخت وارد مویرگ می شوند، به دلیل اثر میدان و بر اساس رابطه (۱۰) توزیع آن ها تغییر می کند و در طول مویرگ با برتری اثر نیروی مغناطیسی بر نیروی هیدرودینامیکی جریان خون ذرات بیشتری در دیواره بالایی مویرگ تجمع می کنند و کمتر با جریان خون به پایین دست جریان شسته می شوند. همچنین در شکل ۵ توزیع دو بعدی غلظت برای درک بهتر اثر میدان بر توزیع نانوذرها در قسمت میانی مویرگ نشان داده شده است.

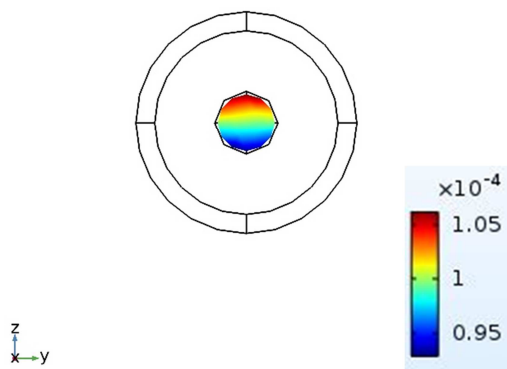
Time=1800 s Surface: Concentration (mol/m³)



x
y z

شکل ۴- نمایش سه بعدی توزیع نانوذرها در مویرگ

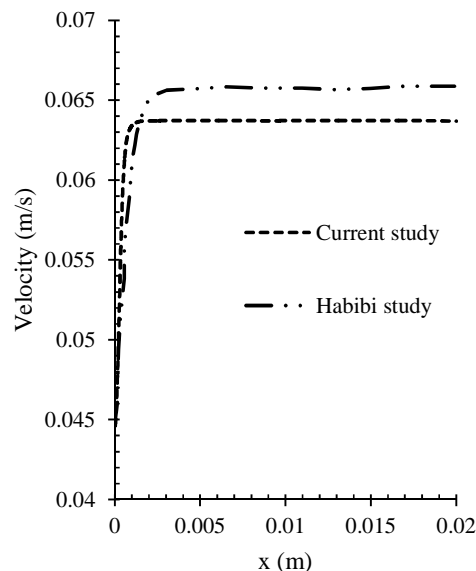
Time=1800 s Slice: Concentration (mol/m³)



x y
z

شکل ۵- توزیع نانوذرها از نمای روبه رو در مویرگ

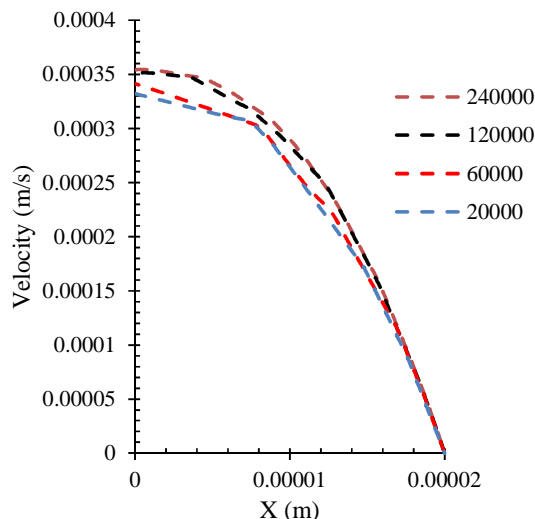
در شکل ۵، عدم توزیع یکنواخت ذرات در راستای z به دلیل اثر میدان مغناطیسی به خوبی مشهود است. بر اساس روابط (۱۵) و (۱۶)، اثر



شکل ۲- صحت سنجی [۱۹]

۲-۵- استقلال از شبکه

برای استقلال از شبکه، سرعت جریان خون در میانه مویرگ و در راستای قطر اندازه گیری شد. همانطور که در شکل ۳ دیده می شود سرعت خون برای ۴ شبکه با اعداد گره های ۲۰۰۰۰، ۶۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰۰ و ۲۴۰۰۰۰ محاسبه شد. افزایش تعداد گره ها از ۱۲۰۰۰۰، تأثیری چندانی در دقت ندارد بنابراین برای محاسبه نتایج از ۱۲۰۰۰۰ گره استفاده می شود.

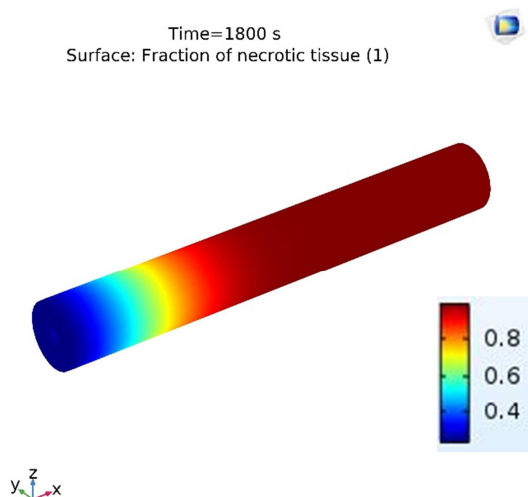


شکل ۳- استقلال از شبکه

۶- بحث و نتایج

با اعمال میدان مغناطیسی، نانوذرها به سمت دیواره بالایی مویرگ جذب می شوند که این توزیع در شکل ۴ نشان داده شده است. نانوذرات

است و این تقارن به دلیل ابعاد کم مویرگ و بافت سرطانی مشهود است. افزایش دما موجب عدم کارکرد درست سلول‌ها و متوقف شدن حیات آن‌ها به مرور زمان می‌شود. امروز برای از بین بردن بسیاری از بافت‌های نامطلوب از افزایش دما استفاده می‌کنند که می‌تواند در بازه ۵ درجه در نمونه‌های گرمادرمانی معمولی تا ۲۰ درجه در گرمادرمانی-های سخت برای از بین بردن تمامی سلول‌های بدخیم سرطانی، روشی مفید باشد. در شکل ۸، اثر دما بر تخریب بافت اطراف مویرگ، به صورت سه‌بعدی نشان داده شده است.



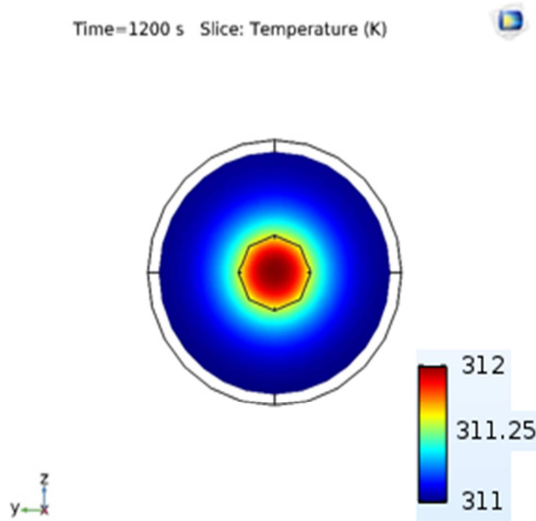
شکل ۸- میزان تخریب بافت سرطانی

شکل ۸ میزان تخریب بافت را نشان می‌دهد که با غلظت ورودی ۰/۰۰۱ و میدان ۳ تسلا پس از گذشت ۱۸۰۰ ثانیه بیشتر یک بافت سرطانی تخریب شده است. از میانه بافت تا انتهای آن‌ها تقریباً صد در صد بافت تخریب شده است که می‌تواند اثر بخشی این روش درمانی را در محدوده بافت مورد نظر نشان دهد. تعیین مقدار زمان معمولاً با توجه به حساسیت بافت نامطلوب و اثر قدرت میدان مغناطیسی و افزایش دما بر بافت سالم اطراف، انجام می‌شود. برای مثال در این پژوهش بافت سرطانی پروستات با توجه به مقدار حرارت لازم برای جلوگیری از تکثیر سلول‌های بدخیم و نابودسازی آن‌ها مدنظر قرار گرفته است.

۱-۶- بررسی اثر پارامترهای مختلف

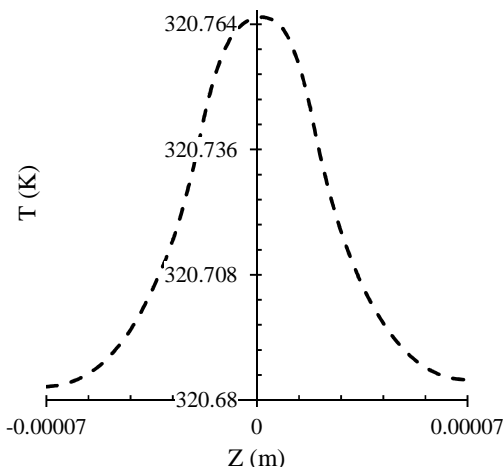
در این قسمت اثر پارامترهای مختلف بر دما و تخریب بافت سرطانی به صورت نموداری بررسی شده است. در شکل ۹ اثر قدرت‌های مختلف میدان مغناطیسی و غلظت نانوذرات مغناطیسی بر دمای بافت نشان داده شده است. قدرت میدان مغناطیسی و غلظت نانوذرات بر اساس رابطه (۱۷)، با دمای بافت رابطه مستقیم از خود نشان می‌دهد. اثر افزایش غلظت چشم‌گیرتر از قدرت میدان است. از طرفی افزایش غلظت تا جایی امکان پذیر است که در جریان خون ایجاد اغتشاش و همچنین گرفتگی نکند. پان خورست و همکاران نشان دادند که برای بدن انسان قدرت میدان باید در یک محدوده مشخص باشد [۲۰] ولی

میدان مغناطیسی بر نانوذرات و همچنین اصطکاک بین سیال و نانوذره، چشمه گرمایی مغناطیسی در جریان خون ایجاد می‌کند که موجب افزایش دمای خون می‌شود. اثر دمای خون در مویرگ و انتقال آن بر اساس رسانش به بافت اطراف در شکل ۶ نشان داده شده است. بر اساس شکل ۶ دما در مویرگ به دلیل کانون حضور نانوذرها بیشتر از بافت است و در تمام سطح خون و بافت به دلیل قطر بسیار کم مویرگ، به طور متقارن توزیع شده است.



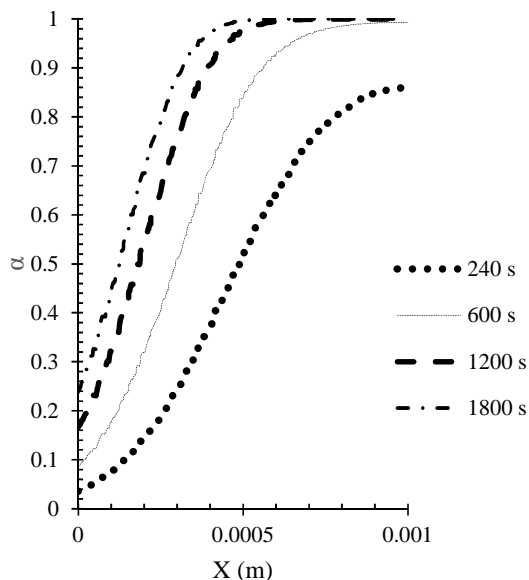
شکل ۶- توزیع دما در بافت و مویرگ از نمای روبه رو در مقطع میانی

نمودار توزیع دما در میانه مویرگ در راستای قطر با غلظت اولیه و ورودی ۰/۰۰۱ مول بر مترمکعب در شکل ۷ نشان داده شده است.



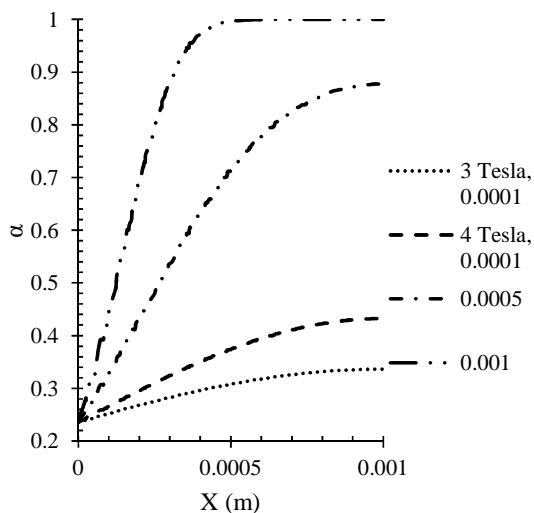
شکل ۷- نمودار دما در مویرگ و بافت در مقطع میانی در راستای قطر

همانطور که شکل ۷ نشان می‌دهد اطراف مویرگ بسیار تحت اثر این تولید حرارت قرار می‌گیرند به طوری که اختلاف دما در حد صدم



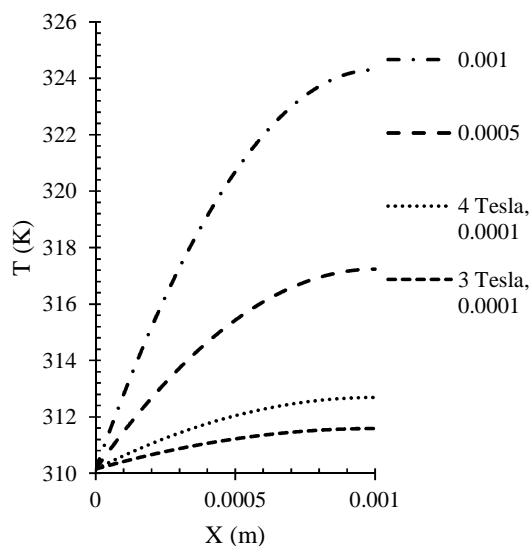
شکل ۱۰- مقدار تخریب بافت با گذشت زمان

اثر گذشت زمان و تخریب بیشتر سلول‌های نامطلوب با توجه به فاکتور فرکانسی در رابطه (۱۸) تعیین می‌شود. با گذشت زمان ۴ دقیقه نهایتاً ۸۰ درصد بافت آن هم در ناحیه کمی از بافت دچار تخریب شده است ولی برای زمان ۳۰ دقیقه، تخریب بافت ۱۰۰ درصدی در بیش از نصف بافت اتفاق می‌افتد. براین اساس زمان نقش مهمی در کنار دما، غلظت و قدرت میدان مغناطیسی دارد که می‌توان با توجه به قدرت میدان و توانایی شخص و اثرپذیری بافت‌های سالم اطراف، بهترین زمان را برای گرمادرمانی انتخاب کرد. اثر قدرت‌های مختلف میدان مغناطیسی در یک زمان مشخص (۱۸۰۰ ثانیه) در شکل ۱۱ نشان داده شده است.



شکل ۱۱- ارتباط میزان تخریب بافت و قدرت میدان مغناطیسی و غلظت نانوذرها

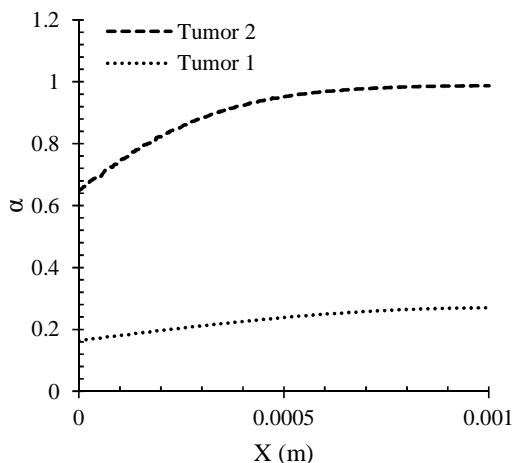
در گرمادرمانی با توجه به مقیاس زمانی آن که در ابعاد ثانیه است می‌توان با اعمال یک میدان به نسبت قوی در زمان‌های پایین به تخریب بیشتری از یک بافت سرطانی دست یافت، به شرط آنکه در محدوده مجاز باشد. غلظت ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۰۵ با اعمال قدرت ۳ تسلا می‌باشد. با افزایش قدرت برتری نیروی مغناطیسی در جهت تجمع بیشتر ذرات موجب افزایش بیشتر دما می‌شود ولی با افزایش غلظت اولیه، در تمامی جریان خون این افزایش حضور اتفاق می‌افتد که با اعمال میدان مغناطیسی در سرتاسر جریان خون، فرآیندهای نیل و براونیون موجب افزایش دمای به مراتب اثرگذارتر نسبت به حالت افزایش قدرت میدان مغناطیسی می‌شوند.



شکل ۹- دمای مرکز بافت در راستای محور X

در شکل ۱۰ اثر زمان بر تخریب بافت نشان داده شده است. با گذشت زمان تخریب بافت افزایش پیدا می‌کند.

۲۴ درصد است. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، حساسیت بافت به زمان اثر بسیار تأثیرگذار است و در بافت‌های مختلف می‌توان با زمان کمتر و قدرت میدان مغناطیسی و غلظت بهینه به تخریب ۱۰۰ درصدی بافت سرطانی دست یافت به نحوی که بافت‌های سالم اطراف آسیب کمتری نبینند.



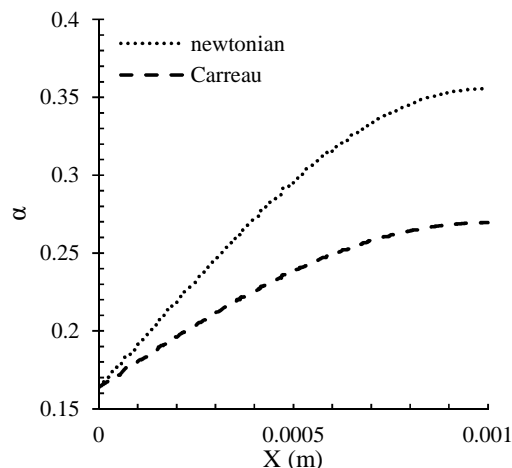
شکل ۱۳- اثر فاکتور فرکانسی و انرژی فعال‌سازی در تخریب بافت سرطانی

۷- نتیجه گیری

در این پژوهش گرما درمانی مغناطیسی به صورت عددی با شبیه‌سازی مویرگ و بافت و انتقال گرما ناشی از اثر میدان مغناطیسی بر نانوذرات مغناطیسی موجود در جریان غیرنیوتنی انجام شده است. توزیع دما در بافت و اثر افزایش دما بر تخریب آن نیز مطالعه گردید. نتایج مهم این پژوهش در ذیل مطلب آمده است.

- حضور یکنواخت نانوذرات مغناطیسی تحت اثر میدان مغناطیسی دچار تغییر می‌شود و در ناحیه دیواره بالایی مویرگ تجمع بیشتری اتفاق می‌افتد.
- با توجه به ابعاد کم مویرگ و بافت، در میانه هندسه شکل، توزیع دما به صورت متقارن اتفاق می‌افتد.
- افزایش دما باعث تخریب سلول‌های سرطانی می‌شود. گذشت زمان، قدرت میدان مغناطیسی و غلظت نانوذرات مغناطیسی با تخریب بافت رابطه مستقیم دارند.
- فرض نیوتنی بودن جریان خون، در حدود ۱۰ درصد اختلاف در تخریب بافت سرطانی ایجاد می‌کند.
- با دو برابر شدن فاکتور فرکانسی، حدود ۸۰ درصد تخریب بافت بیشتر می‌شود.
- افزایش قدرت میدان مغناطیسی به اندازه ۱ تسلا در حدود ۱۰ درصد تخریب بافت را بیشتر می‌کند.
- مقدار مدت زمان اعمال میدان بسیار مهم است به نحوی که پس از گذشت ۴ دقیقه، تخریب بافت ۱۰۰ درصدی در بافت اتفاق نمی‌افتد ولی پس از گذشت ۲۰ دقیقه تقریباً بیش از ۸۰ درصد سلول‌های سرطانی در سرتاسر بافت دچار تخریب می‌شوند.

غلظت ورودی ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۰۵ با قدرت ۳ تسلا اعمال شده‌اند. مشاهده می‌شود که غلظت بیشتر نانوذره‌ها منجر به تولید حرارت بیشتر و دستیابی به دمای بالاتر و در نتیجه بافت مرده بیشتر می‌شود. در این مقایسه نیز اثر تخریب ۱۰۰ درصدی بافت در غلظت بالاتر و قدرت میدان ۳ تسلا اتفاق می‌افتد ولی در مورد افزایش قدرت میدان به اندازه ۱ تسلا، حدود ۱۰ درصد تخریب بافت بیشتر اتفاق می‌افتد که در برابر افزایش ۲۰ درصدی تخریب بافت آن هم در ناحیه بیشتری از بافت با افزایش غلظت ۰/۰۰۰۴ مول بر مترمکعبی، مقدار به مراتب کمتری می‌باشد. در مقایسه‌ای دیگر اثر لزجت خون بر دمای بافت بررسی شد. در شکل ۱۲ این مقایسه برای مدل لزجت نیوتنی و غیرنیوتنی کاریو نشان داده شده است [۱۲]. با توجه به شکل ۱۲ می‌توان فهمید، فرض سیال نیوتنی برای خون با مقدار مرسوم ۰/۰۰۳۴۵ اختلاف نتیجه محسوسی با فرض غیرنیوتنی ایجاد می‌کند. افزایش لزجت خون موجب افزایش نیروهای تنشی و کاهش سرعت جریان می‌شود که با توجه به روابط (۱۰) و (۱۳)، کاهش سرعت و افزایش لزجت در معادله فیک موجب کاهش سرعت انتقال کپه‌ای ذرات و در معادله برانویون موجب کاهش انتقال بر اساس پدیده نفوذ می‌شود در نتیجه در زمان برابر باعث تجمع کمتر ذرات در دیواره مویرگ و کاهش گرمای تولیدی در جریان خون و در پی آن در بافت می‌شود. از طرفی تحقیقات نشان می‌دهد که خون در رگ‌هایی با ابعاد مویرگ رفتار غیرنیوتنی از خود نشان می‌دهد [۲۱].



شکل ۱۴- اثر لزجت خون بر تخریب بافت با ذرات ۵۰ نانومتری، قدرت میدان مغناطیسی ۳ تسلا و غلظت ۰/۰۰۰۱ مول بر مترمکعب

انرژی فعال‌سازی و فاکتور فرکانسی در رابطه (۱۷) نقش مهمی در میزان اثربخشی افزایش دما بر تخریب بافت دارند. در شکل ۱۳ مقایسه بین بافت سرطانی پروستات و یک بافت سرطانی دیگری با انرژی فعال‌سازی و فاکتور فرکانسی متفاوت انجام شده است [۲۲]. مقدار فاکتور فرکانسی در تومور شماره ۲، $3/1 \times 10^{98}$ و مقدار انرژی فعال‌سازی آن $6/0.3 \times 10^5$ می‌باشد. انرژی فعال‌سازی تقریباً با تومور ۱ برابر است ولی فاکتور فرکانسی تومور ۲ از ۱ بسیار بیشتر است که اثربخشی دما در زمان معین را بیشتر می‌کند. در شکل ۱۳ تخریب بافت تومور شماره ۲، بیش از ۶۰ درصد است در حالی که در زمان برابر، تومور ۱، در حدود

[19] Habibi M. R., Ghassemi M., Hamed M. H., Analysis of high gradient magnetic field effects on distribution of nanoparticles injected into pulsatile blood stream, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 324, No. 8, pp. 1473-1482, 2012.

[20] Pankhurst Q. A., Connolly J., Jones S., Dobson J., Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine, *Journal of physics D: Applied physics*, Vol. 36, No. 13, p. R167, 2003.

[21] Hall J. E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2015.

[22] Soni S., Tyagi H., Taylor R. A., Kumar A., Effect of Nanoparticle Concentration on Thermal Damage in Nanoparticle-Assisted Thermal Therapy, in *5th International Conference on Micro/Nanoscale Heat and Mass Transfer*, Biopolis, Singapore, 2016.

۸-مراجع

[1] Deatsch A. E., Evans B. A., Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 354, pp. 163-172, 2014.

[2] Wang Q., Deng Z., Liu J., Theoretical evaluations of magnetic nanoparticle-enhanced heating on tumor embedded with large blood vessels during hyperthermia, *Journal of Nanoparticle Research*, Vol. 14, No. 7, p. 974, 2012.

[3] Gonzales-Weimuller M., Zeisberger M., Krishnan K. M., Size-dependant heating rates of iron oxide nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia, *Journal of magnetism and magnetic materials*, Vol. 321, No. 13, pp. 1947-1950, 2009.

[4] Hooshmand P., Moradi A., Khezry B., Bioheat transfer analysis of biological tissues induced by laser irradiation, *International Journal of Thermal Sciences*, Vol. 90, pp. 214-223, 2015.

[5] Gupta P. K., Singh J., Rai K., Numerical simulation for heat transfer in tissues during thermal therapy, *Journal of Thermal Biology*, Vol. 35, No. 6, pp. 295-301, 2010.

[6] Ne'mati S. M. A., Ghassemi M., Shahidian A., Numerical Investigation of Drug Delivery to Cancerous Solid Tumors by Magnetic Nanoparticles Using External Magnet, *Transport in Porous Media*, Vol. 119, No. 2, pp. 461-480, 2017.

[7] Johannsen M., Thiesen B., Wust P., Jordan A., Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer, *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 26, No. 8, pp. 790-795, 2010.

[8] Johnston B. M., Johnston P. R., Corney S., Kilpatrick D., Non-Newtonian blood flow in human right coronary arteries: steady state simulations, *Journal of biomechanics*, Vol. 37, No. 5, pp. 709-720, 2004.

[9] Nacev A., Beni C., Bruno O., Shapiro B., The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields, *Journal of magnetism and magnetic materials*, Vol. 323, No. 6, pp. 651-668, 2011.

[10] Ne'mati S. M. A., Ghassemi M., Shahidian A., Numerical investigation of non-uniform magnetic field effects on the blood velocity and magnetic nanoparticles concentration inside the vessel, *Journal of Mechanical Science and Technology*, Vol. 31, No. 4, pp. 1657-1663, 2017.

[11] Chien S., Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity, *Science*, Vol. 168, No. 3934, pp. 977-979, 1970.

[12] Brambatti V. M., de Andrade C. R., Zaparoli E. L., Numerical analysis of blood flow viscosity models, *Momentum*, Vol. 10, p. 1, 2009.

[13] Fox R. W., Mcdonald A. T., *Introduction to Fluid Mechanics*. John Wiley & Sons, Inc., 2004.

[14] Habibi M. R., Ghasemi M., Numerical study of magnetic nanoparticles concentration in biofluid (blood) under influence of high gradient magnetic field, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, No. 1, pp. 32-38, 2011.

[15] Habibi M. R., Ghassemi M., Shahidian A., Investigation of Biomagnetic Fluid Flow Under Nonuniform Magnetic Fields, *Nanoscale and Microscale Thermophysical Engineering*, Vol. 16, No. 1, pp. 64-77, 2012.

[16] Bergman T. L., Incropera F. P., *Fundamentals of heat and mass transfer*. John Wiley & Sons, 2011.

[17] Wang J., Simulation of Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Prostate Tumors, MSc. Thesis, John Hopkins University, 2014.

[18] Moon T. Y., brainNek: Modeling Laser-Induced Thermal Therapy for Brain Cancer with Spectral Elements on GPUs, BSc. Thesis, Rice University, 2014.