



تأثیر چشمه‌های حرارتی مغناطیسی بر آسیب بافت سرطانی

مهدی کیهانپور¹، مجید قاسمی^{2*}

1- فارغ التحصیل کارشناسی ارشد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

2- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران

* تهران، صندوق پستی 19395-1999، ghasemi@kntu.ac.ir

چکیده

در این پژوهش، بررسی عددی اثر چشمه‌های حرارتی مغناطیسی (باقیمانده و پسماند) که در گرمادرمانی می‌توانند مفید باشند و اثر آن‌ها بر بافت سرطانی بررسی شده است. معادلات حاکم پیوستگی، مومنتوم، غلظت، انرژی و معادله تخریب بافت آرنیوس به صورت کوپل شده در نرم افزار عددی کامسول تعریف، حل و مورد بررسی واقع شده‌اند. برای جریان خون درون مویرگ سرطانی از لزجت غیرنیوتنی و وابسته به دما استفاده شده است. مدل هندسی به صورت سه بعدی شامل مویرگ و بافت سرطانی شبیه‌سازی شده است. خواص ترموفیزیکی خون و بافت نیز وابسته به دما تعریف شده‌اند. نتایج حاکی از آن بود که چشمه حرارتی باقیمانده نقش اصلی در افزایش دمای خون و بافت را دارد و می‌توان از اثر گرمای پسماند چشم‌پوشی کرد. چشمه حرارتی باقیمانده با اندازه ذرات رابطه عکس دارد و در ابعاد بالای 100 نانومتر بی اثر می‌شود ولی چشمه حرارتی پسماند با اندازه نانوذرات مغناطیسی رابطه مستقیم دارد و برای ذرات با اندازه 150 نانومتری، 1 درجه افزایش دما را برای بافت در پی خواهد داشت. افزایش دمای خون با نانوذرات مغناطیسی 25 نانومتری و اثر چشمه حرارتی باقیمانده بیشترین تخریب را در بافت سرطانی به وجود می‌آورند. همچنین لزجت خون با غلظت نانوذرات مغناطیسی در دیواره مویرگ و دمای خون رابطه عکس دارد.

اطلاعات مقاله

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 02 بهمن 1396
پذیرش: 21 اسفند 1396
ارائه در سایت: 24 فروردین 1397

کلید واژگان:

چشمه حرارتی
باقیمانده
پسماند، آرنیوس
نانوذرات مغناطیسی

The Influence of Magnetic Heat Sources on Damage of Cancerous Tissue

Mahdi Keyhanpour, Majid ghasemi*

Department of Mechanical engineering, Khaje Nasir Toosi University of Technology, Tehran, Iran

* P.O.B. 19395-1999, Tehran, Iran, ghasemi@kntu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 22 January 2018
Accepted 12 March 2018
Available Online 13 April 2018

Keywords:

Heat sources
Residual, Hysteresis
Arrhenius
Magnetic nanoparticles

ABSTRACT

In this study, numerically investigated effect of magnetic heat sources (residual and hysteresis) that can be useful in hyperthermia and their effects on cancerous tissue. The governing equations of continuity, momentum, concentration, energy and Arrhenius tissue destruction equation in the form of couplings are defined, solved and investigated in the finite-element COMSOL software. For blood flow inside the cancerous capillary, non-newtonian and temperature dependent model is used. The geometric model is simulated in three dimensions, including the capillary and cancerous tissue. Thermophysical properties of blood and tissue are also temperature dependent. Results indicated that the residual heat source plays a major role in increasing the temperature of the blood and tissue and can be ignored the effect of hysteresis heat source. The residual heat source has an inverse relation to the particle size and is ineffective in the particle size above 100 nm but hysteresis heat source is directly related to the size of the nanoparticles, and for particles with a size of 150 nm, it will result in a 1 degree increase in temperature for the tissue. The increase in blood temperature for 25 nm magnetic nanoparticles with the residual heat source can lead to the most destruction in cancerous tissue. Also, the viscosity of blood has an inverse relation with the concentration of magnetic nanoparticles in the capillary wall and blood temperature.

1- مقدمه

نظر می‌شوند ولی لیزر برای بافت‌هایی که در عمق بدن وجود دارند باعث آسیب دیدن بافت‌های سالم اطراف نیز می‌شود، به این ترتیب استفاده از مغناطیس و توانایی تولید حرارت با تزریق نانوذرات مغناطیسی به عمق بدن، مطرح شد. استفاده از خاصیت هدایت و کنترل دارو با میدان مغناطیسی از سال‌ها پیش مطرح بود ولی استفاده از گرمای قابل توجه نانوذرات مغناطیسی که وابسته به ماهیت مغناطیسی ذره، اندازه آن و ویژگی‌های میدان مغناطیسی است، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. از دیگر امکاناتی که این روش در اختیار پزشکان قرار می‌دهد، توانایی هدایت تا بافت

در سال‌های اخیر، پژوهش‌های متنوعی برای کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی و پیدا کردن درمان مکملی برای سرطان انجام شده است. یکی از این روش‌ها گرمادرمانی در کنار شیمی‌درمانی و رادیوتراپی می‌باشد. گرما از گذشته کاربردهای مختلفی برای کاهش درد، افزایش خون‌رسانی و یا حتی درمان برخی سرطان‌ها مانند سینه به صورت‌های سنتی، داشته است. امروزه به‌صورت هدفمند با استفاده از لیزر دمای برخی تومورها و یا ضایعات اندام‌های جراحی شده را افزایش و به این ترتیب باعث اضمحلال بافت مورد

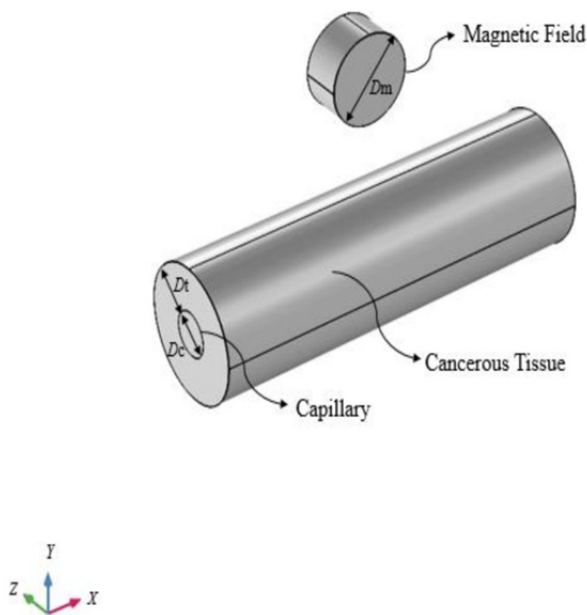


Fig. 1 Schematic model

شکل 1 مدل شماتیک

نانوذره‌های مغناطیسی همراه با جریان خون حمل می‌شوند و اثر حرارتی خود را بر آن می‌گذارند، ازین رو شبیه‌سازی خون حائز اهمیت است. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد لزجت خون رفتاری غیرنیوتنی در رگ‌های کوچک و رفتاری نیوتنی در رگ‌های بزرگ دارد، همچنین لزجت خون می‌تواند تابعی از دما باشد، بدین منظور از مدل زیر برای شبیه‌سازی آن استفاده شد [11]:

$$\mu_{\text{eff}}(\gamma, T, Ht) = \left(\frac{c_0}{e^{\gamma + c_1 Ht}} \right) \left[c_2 + \frac{c_3}{1 + e^{c_4(T - c_5)}} \right] \quad (1)$$

T دمای جریان خون و γ نرخ برشی آن می‌باشد. چگالی خون به دلیل حضور گلبول‌های قرمز از آب اندکی بیشتر است، چن و همکاران رابطه‌ای برای این وابستگی معرفی کردند که به صورت زیر است [12]:

$$\rho = 1026 + 67Ht(\%) \quad (2)$$

Ht هماتوکریت خون که نسبت حجم گلبول‌های قرمز به حجم کل خون است را نشان می‌دهد. در این پژوهش مقدار آن 45 درصد است. سایر پارامترهای مربوط به لزجت خون در جدول 2 آمده است [11].

در این پژوهش برای تعریف اثر میدان مغناطیسی از روش تحلیلی و غیرمستقیم استفاده شده است که به صورت غیریکنواخت و تابعی از فاصله مرکز میدان مغناطیسی می‌باشد که به صورت زیر تعریف می‌شود [13,3]:

$$H = \left(\frac{B}{\mu_0} \right) \left(\frac{Dm}{2} \right)^2 \frac{1}{(x - x_{\text{Mag}})^2 + (z - z_{\text{Mag}})^2} \quad (3)$$

در رابطه بالا x_{Mag} و z_{Mag} به ترتیب فاصله افقی و عمودی مرکز میدان

مورد نظر است که پس از قطع میدان ذرات سازگار با محیط بدن توسط چرخه خون‌رسانی به کبد منتقل و سپس تصفیه و دفع می‌گردند که این خاصیت موجب برتری این روش در کم بودن عوارض و همچنین کاهش آسیب به بافت‌های غیرهدف می‌شود [1,2].

در زمینه کاربرد نانوذرات مغناطیسی، عمده تحقیقات به دو حوزه دارورسانی و گرمادرمانی تقسیم می‌شوند. نعمتی و همکاران نفوذ نانوذرات مغناطیسی در بافت سرطانی و سالم را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند نفوذ نانوذرات در بافت پس از گذشت 24 ساعت بسیار اندک بود [3]. حبیبی و همکاران اثر میدان مغناطیسی بر جریان خون را در سرعت‌های مختلف بررسی کردند. نتایج حاکی از آن بود که میدان مغناطیسی، بر جریان خون در سرعت‌های پایین اثرگذار است و می‌تواند جریان را منحرف کند ولی اثر آن در سرعت‌های بالا می‌توان صرف‌نظر کرد [4]. شپیرو و همکاران به صورت عددی و آزمایشگاهی نفوذ نانوذرات را برای سرعت‌ها و اندازه‌های مختلف خون بررسی کردند. آن‌ها تطابق خوبی بین مدل آزمایشگاهی و عددی پیدا کردند و براساس اعداد بی‌بعدی برای میدان مغناطیسی و نفوذ ذرات و لایه مرزی، توانستند رفتار ذرات را پیش‌بینی کنند [5]. در زمینه انتقال حرارت، الیسون و همکاران با فرض سیال نیوتنی در یک کانال دو بعدی اثر حرارتی میدان مغناطیسی بر نانوذرات را بررسی و تأثیر پارامترهای مختلف بر میزان گرمای تولیدی را گزارش کردند [6]. وانگ و همکاران اثر حرارتی میدان مغناطیسی را بر تخریب یک بافت سرطانی بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند که در زمان‌های پایین اثر حرارتی نانوذرات مغناطیسی در داخل بافت به دلیل عدم نفوذ، بسیار کم است و حرارت تولیدی به دلیل تجمع نانوذرات مغناطیسی در جریان خون است [7]. در زمینه تخریب بافت با گرما، موون با استفاده از لیزر تخریب یک بافت سرطانی را شبیه‌سازی کرد، نتایج نشان می‌داد لیزر می‌تواند مفید باشد ولی در عین حال به بافت‌های سالم هم آسیب می‌زند [8].

یوهانسون و همکاران نیز نشان دادند گرمادرمانی با استفاده از میدان مغناطیسی و نانوذرات مغناطیسی به دلیل ساختار سرطان پروستات و بافت چربی اطراف آن می‌تواند مفید باشد و آسیب کمتری به بافت‌های سالم، در مقایسه با روش‌های دیگر گرمادرمانی برساند [9].

از این‌رو در این پژوهش، اثر چشمه‌های حرارتی مغناطیسی بر بافت سرطانی در روش گرمادرمانی با استفاده از تزریق نانوذره‌های مغناطیسی مورد مطالعه قرار گرفته است. در این پژوهش اثر اندازه نانوذرات مغناطیسی بر توزیع دما در بافت نیز مطالعه و گزارش شده است.

2- هندسه مسئله

در "شکل 1"، یک مویرگ و بافت سرطانی اطراف آن به صورت سه‌بعدی نمایش داده شده است [10].

مقادیر مربوط به هندسه مسئله در جدول 1 آورده شده است [3].

جدول 1 پارامترهای هندسه مسئله

Table 1 Geometry parameters	
پارامتر	مقدار (واحد)
طول مویرگ (L)	1 (mm)
قطر مویرگ سرطانی (Dc)	40 (μm)
ضخامت بافت سرطانی (Dt)	70 (μm)
قطر میدان مغناطیسی (Dm)	4 (mm)
فرکانس میدان مغناطیسی (f)	1 (MHz)

جدول 2 پارامترهای مربوط به جریان خون [11]

Table 2 Blood rheological parameters	
پارامترها	مقدار (واحد)
c_0	9.21
c_1	0.01
c_2	1.74
c_3	9.78
c_4	0.28
c_5	15.2
چگالی خون (ρ)	1056.2 (kg/m^3)
دمای اولیه جریان خون (T_0)	310.15 (K)

$$\frac{\partial C_{MNP}}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot (C_{MNP} \vec{V}_{MNP}) = \vec{\nabla} \cdot (D_{blood} \vec{\nabla} C_{MNP}) \quad (12)$$

$\vec{V}_{MNP}$ سرعت نانوذرات مغناطیسی و D_{blood} ضریب پخش آن‌ها در جریان خون است. قانون دوم نیوتن برای محاسبه سرعت نانوذرات مغناطیسی در مویرگ به صورت زیر نوشته می‌شود [3]:

$$F_{Gravity} + F_{Drag} + F_{MNP} = m_p a \quad (13)$$

با توجه به اندازه نانوذرات مغناطیسی که در ابعاد نانو هستند از جرم آن‌ها و نیروی وزن به دلیل زمان پاسخ‌گویی بسیار کم آن‌ها می‌توان صرف‌نظر کرد. با قرار دادن نیروی پسا (F_{Drag}) برای ذرات کروی بسیار کوچک از رابطه استوکس، سرعت نانوذرات به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\vec{V}_{MNP} = \frac{F_{MNP}}{6\pi\mu_{blood}r_{MNP}} + \vec{V}_f \quad (14)$$

r_{MNP} شعاع نانوذرات مغناطیسی می‌باشد. ضریب پخش ذرات (D_{blood}) به صورت مجموع ضریب پراکندگی (D_S) که مقدار آن 3.5×10^{-12} و ضریب پخش براونی (D_B) است [17]:

$$D = D_B + D_S \quad (15)$$

$$D_B = \frac{k_B T}{6\pi\mu_{blood}r_{MNP}} \quad (16)$$

k_B ثابت بولتزمن می‌باشد.

3-3- معادله انرژی حاکم بر خون و بافت

اثر میدان مغناطیسی بر نانوذرات مغناطیسی، سبب ایجاد حرارت و افزایش دمای خون می‌شود که به دلیل تجمع نانوذرات در خون این گرما می‌تواند به بافت اطراف انتقال بیابد بنابراین معادله انرژی خون و بافت اطراف آن به صورت زیر می‌باشد [18]:

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p V \cdot \nabla T - \nabla \cdot (k \nabla T) = q_{blood} + q_{metabolic} \quad (17)$$

ρ ، C_p ، k ، q_{blood} و $q_{metabolic}$ در رابطه بالا به ترتیب، ظرفیت گرمایی ویژه، رسانندگی گرمایی²، گرمای ناشی از سوخت و ساز در بافت و چشمه حرارتی نانوذرات مغناطیسی در جریان خون است. گرمای تولیدی در نانوذرات مغناطیسی براساس ماهیت و نوع فرآیند ساخت شامل دو گرمای پسماند⁴ و باقیمانده⁵ می‌شود. گرمای پسماند انرژی گرمایی است که به دلیل ایجاد خاصیت مغناطیسی در مواد مغناطیسی ذخیره می‌شود که به صورت زیر محاسبه می‌شود [20,19]:

$$q_{Hys} = 4\mu_0 M_s H_c f C_{MNP} \quad (18)$$

M_s مقدار القای مغناطیسی اشباع و H_c کورسیویته می‌باشد [22,21]. گرمای باقیمانده به دلیل دو فرآیند آسایش نیل⁶ (τ_N) و آسایش براونی⁷ (τ_B) در نانوذرات مغناطیسی اتفاق می‌افتد. فرآیند نیل به دلیل تغییر محور مغناطیسی ذرات است و به صورت زیر تعریف می‌شود [6]:

$$\tau_N = \frac{\tau_0}{2} \sqrt{\frac{\pi k_B T}{K_M V_{MNP}}} e^{\frac{K_M V_{MNP}}{k_B T}} \quad (19)$$

K_M ثابت ناهمسانگردی مغناطیسی و τ_0 ثابت زمانی نیل می‌باشد. آسایش براونی با چرخش و حرکت ذرات درون سیال به دلیل لزجت و نیروی اصطکاک ناشی از آن اتفاق می‌افتد و به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\tau_B = \frac{3\mu V_{MNP}}{k_B} \quad (20)$$

گرمای باقیمانده به صورت زیر محاسبه می‌شود [6]:

مغناطیسی از ورودی مویرگ و مرکز آن است. B چگالی شار مغناطیسی و μ_0 ضریب تراوایی مغناطیسی خلأ می‌باشد. نانوذرهای مغناطیسی بسته به نوع فرآیند ساخت ویژگی‌های حرارتی و مغناطیسی‌پذیری خاصی دارند. مگنتیت که یک ماده مغناطیسی پایه آهن می‌باشد و سازگاری خوبی با محیط بدن دارد در این پژوهش استفاده شده است که مغناطیسی‌پذیری (χ) آن 20 است [5].

3- معادلات حاکم

در این بخش روابط حاکم بر جریان خون و نانوذرات مغناطیسی و تأثیر آن‌ها بر خون و بافت آورده شده است.

3-1- معادلات حاکم بر خون

خون در این پژوهش یک سیال تراکم‌ناپذیر و غیرنیوتنی است. بنابراین معادله پیوستگی و مومنوم حاکم بر آن به صورت زیر است [14]:

$$\rho(\vec{\nabla} \cdot \vec{V}) = 0 \quad (4)$$

$$\rho \frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + \rho(\vec{V} \cdot \vec{\nabla}) \vec{V} = \vec{\nabla} \cdot [-PI + \mu(\vec{\nabla} V + (\vec{\nabla} V)^T)] + F \quad (5)$$

در رابطه (5) $\vec{V}$ سرعت سیال و F معرف نیروی وارد شده به جریان خون به خاطر اثر میدان مغناطیسی بر نانوذرات مغناطیسی و گلبول‌های قرمز خون به دلیل حضور آهن در آن‌ها است که مقدار آن در واحد حجم به صورت زیر تعریف می‌شود [15,13,3]:

$$\vec{F}_{Mag} = \vec{F}_{MNP} + \vec{F}_{RBC} \quad (6)$$

$$\vec{F} = n_p \vec{F}_{Mag} + n_{RBC} \vec{F}_{RBC} \quad (7)$$

همان‌طور که در رابطه (7) نشان داده شده است، از تأثیر میدان مغناطیسی بر جریان خون به دلیل سرعت پایین خون در مویرگ‌ها صرف‌نظر نشده است [4]. این نیرو به صورت زیر تعریف می‌شود:

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

نیروی مغناطیسی وارد بر نانوذرات مغناطیسی نیز به صورت زیر، اثر خود بر جریان خون را نشان می‌دهد [3]:

$$F_{MNP} = 0.5 V_{MNP} \mu_0 \frac{3\chi_{MNP}}{3 + \chi_{MNP}} \nabla |H^2| \quad (9)$$

در روابط بالا χ_{MNP} و χ_{RBC} به ترتیب حجم گلبول‌های قرمز و نانوذرات مغناطیسی و مغناطیسی‌پذیری مربوط به آن‌ها است. n_p غلظت ذرات بر واحد حجم است که در ادامه تعریف شده است.

$$n_p = \frac{C_{MNP}}{V_{MNP}} \quad (10)$$

$$n_{RBC} = \frac{C_{RBC}}{V_{RBC}} \quad (11)$$

C_{MNP} و C_{RBC} به ترتیب غلظت گلبول‌های قرمز و نانوذرات مغناطیسی در جریان خون می‌باشد.

3-2- معادله حاکم بر نانوذرات مغناطیسی

نانوذرات مغناطیسی تحت اثر دو نیروی غالب یعنی میدان مغناطیسی و جریان سیال هستند. با غلبه میدان مغناطیسی ذرات به سمت میدان مغناطیسی جذب می‌شوند و در جایی که نیروی هیدرودینامیکی سیال برتر است، ذرات شسته می‌شوند. معادله حاکم بر حرکت نانوذرات مغناطیسی مطابق با قانون دوم فیک¹ به صورت زیر تعریف می‌شود [16]:

¹ Fick second law

² Brownian diffusion

³ Thermal conductivity

⁴ Hysteresis loss

⁵ Residual loss

⁶ Neel relaxation time

⁷ Brownian relaxation time

محدود تعریف و به‌صورت کویل، حل شده است. دما، غلظت نانوذرات مغناطیسی، بافت آسیب دیده و ... به‌عنوان خروجی‌های نرم‌افزار، مورد تحلیل و بررسی قرار گرفته‌اند.

5- شرایط مرزی

سرعت ورودی در مویرگ سرطانی برابر با 0.2 mm/s مطابق با نتایج آزمایشگاهی قرار داده شده است. دمای اولیه خون و بافت و جریان خون در ورودی مویرگ برابر با 310.15 K فرض شده است [24]. با توجه به نتایج کار عددی نعمتی و آزمایشگاهی وانگ که نشان دادند نفوذ در بافت در زمان‌های بالا بسیار اندک اتفاق می‌افتد و با توجه به مقیاس زمانی گرمادرمانی انتقال حرارت منتقل شده به بافت را ناشی از تجمع نانوذرات در مویرگ فرض می‌کنیم و در دیواره مویرگ شرط عدم لغزش برای معادله مومنوم و عدم نفوذ برای معادله انتقال جرم را قرار می‌دهیم. شرایط مرزی برای مویرگ و بافت در جدول 5 آورده شده است که از مرجع [3] استخراج شده است.

5-1- استقلال از شبکه

برای هندسه سه‌بعدی مورد بررسی از نوع مش چهارضلعی استفاده شده است. برای بررسی استقلال از شبکه، توزیع دما از مرکز هندسه تا دیواره بالایی بافت محاسبه شده است. "شکل 2" توزیع دما برای 4 شبکه مش‌بندی را نشان می‌دهد. با استفاده از 60 و 84 هزار سلول محاسباتی، اختلاف دما کمتر از 0.001 می‌شود که از نظر مقدار خطا فرض درستی است. برای تمامی محاسبات در ادامه حل از مقدار 84 هزار سلول محاسباتی استفاده شده است.

جدول 5 شرایط مرزی

Table 5 Boundry conditions

مرز	معادله حاکم	شرط مرزی
ورودی مویرگ	مومنوم	$U_0 = 0.2 \text{ mm/s}$
	غلظت	$C = 0.0001 \text{ mol/m}^3$
	انتقال حرارت	$T_0 = 310.15 \text{ K}$
خروجی مویرگ	غلظت، مومنوم، انتقال حرارت	نیومن
دیواره مویرگ	مومنوم	عدم لغزش
	غلظت	عدم نفوذ
	انتقال حرارت	$T_0 = 310.15 \text{ K}$
بافت	انتقال حرارت و معادله آرنیوس	$T_0 = 310.15 \text{ K}$

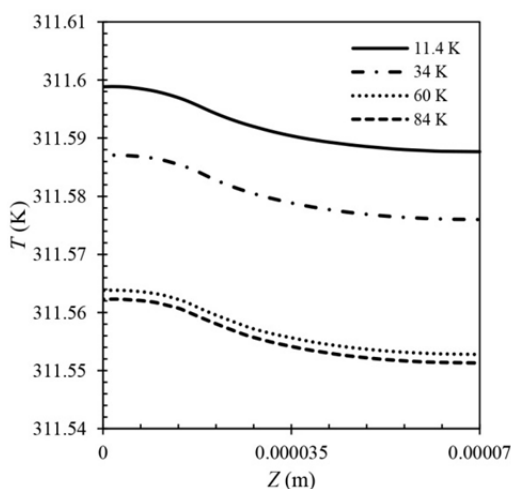


Fig. 2 Mesh study results

شکل 2 نتایج بررسی شبکه بندی‌های مختلف

$$q_{\text{Res}} = \frac{1}{2} \mu_0 \chi H^2 \frac{(2\pi f)^2 \tau_{\text{eff}}}{1 + (2\pi f \tau_{\text{eff}})^2} C_{\text{MNP}} \quad (21)$$

τ_{eff} مجموع مواری فرآیندهای آسایش نیل و براونی است. سایر پارامترها و مقادیر مربوط به این قسمت در جدول 3 آورده شده است [22,21,19].

خواص رسانندگی گرمایی و ظرفیت گرمایی ویژه برای خون و بافت در جدول 3 در دمای 310.15 K است. با توجه به این‌که این خواص تابعی از دما بوده برای بررسی دقیق‌تر به صورت زیر تعریف شده است [8, 23]:

$$C_p = C_{p0}(1 + \beta \Delta T) \quad (22)$$

$$k = k_0(1 + \beta \Delta T) \quad (23)$$

β ضریب دمایی می‌باشد، با توجه به این‌که این پارامتر زیر 70 درجه سانتی‌گراد بین 0.002 تا 0.007 برای خون و بافت‌های مختلف تغییر می‌کند، مقدار 0.0045 برای این پژوهش فرض شده است.

4-3- معادله حاکم بر تخریب بافت

افزایش حرارت در بافت در گذر زمان باعث آسیب بافت می‌شود. این روند تخریب توسط معادله آرنیوس¹ به‌صورت زیر تعریف می‌شود [8]:

$$\Omega = \int_0^t A e^{\frac{-\Delta E}{RT}} dt \quad (24)$$

Ω یک ثابت لگاریتمی است که به‌صورت لگاریتم طبیعی مولکول‌های سالم در زمان صفر به مولکول‌های آسیب دیده در زمان t تعریف می‌شود A فاکتور فرکانسی² و ΔE انرژی فعال‌سازی³ می‌باشد. برای محاسبه کسر مقدار بافت آسیب دیده در زمان t به مقدار کل بافت از رابطه زیر استفاده می‌گردد:

$$\alpha = 1 - e^{-\Omega} \quad (25)$$

مقادیر مربوط به معادله آرنیوس برای یک بافت سرطانی در جدول 4 آورده شده است [22].

4- روش حل

در این پژوهش مویرگ و بافت سرطانی به صورت سه‌بعدی توسط ماژول عددی کامسول مدل شده است. معادلات مومنوم، غلظت، انرژی و آرنیوس که در قسمت‌های قبل برای هندسه مسأله بیان شد به‌صورت یک کد المان

جدول 3 پارامترهای ترموفیزیکی خون و بافت

Table 3 Thermophysical parameters of tissue and blood

پارامترها	مقدار (واحد)
ظرفیت گرمایی ویژه خون (C_p)	3770 (J/kgK)
ظرفیت گرمایی ویژه بافت (C_p)	3760 (J/kgK)
رسانندگی گرمایی خون (k)	0.51 (W/m.K)
رسانندگی گرمایی بافت (k)	0.57 (W/m.K)
ثابت ناهمسانگردی مغناطیسی (K_M)	25 (kJ/m ³)
ثابت زمانی نیل (τ_0)	10^{-9} (s)
گرمای سوخت وساز بافت ($q_{\text{metabolic}}$)	31872.5 (W/m ³)
القای مغناطیسی اشباع (M_s)	446000 (A/m)
کورسیویته (H_c)	66399 (A/m)

جدول 4 ثابت‌های معادله آرنیوس

Table 4 Arrhenius equation parameters

پارامتر	مقدار (واحد)
فاکتور فرکانسی (A)	1.8×10^{36} (1/s)
انرژی فعال‌سازی (ΔE)	2.38×10^5 (J/mol)

¹ Arrhenius equation

² Frequency factor

³ Activation energy

2-5- اعتبارسنجی

برای اعتبارسنجی، پژوهش لوکوپولوس شبیه‌سازی شد. در این کار، جریان نیوتنی خون در یک کانال دوبعدی تحت اثر میدان مغناطیسی خارجی ناشی از جریان الکتریکی در یک سیم قرار می‌گیرد. میدان بر سرعت و دمای جریان خون اثر می‌گذارد. در نقطه بحرانی تشکیل گردابه نتایج با یکدیگر مقایسه شد. همان‌طور که در "شکل‌های 3 و 4" مشخص است، نتایج مطالعه کنونی دارای اختلاف کمی با نتایج لوکوپولوس است و این اختلاف می‌تواند ناشی از روش حل عددی باشد که در المان محدود نتایج با دقت بیشتری به‌دست می‌آید [25].

6- نتایج

با اعمال میدان مغناطیسی با چگالی شار مغناطیسی 3 تسلا، نانوذرات

مغناطیسی تحت تأثیر قرار می‌گیرند و در دیواره بالایی مویرگ تجمع می‌کنند. "شکل 5" نمای دوبعدی توزیع نانوذرات مغناطیسی با اندازه 100 نانومتر را در میانه مویرگ را نشان می‌دهد.

در "شکل 6" اثر اندازه نانوذرات مغناطیسی بر تجمع آن‌ها در میانه مویرگ در راستای محور Z نشان داده شده است.

از "شکل 6" فهمیده می‌شود با افزایش اندازه ذرات، اثر میدان مغناطیسی بر آن‌ها افزایش می‌یابد و غلظت بیشتری از ذرات در جریان خون در زمان مشابه، حضور خواهند داشت. اثر میدان مغناطیسی همان‌طور که بیان شد، منجر به تولید حرارت در مویرگ و انتقال آن به بافت می‌شود در "شکل 7" این توزیع دما برای ذرات 50 نانومتری در مویرگ و بافت نشان داده شده است. چشمه حرارتی در مویرگ در پی تجمع نانوذرات در جریان خون ایجاد می‌شود.

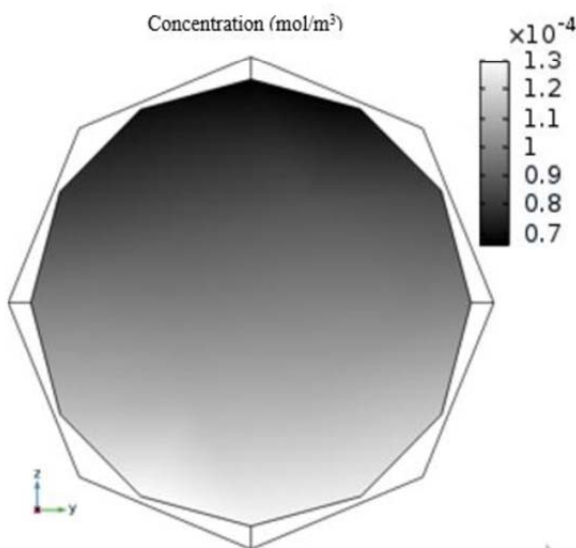


Fig. 5 Concentration of magnetic nanoparticles with a size of 100 nm in the middle of the capillary

شکل 5 غلظت نانوذرات مغناطیسی با اندازه 100 نانومتری در میانه مویرگ

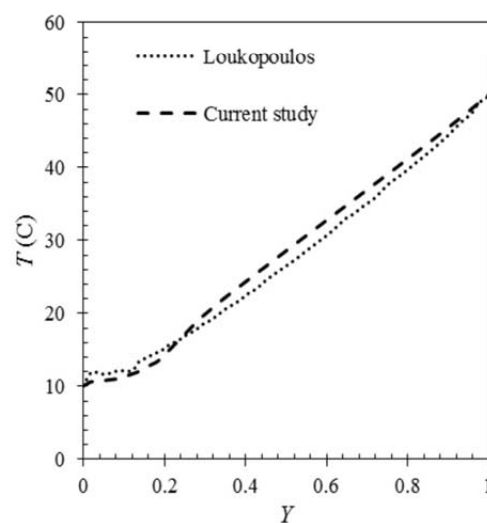


Fig. 3 Compare of blood Temperature of current study with Loukopoulos [25]

شکل 3 مقایسه دمای خون در مطالعه حاضر با نتایج لوکوپولوس [25]

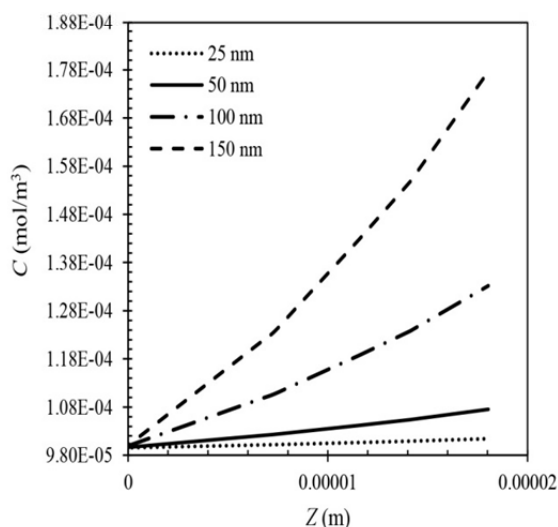


Fig. 6 Concentration of magnetic nanoparticles in middle of the capillary with different particle sizes

شکل 6 غلظت نانوذرات مغناطیسی در میانه مویرگ با اندازه‌های متفاوت ذرات

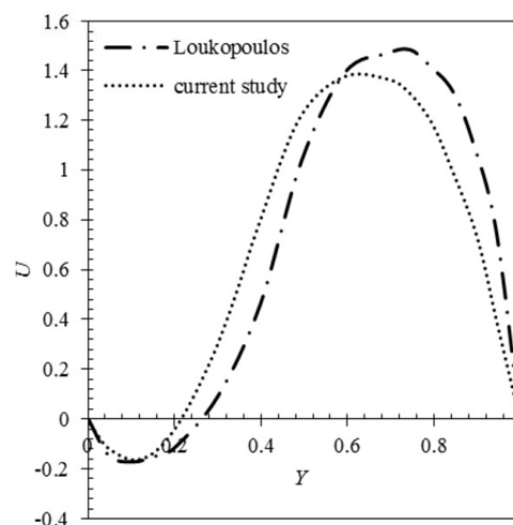


Fig. 4 Compare of blood velocity of current study with Loukopoulos results [25]

شکل 4 مقایسه سرعت خون در مطالعه حاضر با نتایج لوکوپولوس [25]

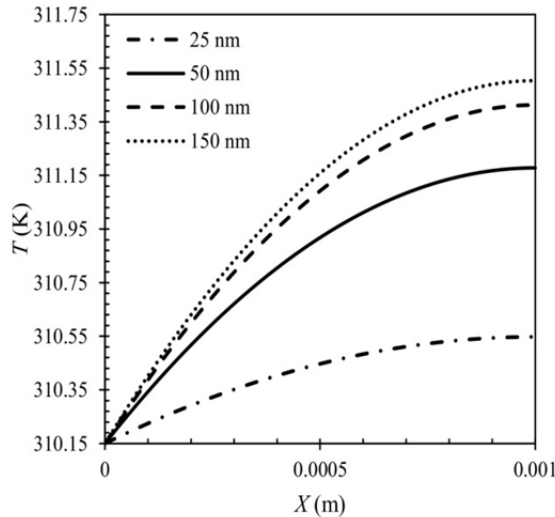


Fig. 9 Temperature distribution in the tissue with hysteresis heat source
شکل 9 توزیع دما در بافت با اثر چشمه حرارتی پسماند

همان‌طور که معلوم است، گرمای پسماند با اندازه نانوذرات رابطه مستقیم دارد ولی نکته‌ای که قابل استنتاج است، اثر کم حرارتی آن بر افزایش دمای بافت است که با افزایش اندازه تا 150 نانومتر، در حدود 1 درجه افزایش دما داشته‌ایم. بررسی اثر حرارتی گرمای باقیمانده در "شکل 9" نشان داده شده است. نکته مهم که از این شکل فهمیده می‌شود، توانایی تأثیر حرارتی بالای آن در افزایش دمای بافت است و نکته مهم دیگر رابطه عکس این چشمه حرارتی با افزایش اندازه است، که تقریباً در اندازه 100 نانومتر بی تأثیر شده است.

با توجه به رابطه (19) و رابطه نمایی آن با اندازه نانوذرات، با افزایش اندازه شاهد بی‌تأثیری آن هستیم. در ادامه روند تخریب بافت سرطانی با هرکدام از چشمه‌های حرارتی در زمان اعمال 1200 ثانیه نشان داده شده است.

2-6- تخریب بافت سرطانی

در "شکل 11" روند تخریب بافت سرطانی در زمان 1200 ثانیه با اعمال

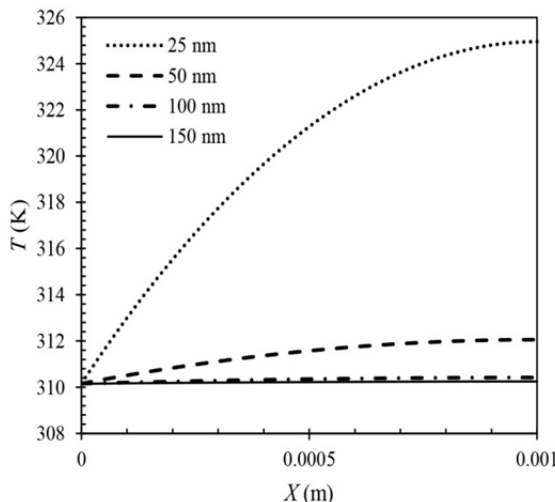


Fig. 10 Temperature distribution in the tissue with residual heat source
شکل 10 توزیع دما در بافت با اثر چشمه حرارتی باقیمانده

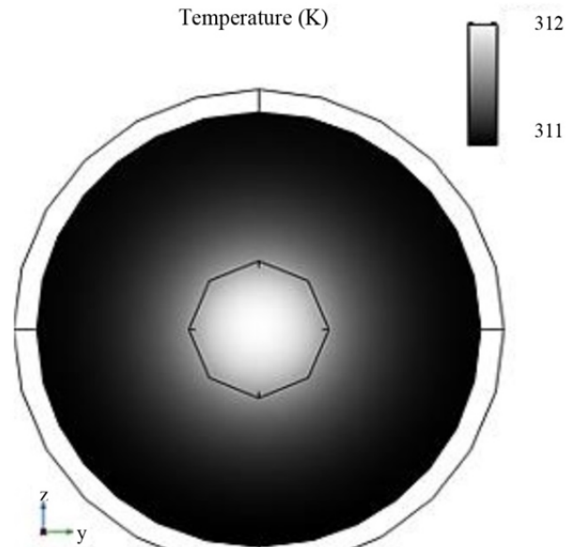


Fig. 7 Temperature distribution for particles with a size of 50 nm in the middle of the capillary and tissue

شکل 7 توزیع دما برای ذرات 50 نانومتری در میانه مویرگ و بافت

1-6- بررسی اثر چشمه‌های حرارتی

با توجه به روابط چشمه‌های حرارتی (19) و (20) و وابستگی آن‌ها به اندازه نانوذرات، وابستگی حرارت تولیدی به اندازه و تأثیر جداگانه هر یک در افزایش دمای خون و بافت بررسی شده است. "شکل 8" اثر افزایش دمای بافت با اندازه‌های متفاوت نانوذرات را نشان می‌دهد.

همان‌طور که نشان داده شده است، تأثیر دمایی ذرات با اندازه 25 نانومتر بیشتر است، در این حالت فرض شده است نوع نانوذرات مغناطیسی مگنتیت با قابلیت تولید حرارت پسماند و باقیمانده هستند. افزایش اندازه تقریباً کاربری حرارتی این روش را خنثی می‌کند. در "شکل 9" اثر اندازه بر نانوذرات مغناطیسی با خاصیت تولید گرمای پسماند بررسی شده است.

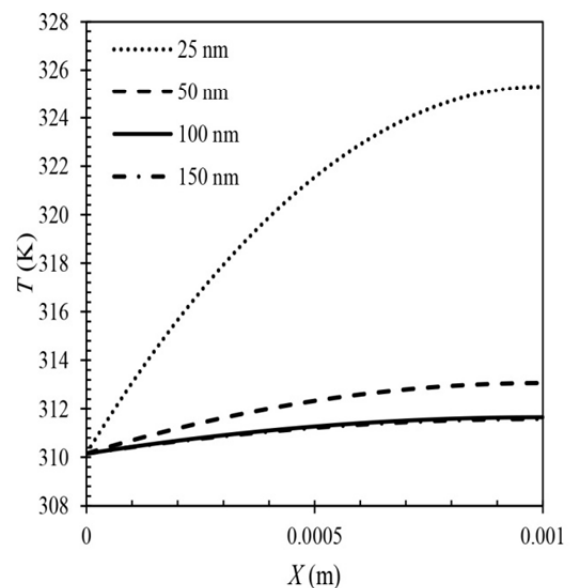


Fig. 8 Temperature distribution in the tissue with residual and hysteresis heat sources

شکل 8 توزیع دما در بافت با اثر دو چشمه حرارتی باقیمانده و پسماند

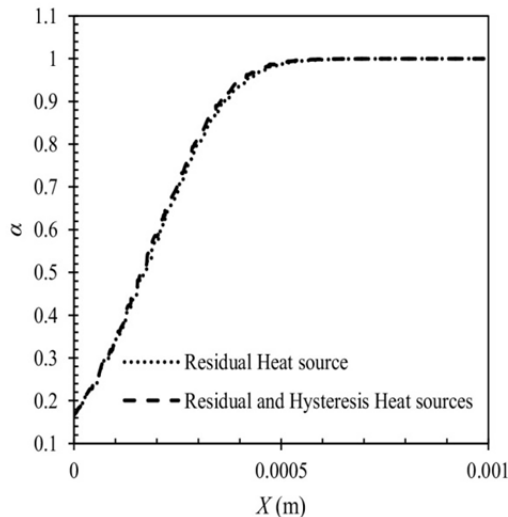


Fig. 13 Comparison of necrotic tissue with effect of residual heat source and residual with hysteresis simultaneously

شکل 13 مقایسه مقدار بافت مرده در دو حالت اثر چشمه حرارتی باقیمانده و اثر همزمان چشمه‌های حرارتی باقیمانده و پسماند

در این ابعاد صرف نظر کرد. نانوذرات مغناطیسی با اندازه 25 نانومتر و تأثیر چشمه حرارتی باقیمانده که عبارت اثرگذار در آن آسایش نیل است کاربری بهتری داشتند.

3-6- تأثیر لزجت خون

در این قسمت، برای مقایسه جامع‌تر از مدل کاریو¹ نیز که برای توضیح رفتار غیرنیوتنی خون کاربرد دارد، استفاده شده است. رابطه لزجت کاریو به صورت زیر بیان می‌شود [26]:

$$\mu_{eff}(\dot{\gamma}) = \mu_2 + (\mu_1 - \mu_2)(1 + (\lambda\dot{\gamma})^2)^{\frac{n-1}{2}} \quad (26)$$

با توجه به جدول 6 که مقادیر مربوط به مدل کاریو برای خون آورده شده است، لزجت خون تابعی از نرخ برش می‌باشد [26]. در "شکل 14" غلظت نانوذرات در راستای محور Z نشان داده شده است.

همان‌طور که در "شکل 14" معلوم است، در حالت نیوتنی که لزجت سیال مقدار مرسوم 0.00345 پاسکال در ثانیه، فرض شده است، غلظت مقدار بیشتری دارد. با کاهش مقدار لزجت و رابطه ضرب نفوذ و حرکت نانوذرات مغناطیسی براساس روابط (14) و (16) می‌توان دریافت ذرات به راحتی با جریان سیال و اثر میدان مغناطیسی به سوی دیواره بالایی مویرگ گسیل می‌شوند. در حالت مقایسه بین مدل کاریو و مدل استفاده شده در این پژوهش تقریباً همخوانی مشابهی وجود دارد و می‌توان نتیجه گرفت در حالت وابسته به دما، شاهد کاهش لزجت و افزایش غلظت خواهیم بود، در حالی که در مدل کاریو این وابستگی لحاظ نمی‌شود.

جدول 6 پارامترهای مدل لزجت کاریو

Table 6 Carreau viscosity model parameters

پارامترها	مقدار (واحد)
لزجت در نرخ برشی بی‌نهایت (μ_2)	0.00345 (Pas)
لزجت در نرخ برشی صفر (μ_1)	0.056 (Pas)
زمان آسایش (λ) ²	3.313 (s)
شاخص توانی (n)	0.3568

¹ Carreau

² Relaxation time

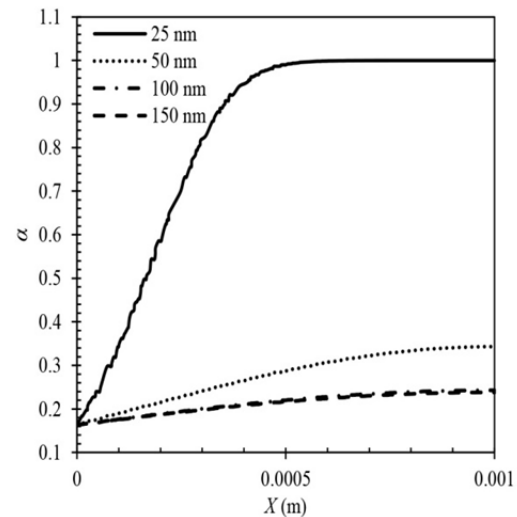


Fig. 11 Necrotic tissue with residual and hysteresis heat sources

شکل 11 مقدار بافت مرده با اثر همزمان چشمه‌های حرارتی باقیمانده و پسماند

همزمان دو چشمه حرارتی نشان داده شده است.

با توجه به "شکل 11" می‌توان فهمید، اندازه نانوذرات مغناطیسی تأثیر مهمی در تخریب بافت دارد، که دلیل آن رابطه عکس افزایش دما با اندازه ذرات در مقیاس نانو است. ذرات 25 نانومتری عملکرد مناسب‌تری را نشان می‌دهند و از میانه بافت تقریباً 100 درصد آن تخریب شده است، در حالی که در اندازه‌های بیشتر اثر تخریب بافت در حدود 20 درصد است. در "شکل 12" اثر حرارتی پسماند بر تخریب بافت سرطانی با نانوذره‌های مغناطیسی دارای این خاصیت نشان داده شده است، همان‌طور که مشهود است ذرات 150 نانومتری در حدود 20 درصد بافت را تخریب کرده‌اند که این موضوع کارایی حرارتی ناچیز این چشمه حرارتی را نشان می‌دهد.

در "شکل 13" مقایسه تخریب بافت میان حالت اعمال چشمه حرارتی گرمای پسماند و باقیمانده به طور همزمان و حالت دیگر ذرات مغناطیسی فقط دارای چشمه حرارتی باقیمانده نشان داده شده است.

از انطباق این دو نمودار فهمیده می‌شود، چشمه حرارتی باقیمانده است که در مقیاس نانو کاربرد دارد و می‌توان تقریباً از اثر چشمه حرارتی پسماند

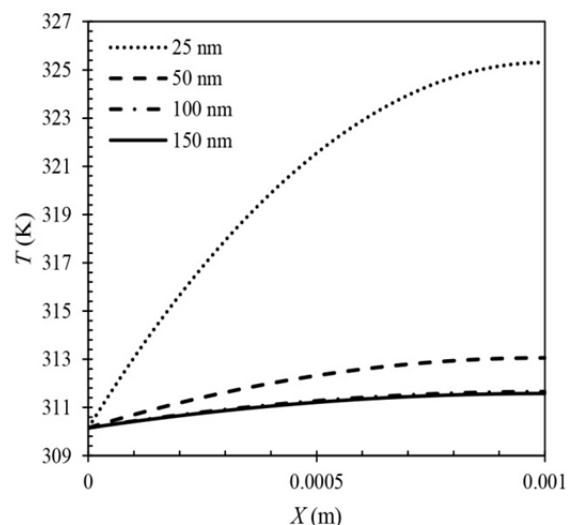


Fig. 12 Necrotic tissue with hysteresis heat source

شکل 12 مقدار بافت مرده با اثر چشمه حرارتی پسماند

بر افزایش دمای بافت و تخریب آن، گزارش گردید. نتایج مهم به‌دست آمده در ذیل مطلب آمده است.

- نانوذرات مغناطیسی در پی اثر میدان مغناطیسی در دیواره بالایی مویرگ تجمع بیشتر از خود نشان می‌دهند که این تجمع با اندازه نانوذرات رابطه مستقیم دارد.
- دو چشمه حرارتی پسماند و باقیمانده موجب افزایش دمای خون و بافت می‌شوند که سهم گرمای باقیمانده بسیار بیشتر است.
- گرمای باقیمانده با اندازه نانوذرها رابطه عکس دارد ولی گرمای پسماند دارای رابطه مستقیم با اندازه ذرات است.
- از اثر گرمای باقیمانده در اندازه بالای 100 نانومتر می‌توان صرف‌نظر کرد.
- بهترین بازدهی حرارتی در تخریب بافت سرطانی با نانوذره‌های 25 نانومتری اتفاق افتاد.
- لزجت خون بر غلظت نانوذرها و دمای خون می‌تواند اثر گذار باشد، به این صورت که در پی کاهش لزجت، غلظت و دما افزایش می‌یابد.

8- مراجع

- [1] A. J. Giustini, A. A. Petryk, S. M. Cassim, J. A. Tate, et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia in cancer treatment, *Nano Life*, Vol. 1, No. 01n02, pp. 17-32, 2010.
- [2] S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Dugué, Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy, *Journal of Materials Chemistry*, Vol. 14, No. 14, pp. 2161-2175, 2004.
- [3] S. M. A. Ne'mati, M. Ghassemi, A. Shahidian, 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.
- [4] M. R. Habibi, M. Ghassemi, A. Shahidian, Investigation of biomagnetic fluid flow under nonuniform magnetic fields, *Nanoscale and Microscale Thermophysical Engineering*, Vol. 16, No. 1, pp. 64-77, 2012.
- [5] A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro, 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.
- [6] A. E. Deatsch, B. A. Evans, Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 354, pp. 163-172, 2014.
- [7] J. Wang, *Simulation of Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Prostate Tumors*, MSc Thesis, Department of Mechanical Engineering, Johns Hopkins University, Baltimore, 2014.
- [8] T. Y. Moon, *brainNek: Modeling Laser-Induced Thermal Therapy for Brain Cancer with Spectral Elements on GPUs*, BSc Thesis, Department of Computational and Applied Mathematics, Rice University, Houston, 2014.
- [9] M. Johannsen, B. Thiesen, P. Wust, A. Jordan, Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer, *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 26, No. 8, pp. 790-795, 2010.
- [10] S. Ne'mati, M. Ghassemi, A. Shahidian, 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] D. M. Eckmann, S. Bowers, M. Stecker, A. T. Cheung, Hematocrit, volume expander, temperature, and shear rate effects on blood viscosity, *Anesthesia & Analgesia*, Vol. 91, No. 3, pp. 539-545, 2000.
- [12] S. Chien, Shear dependence of effective cell volume as a determinant of blood viscosity, *Science*, Vol. 168, No. 3934, pp. 977-979, 1970.
- [13] J. Berthier, P. Silberzan, *Microfluidics for Biotechnology*, Artech House, pp. 267-304, 2010.
- [14] R. W. Fox, A. T. McDonald, *Introduction to Fluid Mechanics*, pp. 24-112, John Wiley & Sons, Inc, 2004.
- [15] M. R. Habibi, M. Ghassemi, and M. H. Hamed, 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.
- [16] R. E. Treybal, *Mass Transfer Operations*, pp. 1-45, 1980.
- [17] A. Senyei, K. Widder, G. Czerlinski, Magnetic guidance of drug-carrying microspheres, *Journal of Applied Physics*, Vol. 49, No. 6, pp. 3578-3583, 1978.
- [18] T. L. Bergman, F. P. Incropera, *Fundamentals of Heat and Mass Transfer*, pp. 10-136, John Wiley & Sons, 2011.
- [19] S. Dutz, R. Hergt, Magnetic nanoparticle heating and heat transfer on a microscale: basic principles, realities and physical limitations of

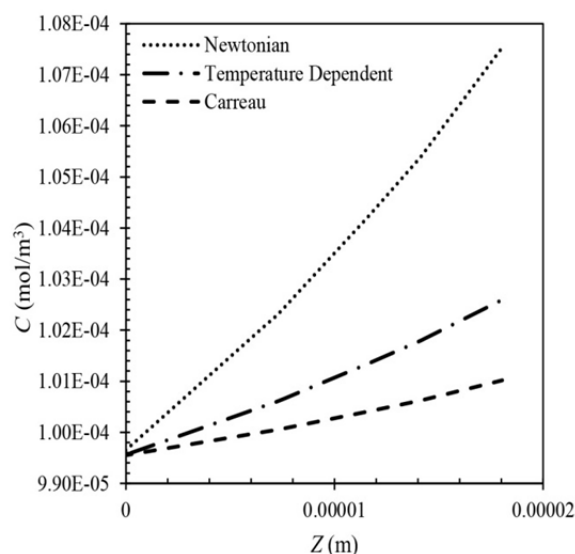


Fig. 14 Effect of blood viscosity on concentration of magnetic nanoparticles

شکل 14 اثر لزجت خون بر غلظت نانوذرات مغناطیسی

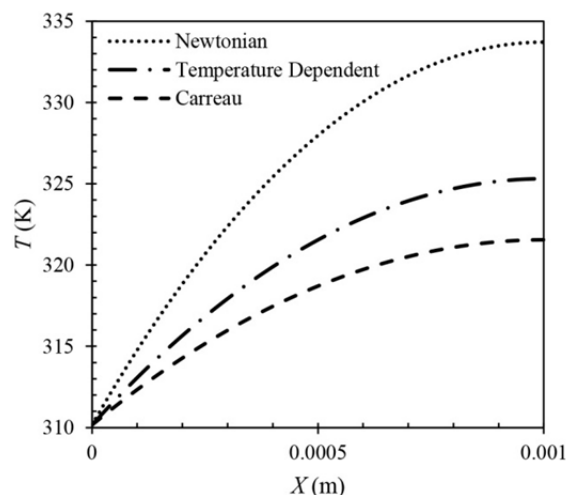


Fig. 15 Effect of blood viscosity on tissue temperature

شکل 15 اثر لزجت خون بر دمای بافت

در "شکل 15" دمای جریان خون در حالات مختلف لزجت نشان داده شده است. اثر کاهش لزجت و افزایش غلظت بر دمای خون در "شکل 15" به خوبی مشهود است. از این دو شکل فهمیده می‌شود، فرض نیوتنی بودن خون در شبیه‌سازی عددی بر نتیجه کار بسیار تأثیرگذار است و می‌تواند خطای بالایی ایجاد کند.

7- جمع‌بندی

در این پژوهش گرمادرمانی با استفاده از نانوذرات مغناطیسی تحت اثر میدان مغناطیسی که امروزه به‌صورت بالینی برای درمان برخی سرطان‌ها استفاده می‌شود، به‌صورت عددی شبیه‌سازی شد. برای این کار مویرگ و بافت اطراف آن به‌صورت سه‌بعدی مدل گردید و برای واقعی‌تر بودن شبیه‌سازی، خواص ترموفیزیکی وابسته به دما تعریف شد و برای لزجت نیز رفتار غیرنیوتنی خون منظور گردید. در پایان اثر حرارتی تجمع نانوذرات مغناطیسی در جریان خون

- thermal properties, dielectric properties, and perfusion of biological tissues at hyperthermic and ablation temperatures, *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*, Vol. 42, No. 6, pp. 467–492, 2014.
- [24] S. M. A. Nemati, A. Shahidian, M. Ghasemi, Numerical investigation of magnetic nanoparticles absorption in healthy and cancerous tissue under the influence of non-uniform magnetic field, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 15, pp. 168-174, 2015. (in persian فارسی).
- [25] V. Loukopoulos, E. Tzirtzilakis, Biomagnetic channel flow in spatially varying magnetic field, *International Journal of Engineering Science*, Vol. 42, No. 5-6, pp. 571-590, 2004.
- [26] V. M. Brambatti, C. R. de Andrade, E. L. Zaporoli, Numerical analysis of blood flow viscosity models" *Momentum*, Vol. 10, pp. 1, 2009.
- hyperthermia for tumour therapy, *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 29, No. 8, pp. 790-800, 2013.
- [20] R. E. Rosensweig, Heating magnetic fluid with alternating magnetic field, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 252, pp. 370-374, 2002.
- [21] D. K. Rajan, J. Lekkala, Coercivity weighted Langevin magnetisation; A new approach to interpret superparamagnetic and nonsuperparamagnetic behaviour in single domain magnetic nanoparticles, *Hong Kong International Conference on Engineering and Applied Science*, Hong Kong, China, 47-53 January, 2013.
- [22] Y. W. Jun, J. W. Seo, J. Cheon, Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 41, No. 2, pp. 179-189, 2008.
- [23] C. Rossmann, D. Haemmerich, Review of temperature dependence of