

ORIGINAL ARTICLE

Two-dimensional simulation of breast tissue tumor treatment using magnetic nanoparticles

AbdolJabbar Shokri¹, Shahryar Saeedyan², Hamed Heidari^{3*}, Aram Azizi⁴, Zohre-Sima Gilani²

¹Department of Physics, Faculty of Sciences, University of Payamenoor, Tehran, Iran.

²Department of Biochemistry, Faculty of Sciences, University of Payamenoor, Tehran, Iran.

³Department of Physics, Varamin region, Directorate of Education of Tehran Province, Iran.

⁴Department of Mathematics, Faculty of Sciences, University of Payamenoor, Tehran, Iran.

Correspondence

Hamed Heidari

Email: hamedheidari86@gmail.com

How to cite

Shokri, A., Saeedyan, Sh., Heidari, H., Azizi, A., & Gilani, Z-S. (2024). Two-dimensional simulation of breast tissue tumor treatment using magnetic nanoparticles. *Experimental Animal Biology*, 12(48), 27-38.

ABSTRACT

Breast cancer remains a significant global health concern, necessitating the development of innovative treatment approaches. Magnetic nanoparticles (MNPs) have emerged as a promising tool in cancer therapy due to their unique properties and controllable behavior under external magnetic fields. In this paper, a two-dimensional simulation model has been used to investigate the potential of magnetic nanoparticles for breast tumor treatment. The model considers factors such as the type and size of nanoparticles, the behavior of the particles in the presence of an applied magnetic field, and the effects of MNPs on tumor tissue. Additionally, the duration of time that nanoparticles are exposed to alternating electromagnetic fields was modeled using the finite element method and Comsol Multiphysics software package. The calculation results demonstrate that the extent of tumor and healthy tissue destruction depends on the type of nanoparticles. Furthermore, an increase in the diameter of nanoparticles leads to a decrease in the percentage of tumor tissue destruction. It is important to note that increasing the amount of heating only results in more destruction of healthy tissues, thus the most significant destruction occurred within 50 minutes.

KEYWORDS

Normal tissue, Tumor tissue, Hyperthermia, Magnetic nanoparticles, Numerical study.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

شبیه‌سازی دوبعدی درمان تومور بافت سینه با استفاده از نانوذرات مغناطیسی

عبدالجبار شکری^۱، شهریار سعیدیان^۲، حامد حیدری^{۳*}، آرام عزیزی^۴، زهره سیما گیلانی^۲

چکیده

سرطان سینه همچنان یک نگرانی بهداشتی مهم در سراسر جهان است و توسعه رویکردهای درمانی جدید یک ضرورت می‌باشد. نانوذرات مغناطیسی (MNPs) به دلیل خواص منحصر به فرد و رفتار قابل کنترل تحت میدان‌های مغناطیسی خارجی به عنوان ابزاری امیدوارکننده در درمان سرطان ظاهر شده‌اند. در این مقاله، از یک مدل شبیه‌سازی دو بعدی برای بررسی پتانسیل نانوذرات مغناطیسی جهت درمان تومور سینه استفاده شده است. در این مدل نوع و اندازه نانوذره، رفتار ذرات در حضور میدان مغناطیسی اعمال شده و اثرات نانوذرات مغناطیسی بر بافت تومور و همچنین مدت زمانی که نانوذرات در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی متناوب قرار دارند، با استفاده از روش عناصر متناهی و بسته نرم‌افزاری کامسول مولتی فیزیک، در دو بعد مدل‌سازی شده است. نتایج محاسبات نشان می‌دهد، که میزان تخریب بافت‌های تومور و سالم به نوع نانوذرات بستگی دارد. همچنین با افزایش قطر نانوذره درصد تخریب بافت تومور کاهش می‌یابد. افزایش میزان گرمادهی فقط منجر به تخریب بیش‌تر بافت‌های سالم می‌شود به طوری که بیش‌ترین تخریب در زمان ۵۰ دقیقه اتفاق افتاده است.

واژه‌های کلیدی

بافت سالم، بافت تومور، هایپرترمی، نانوذرات مغناطیسی، مطالعه عددی.

^۱گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
^۲گروه بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
^۳گروه فیزیک، منطقه ورامین، اداره کل آموزش و پرورش شهرستان‌های استان تهران، تهران، ایران.
^۴گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

حامد حیدری

رایانامه: hamedheidari86@gmail.com

استناد به این مقاله:

شکری، عبدالجبار؛ سعیدیان، شهریار؛ حیدری، حامد؛ عزیزی، آرام و گیلانی، زهره سیما (۱۴۰۳). شبیه‌سازی دوبعدی درمان تومور بافت سینه با استفاده از نانوذرات مغناطیسی. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۲(۴۸)، ۲۷-۳۸.

<https://eab.journals.pnu.ac.ir/>

مقدمه

در حالت طبیعی سلول‌های جدید در بدن به‌طور منظم جایگزین سلول‌های پیر و فرسوده می‌شوند. اگر در این فرایند جایگزینی ناهنجاری اتفاق بیفتد، منجر به تومورهای سرطانی می‌گردد (Siegel et al., 2018). روش‌های مختلفی برای درمان این تومورهای سرطانی وجود دارد که مرسوم‌ترین آن‌ها عبارتند از جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و هایپرترمی^۱ (گرم‌افزایی) است، که هر کدام عوارض جانبی و محدودیت‌های خاص خود را دارند (نقدآبادی و همکاران ۱۳۹۸). از میان این روش‌های درمانی، روش هایپرترمی که در حال حاضر کاربرد زیادی در درمان سرطان دارد، روشی با کم‌ترین عوارض جانبی و هم‌چنین قابل کنترل و دقیق‌تر از روش‌های دیگر می‌باشد. در این روش از راه‌های متفاوتی مانند الکترو، لیزر، القای مغناطیسی و غیره دمای بافت آسیب‌دیده را با ایجاد حرارت مصنوعی بالا می‌برند، تا از طریق افزایش دما، این بافت تخریب شود. از بین روش‌های هایپرترمی، هایپرترمی مغناطیسی^۲ (MHT)، یکی از بهترین روش‌ها برای افزایش موضعی گرما در بافت تومور و هم‌چنین بافت‌های سرطانی در داخل بدن (مانند کبد) می‌باشد، زیرا آسیب‌رساندن به بافت‌های سالم را به حداقل می‌رساند. بنابراین هایپرترمی، یک روش درمان حرارتی کم‌تهاجمی و هم‌چنین جایگزین امیدوارکننده‌ای برای دیگر درمان‌های مرسوم است (Pinel et al., 2019). درمان هایپرترمی شامل قرارگرفتن سلول‌های سرطانی در معرض دمای بالا در مقایسه با دمای طبیعی بدن برای یک دوره زمانی خاص است که در نتیجه باعث شوک حرارتی مؤثر در بافت سلولی می‌شود. این شوک حرارتی، فرایندهای سلولی از جمله ساختار و عملکرد پروتئین را تغییر می‌دهد و در نهایت منجر به تخریب سلول شده که به‌عنوان آپوپتوز (مرگ سلولی) شناخته می‌شود (صالح‌زاده و همکاران ۱۳۹۳: Kumar et al., 2011).

نانوذرات مغناطیسی تزریق‌شده جاذب‌های حرارتی کوچکی هستند که توسط میدان مغناطیسی خارجی که تنها بر روی این نانوذرات عمل می‌کند، گرم می‌شوند (هایپرترمی مغناطیسی). نانوذرات بیش از حد گرم شده بلافاصله انرژی گرمایی خود را به اطراف خود می‌دهند و بافت آسیب‌دیده را به‌طور کامل در مجاورت خود گرم می‌کنند. از مزیت‌های این روش می‌توان به کنترل دقیق

دمای بافت سرطانی و داشتن عمق نفوذ کافی برای دسترسی به بافت‌های داخل بدن است. ویژگی دیگر این روش به حساسیت سلول‌های تومور به افزایش دمای بالای ۴۲ درجه سانتی‌گراد است، دمایی که در آن فرایندهای آنزیمی طبیعی که سلول‌ها را زنده نگه می‌دارند از بین می‌روند، به‌طوری‌که امکان کشتن انتخابی آن‌ها را فراهم می‌کند (Amentbrink et al., 2009). نانوذرات مورد استفاده باید به اندازه کافی کوچک باشند (۱۰ تا ۱۰۰ نانومتر) تا بتوانند به موانع بیولوژیکی نفوذ کنند و مناطق موردنظر در داخل بدن که بافت‌های آسیب‌دیده قرار دارد مورد هدف قرار دهند. بازده درمانی این نانوذرات را می‌توان با اصلاح اندازه و شکل افزایش داد (Chenthamara et al., 2019). هم‌چنین لازم به یاد آوری است که نانوذرات در اندازه‌های کم‌تر از ۱۰ نانومتر و بیش‌تر از ۲۰۰ نانومتر، برای کاربردهای زیست‌پزشکی نامطلوب هستند. بنابراین، اندازه نانوذرات یک پارامتر مهمی است که باید در طول سنتز نانوذرات در نظر گرفته شود. هم‌چنین دوز نانوذرات برای تزریق باید در حداقل غلظت باشد تا از عوارض جانبی احتمالی جلوگیری شود (Spirou et al., 2018a). ساختار هندسی نانوذرات مغناطیسی و هم‌چنین میدان مغناطیسی اعمالی نقش مهمی در بازده گرمای تولیدشده دارند. خواص مغناطیسی نانوذرات، تابعی از پارامترهای مانند اندازه، شکل و ترکیب می‌باشد (Mohapatra et al., 2019). هم‌چنین فرکانس میدان مغناطیسی اعمال شده، تأثیر زیادی روی مقدار نرخ جذب ویژه^۳ (SAR) دارند (معادله ۱۲). بهینه‌کردن موارد ذکرشده برای تولید گرمای بیش‌تر در ارتباط با حداقل غلظت نانوذرات در محل‌های تومور بسیار ضروری است (Torres et al., 2019).

در بین مواد مغناطیسی، مواد فرومغناطیسی، فری مغناطیسی و به‌ویژه سوپراپارامغناطیسی کاربردهای متنوعی در زمینه زیست‌پزشکی دارند. نانوذرات سوپر پارامغناطیسی، مغناطش اشباع بالایی را تحت میدان اعمال شده نشان می‌دهند و با حذف میدان در تعادل حرارتی، مغناطیس خود را به‌طور کامل از دست می‌دهند (Dennis & Ivkov 2013). چنین ذراتی زمانی که به بدن تزریق می‌شوند می‌توانند از تجمع ذرات حتی پس از حذف میدان خارجی جلوگیری کنند. نانوذرات مغناطیسی از نوع مگنتیت و ماگمیت اکسیدهای آهن به دلیل پایداری شیمیایی بهتر، سمیت کم‌تر و طبیعت زیست‌تخریب‌پذیربودن^۴، انتخاب‌های بهتری در هایپرترمی هستند (Briceño et al., 2017).

3. Specific Absorption Rate

4. Biodegradable

1. Hyperthermia

2. Magnetic Hyperthermia

مدل ریاضی

معادله انتقال گرمایی زیستی پنس یک مدل حرارتی شناخته‌شده برای مطالعه دماهای گذرا در یک سیستم بیولوژیکی است. از این معادله برای مدل‌سازی انتقال گرما در بافت سینه استفاده شده است (Tucci et al., 2021):

(۱) بافت تومور

$$\rho_1 c_1 \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T + (\rho c)_b w_b (T_a - T) + Q_{met} + P$$

(۲) بافت سالم

$$\rho_2 c_2 \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T + (\rho c)_b w_b (T_a - T) + Q_{met}$$

که در آن، ρ چگالی (kg/m^3)، c گرما ویژه (J/kg.K)، k_t ضریب هدایت بافت (W/m.K)، T دمای بافت ($^\circ\text{C}$)، w_b نرخ پرفیوژن (S^{-1})، Q_{met} نرخ گرمای متابولیسمی بافت (W/m^3) و P حرارت تولیدشده توسط نانوذرات (W/m^3) می‌باشد.

رابطه چگالی بافت تومور به صورت تابعی از چگالی بافت سالم و نانوذرات با ضریب کسر حجمی (ϕ) زیر نشان داده می‌شود:

$$\rho_1 = \phi \rho_M + (1 - \phi) \rho_2 \quad (1)$$

هم‌چنین ظرفیت گرمایی ویژه بافت تومور به صورت تابعی از ظرفیت گرمایی ویژه بافت سالم و نانوذرات با ضریب کسر حجمی (ϕ) به صورت زیر می‌باشد:

$$c_{P1} = \phi c_{PM} + (1 - \phi) c_{P2} \quad (2)$$

حرارت تولیدشده در بافت تومور توسط نانوذرات مغناطیسی با رابطه زیر داده می‌شود (Spirou et al., 2018b):

$$P = \mu_0 \pi \chi_0 f H_0^2 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (3)$$

که در آن، μ_0 نفوذپذیری فضای آزاد، χ_0 پذیرفتار مغناطیسی (قابلیت مغناطیده‌شدن یک ماده)، H و f دامنه و فرکانس میدان مغناطیسی متناوب و τ زمان واهلش مؤثر که با رابطه زیر داده می‌شود (Spirou et al., 2018b):

$$\tau^{-1} = \tau_N^{-1} + \tau_B^{-1} \quad (4)$$

که در آن، τ_N و τ_B به ترتیب زمان واهلش نیل و زمان واهلش برونین بوده و به ترتیب دارای مقادیر $2 \times 10^{-9} \text{ s}$ و $2/15 \times 10^{-6} \text{ s}$ است. زمان واهلش برونین (τ_B) از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\tau_B = \frac{3\eta N_H}{k_B T} \quad (5)$$

که در آن، η گرانشی سیال حامل، V_H حجم

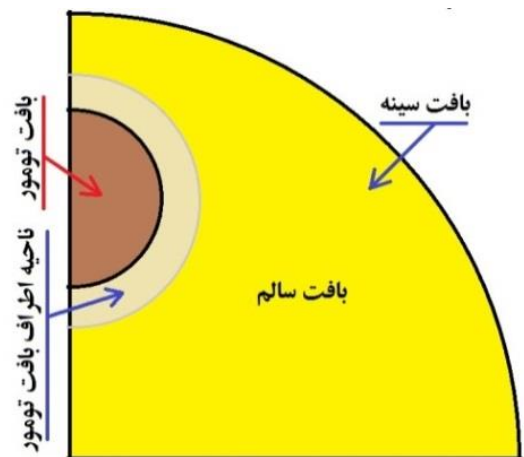
در این مقاله به بررسی هایپرترمی مغناطیسی برای تخریب سلول‌های سرطانی تمرکز شده است. شرح مختصری از مکانیسم تولید گرما توسط نانوذرات مغناطیسی براساس اتلاف گرما ناشی از واهلش نیل و برونین مورد بحث قرار گرفته است. عواملی مانند اندازه و جنس نانوذرات، هم‌چنین پارامترهای میدان مغناطیسی اعمالی، نقش عمده‌ای در بازده گرمادهی نانوذرات دارند.

مواد و روش‌ها

در این بخش به کمک نرم‌افزار کامسول مولتی فیزیک، تأثیر نوع و اندازه نانوذرات مغناطیسی مختلف و هم‌چنین مدت زمان اعمال میدان مغناطیسی، با استفاده از روش اجزای محدود (FEM)، شبیه‌سازی شده و نتایج به دست آمده تحلیل و بررسی شده است.

تعریف مسئله

برای حل مسئله فرض می‌شود که تومور سرطانی نیمکره‌ای به شعاع ۱۰ میلی‌متر بوده و در عمق تقریباً ۶ میلی‌متر زیر لایه‌های درم، اپیدرم، هیپودرم و بافت مجاور پوست قرار دارد. در شکل (۱) نمایی از هندسه تومور در داخل بافت سینه انسان به صورت دوبعدی برای مدل‌سازی نشان داده شده است. برای حل معادلات از روش عناصر متناهی و بسته نرم‌افزاری کامسول مولتی فیزیک، به دلیل توانای این نرم‌افزار در حل مسائل با فیزیک‌های مختلف از جمله معادله گرمای پنس استفاده شده است. برای کاهش پیچیدگی‌های محاسبات، فرض می‌شود که توزیع نانوذرات در بافت تومور یکنواخت است. برای تولید میدان مغناطیسی متناوب، از جریان متناوب ۵۵۰ آمپری با فرکانس ۱۵۰ کیلوهرتز و از نانوذرات مغناطیسی متفاوت از لحاظ نوع و قطر استفاده شده است.



شکل ۱. نمایی از هندسه مدل

$$SAR = \frac{P}{M_{MNP}} \quad (10)$$

SAR برحسب وات بر گرم (W/g) بیان می‌شود. هرچه مقدار گرمای تولیدشده بیش تر باشد، مقدار SAR بزرگ تر خواهد بود. SAR با پارامترهای میدان مغناطیسی نسبت مستقیم دارد یعنی هرچه شدت میدان مغناطیسی و فرکانس بیش تر باشد مقدار SAR نیز بیش تر می‌شود. به دلایل ایمنی زیست‌پزشکی، محدودیت شدیدی برای میدان مغناطیسی متناوب وجود دارد که در آن $H \times f < 5 \times 10^9$ است. همچنین با توجه به این‌که خواص مغناطیسی نانوذرات مغناطیسی روی مقدار SAR تأثیر می‌گذارد، پژوهش‌های قابل توجهی برای بهبود SAR با انتخاب مواد مغناطیسی مناسب، انجام شده است تا کاهش تولید گرما ناشی از حد ایمنی میدان مغناطیسی جبران شود (Liu et al., 2020).

جدول ۱. مقادیر پارامترهای استفاده‌شده در محاسبات

	c (J/kg.K)	ρ (kg/m ³)	k (w/m.K)
بافت تومور	۳۵۰۰	۱۰۸۰	۰/۵۱۰۷
بافت سالم	۳۰۰	۱۰۸۰	۰/۴۵۰۳

نتایج

جنس نانوذرات مغناطیسی

در این بخش تأثیر نوع نانوذرات بر بافت سرطانی بررسی شده است. برای این کار سه نوع نانوذره را به بافت تزریق نموده و به آن میدان الکترومغناطیسی متغیر با زمان اعمال می‌شود. مشخصات این نوع نانوذرات مغناطیسی در جدول (۲) اشاره شده است. در شکل (۲) نانوذره نوع اول با مشخصات فیزیکی ذکرشده در جدول (۲) به بافت آسیب‌دیده تزریق شده و سپس میدان الکترومغناطیسی را برای مدت ۳۰ دقیقه اعمال کردیم. با توجه به شکل مشاهده می‌شود که بیشینه دما با مقدار حدود ۶۴ درجه سانتی‌گراد در مرکز بافت تومور می‌باشد که با حرکت از مرکز به سمت خارج تومور در راستای شعاعی تا حدودی افت کرده و در مرز به ۴۹ درجه سانتی‌گراد می‌رسد. این روند دمای بالا حتی به ناحیه بافت سالم اطراف تومور هم نفوذ می‌کند در نتیجه تا حدودی باعث آسیب‌رساندن به بافت سالم می‌شود. همچنین در این حالت همان‌طور که از درصد تخریب تومور در سمت چپ شکل مشاهده می‌شود تخریب بافت تومور به‌طور کامل انجام می‌شود، اما در عوض بافت سالم اطراف آن هم به شدت آسیب می‌بیند.

هیدرودینامیکی نانوذرات (شامل هسته مغناطیسی، لایه‌های پوششی، هیدراته و ...) و k_B ثابت بولتزمن است.

حجم هیدرودینامیکی نانوذرات مغناطیسی (V_H) از حجم مغناطیسی (V_M) برای نانوذرات مغناطیسی با قطر D بزرگ‌تر است. بنابراین روابط به‌صورت زیر می‌باشند:

$$V_M = \frac{\pi D^3}{6} \quad (6)$$

به‌عنوان یک مدل برای V_M فرض می‌شود که V_H به‌صورت زیر است:

$$V_H = \frac{\pi (D + 2\delta)^3}{6} = (1 + 2\delta/D)^3 V_M \quad (7)$$

که در آن، δ ضخامت لایه پوشش^۵ است که تقریباً ۱nm است.

زمان واهلش نیل با رابطه زیر بیان می‌شود:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_o \frac{e^\Gamma}{\sqrt{\Gamma}}, \quad \left(\Gamma = \frac{KV_M}{k_B T} \right) \quad (8)$$

که در آن، K مقدار ثابت ناهمسانگردی نانوذرات مغناطیسی، T دمای مطلق و τ_o زمان واهلش متوسط در پاسخ به نوسانات حرارتی می‌باشد.

همچنین میزان تخریب بافت تومور از طریق انتگرال تخریب ($\Omega(t)$)، با استفاده از معادله آرنیوس مرتبه اول محاسبه شده است، که در آن رابطه بین مرگ بافت با دما و زمان درمان به‌صورت زیر داده می‌شود (Singh et al., 2017):

$$\Omega(t) = \int_0^t A e^{\frac{E_a}{RT}} dt \quad (9)$$

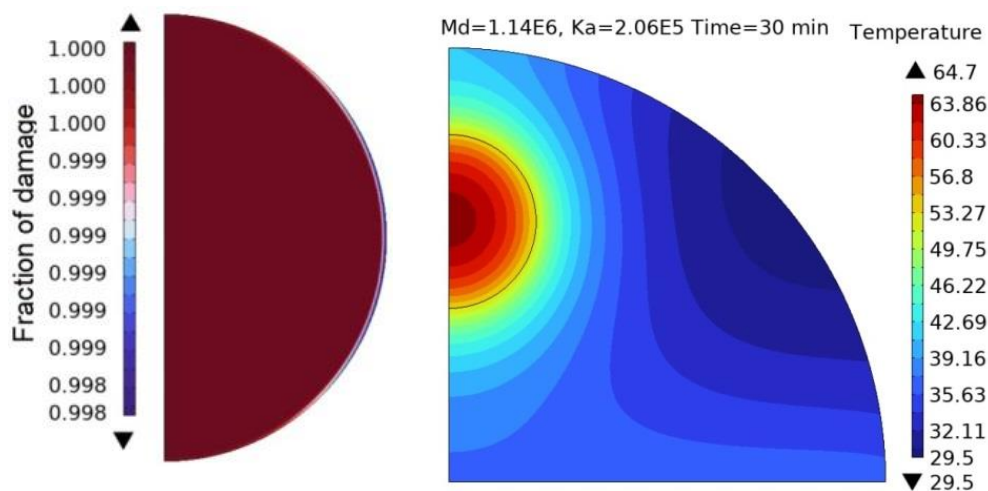
به‌طوری‌که $T(K)$ دمای محاسبه‌شده در داخل حوزه محاسباتی به‌دلیل گرمای RF زمان فرسایش، $A(s^{-1})$ فاکتور فرکانس ($1/18 \times 10^{44}$)، $E_a (J/mol)$ انرژی فعال‌سازی برای واکنش تخریب ($3/02 \times 10^5$) برگشت ناپذیر و $R [J/K.mol]$ ثابت جهانی گازها (۸/۳۱۴۵) می‌باشد. سایر پارامترها در جدول (۱) نمایش داده شده است.

برای نانوذرات مغناطیسی، اتلاف انرژی حرارتی برحسب نرخ جذب ویژه (SAR) اندازه‌گیری می‌شود. در نتیجه می‌توان آن را به‌عنوان نسبت اتلاف توان حرارتی به جرم نانوذرات مغناطیسی (M_{MNP}) توصیف کرد که با رابطه زیر داده می‌شود (Laurent et al., 2011):

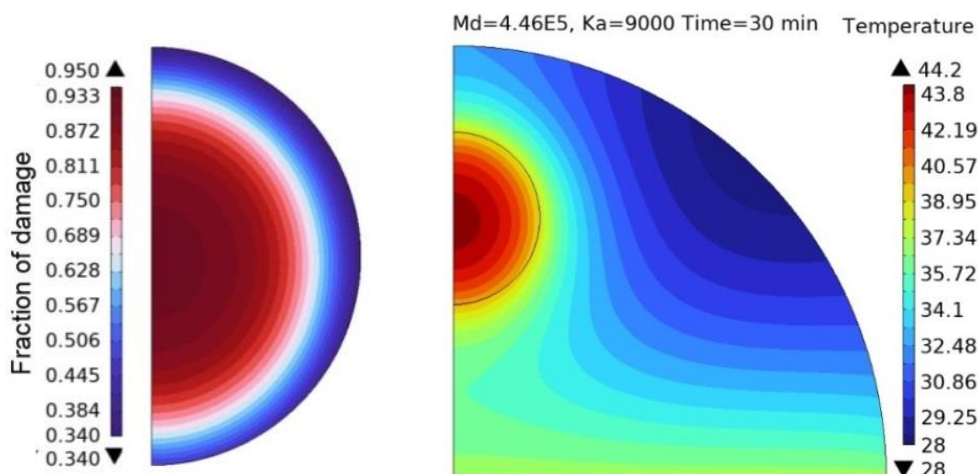
نتایج شبیه‌سازی از تزریق نانوذره نوع سوم به دست آمده نشان می‌دهد که دمای بیشینه در مرکز تومور در حدود ۳۷ درجه می‌باشد یعنی دمای که تهدیدی برای تومور حساب نمی‌شود، زیرا در دماهای بالا ۴۰ درجه تومور شروع به تخریب شدن می‌کند. همان‌طور که در شکل (۴) پروفایل دمای نشان می‌دهد، دما از مرکز به سمت خارج تومور (در راستای شعاع) به دماهای پایین‌تر هم تقلیل پیدا می‌کند و هیچ مشکلی برای بافت سالم ایجاد نمی‌کند. پروفایل سمت چپ شکل میزان درصد تخریب بافت سرطانی را کمتر از ۲ درصد نشان می‌دهد. در این شرایط برای این که تخریب بیش‌تر شود باید مدت زمان اعمال میدان الکترومغناطیسی را افزایش داد.

در شکل (۵) نمودار آهنگ تخریب بافت سرطانی برای سه نوع نانوذره برحسب فاصله از مرکز بافت به سمت مرز آن با بافت سالم در راستای شعاعی ترسیم شده است.

در شکل (۳) نانوذره مغناطیسی تزریقی به بافت از نوع دوم با ویژگی‌های مطابق جدول (۲) بررسی می‌کنیم. با مراجع به پروفایل دمای که در سمت راست شکل مشاهده می‌شود، دما در مرکز تومور بعد از ۳۰ دقیقه تا حدود ۴۴ درجه سانتی‌گراد افزایش می‌یابد و با حرکت به سمت مرز بافت تومور و سالم (در راستای شعاع) دما افت چشمگیری نشان می‌دهد و به مقدار تقریباً ۳۸ درجه سانتی‌گراد می‌رسد. مطابق شکل این روند کاهش دما ادامه پیدا می‌کند، به‌طوری که در داخل بافت سالم به کم‌ترین مقدار خود می‌رسد. همچنین با توجه به پروفایل سمت چپ شکل (۳)، در می‌یابیم که درصد آهنگ تخریب بافت سرطانی در مرکز بافت ۹۵ درصد و در مرز به ۳۴ درصد می‌رسد که درصد قابل‌قبولی می‌باشد. اگرچه باز هم چند درصدی از بافت‌های سالم آسیب می‌بینند، اما در کل نسبت به مورد قبل حالت بهتری را نشان می‌دهد.



شکل ۲. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)



شکل ۳. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)

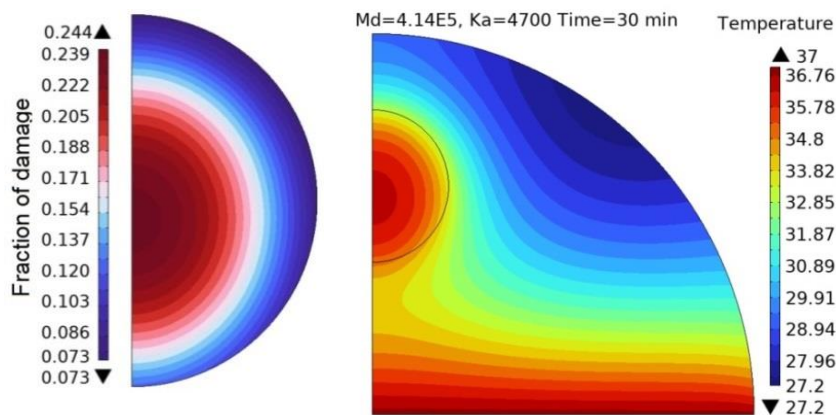
(معادله ۱۰) و برونین (معادله ۷) نانوذرات مغناطیسی شروع به گرم شدن می‌کنند. گرمای تولیدشده به نوع و اندازه ذرات تزریق شده بستگی دارد. در این بخش به بررسی تأثیر قطر نانوذرات در گرمای تولیدشده و همچنین درصد تخریب بافت سرطانی می‌پردازیم. بنابراین سه مورد متفاوت از لحاظ قطر نانوذرات مورد بحث و تحلیل قرار می‌دهیم.

در مورد اول نانوذره‌ای با قطر ۱۹ نانومتر به بافت تزریق شده و پس از ۳۰ دقیقه اعمال میدان خارجی تغییرات دمای مورد بررسی قرار گرفت. شکل (۶) نمایی از بافت سینه و تومور به صورت دو را نشان می‌دهد. با توجه به شکل مشاهده می‌شود که دمای بیشینه ۴۶ درجه سانتی‌گراد در مرکز بافت از تخریب کامل سلول‌های سرطانی مرکز تومور حکایت می‌کند. با حرکت به سمت مرز مشترک تومور و بافت سالم (در راستای شعاع) این دما شروع به افت می‌کند به طوری که در مرز به حدود ۴۰ درجه سانتی‌گراد می‌رسد. درصد تخریب در مرکز بافت تومور حدود ۹۹ درصد و در مرز تا حدود ۴۴ درصد افت را نشان می‌دهد (شکل سمت چپ).

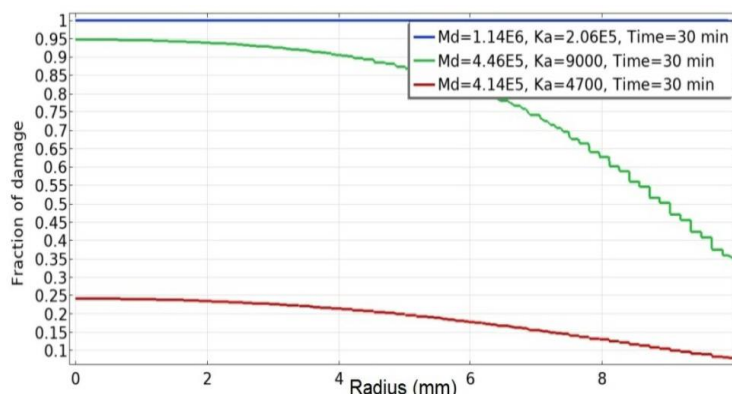
همان‌طور که این نمودار نشان می‌دهد در شرایط یکسان از لحاظ مدت زمان اعمال میدان الکترومغناطیسی و همچنین مقدار ولتاژ و جریان اعمالی، درصد تخریب مربوط به نانوذره نوع اول ۱۰۰ درصد و برای نانوذره نوع دوم این تخریب در مرکز ۹۵ درصد و با فاصله گرفتن از مرکز تومور به سمت مرز آن با بافت سالم تا ۴۰ درصد افت می‌کند. همچنین برای نانوذره نوع سوم در مرکز بافت درصد تخریب کم‌تر از ۲ درصد و تا مرز به صفر درصد افت می‌کند. در این بخش نتیجه می‌گیریم که نوع نانوذرات نقش مهمی در کیفیت و تخریب بافت تومور ایفا می‌کنند.

اندازه قطر نانوذرات مغناطیسی

در این بخش تأثیر قطر نانوذرات تزریق شده به بافت تومور مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. نوع نانوذره مغناطیسی تزریقی از نوع دوم با همان ویژگی‌های قیدشده در جدول (۲) می‌باشد. پس از تزریق نانوذرات، بافت آسیب‌دیده به مدت ۳۰ دقیقه در معرض میدان الکترومغناطیس متناوب قرار گرفت. با توجه به اثرات نیل



شکل ۴. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)

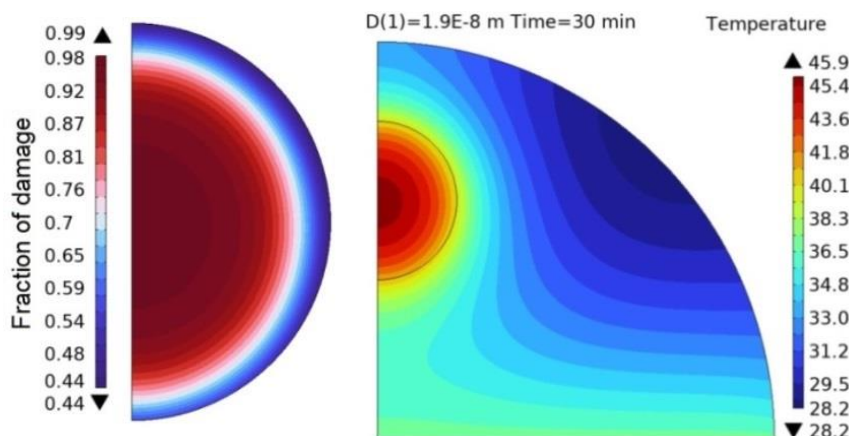


شکل ۵. نمودار آهنگ تخریب بافت تومور برای سه نوع نانوذره متفاوت.

جدول ۲. ویژگی‌های فیزیکی نانوذرات مغناطیسی متفاوت

نانوذره	$\rho \left[\frac{kg}{m^3} \right]$	$c_p \left[\frac{J}{(kg \cdot K)} \right]$	$k_a \left[\frac{kJ}{m^3} \right]$	$M_d \left[\frac{kA}{m} \right]$
نوع اول (FCC FePt)	۱۵۲۰۰	۳۳۷	۲۰۶	۱۱۴۰
نوع دوم (Magnetite)	۵۱۸۰	۶۷۰	۹	۴۴۶
نوع سوم (Maghemite)	۴۶۰۰	۷۴۶	۴/۷	۴۱۴

منبع: (Maenosono & Saita (2006)



شکل ۶. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)

کاهش می‌یابد. و این نمودار نشان می‌دهد که اندازه قطر نانوذرات در نتایج حاصل از هاپیترمی اثرگذار است، بنابراین باید در انتخاب قطر نانوذرات توجه ویژه شود.

تأثیر زمان بر میزان تخریب بافت تومور

موضوع پایانی که لازم است بررسی شود تأثیر مدت زمانی است که نانوذرات مغناطیسی در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی می‌باشند. به این منظور، محاسبات برای سه زمان ۳۰، ۴۰ و ۵۰ دقیقه انجام شد. نانوذره مورد استفاده دارای قطر ۱۹ نانومتر و از نوع مگنتیت می‌باشد. در شکل (۱۰) مدت زمان اعمال میدان الکترومغناطیسی ۳۰ دقیقه می‌باشد. پس از این مدت مشاهده می‌شود که بیشینه دما در مرکز بافت حدود ۴۵/۸ درجه سانتی‌گراد است و به طرف مرز تومور و بافت سالم تا ۳۸ درجه افت می‌کند. همچنین همان‌طور که در سمت چپ شکل ملاحظه می‌شود آهنگ تخریب بافت از مقدار بیشینه در مرکز به مقدار ۴۳ درصد در مرز (در راستای شعاع) می‌رسد.

با افزایش دما از ۳۰ دقیقه به ۴۰ دقیقه یعنی در حدود ۱۰ دقیقه بیش‌تر ملاحظه می‌شود که دمای بافت در حدود یک درجه سانتی‌گراد تغییر می‌کند و شاید زیاد محسوس نباشد، اما در مورد آهنگ تخریب بافت تومور قضیه یک مقدار متفاوت می‌باشد (شکل ۱۱). در این حالت درصد تخریب در مرز از ۴۳

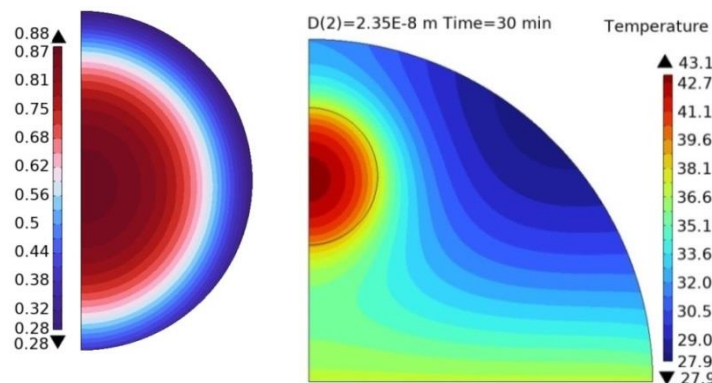
در مورد دوم نانوذراتی با قطر ۲۳/۵ نانومتر از نوع مگنتیت به بافت آسیب‌دیده تزریق می‌شود. همان‌طور که در شکل (۷) قابل مشاهده است، دمای بیشینه در مرکز بافت تومور حدود ۴۳ درجه و تا مرز به ۳۷ درجه سانتی‌گراد که دمای طبیعی بدن است، افت می‌کند. پروفایل آهنگ تخریب در سمت چپ شکل نشان می‌دهد که در مرکز تومور آهنگ تخریب ۸۸ درصد و با حرکت به سمت مرز (در راستای شعاع) به حدود ۲۸ درصد می‌رسد. اگرچه بافت سالم اطراف تومور با درصد خیلی کمی آسیب می‌بیند، اما این مقدار آسیب دیدگی قابل اغماض می‌باشد، که در این مورد بهترین شرایط را داریم.

مورد سوم نانوذره تزریق شد با قطر ۳۴ نانومتر از همان نوع موارد قبلی می‌باشد. در شکل (۸) مشاهده می‌شود که با افزایش قطر نانوذرات، دمای ایجادشده در داخل بافت تومور به‌طور قابل ملاحظه‌ای افت می‌کند. به‌طوری‌که در مرکز بافت دما حدود ۳۸/۹ درجه سانتی‌گراد و در مرز به حدود ۳۵ درجه سانتی‌گراد افت می‌کند. همچنین آهنگ تخریب بافت سرطانی در مرکز ۴۵ و در مرز به زیر ۱۲ درصد افت می‌کند.

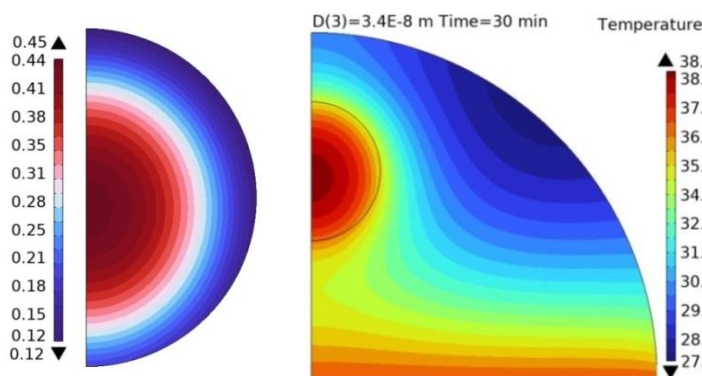
در شکل (۹) نمودار آهنگ تخریب بافت برای سه نوع نانوذره با قطرهای مختلف رسم شده است. این نمودار نشان می‌دهد که با افزایش قطر نانوذرات به‌طور معنی‌داری درصد آهنگ تخریب

افزایش مدت زمان لازم برای درمان سرطان دو اتفاق مهم می‌افتد که یکی تغییرات دمای با شیب خیلی خیلی کم که قابل چشم‌پوشی است و دیگری تغییرات درصد آهنگ تخریب بافت با شیب زیاد به‌طوری که شیب این تغییرات در مرکز صفر و با حرکت به سمت مرز خیلی تند و در خارج تومور و در بافت سالم ملایم می‌شود. بنابراین در این بخش نتیجه می‌گیریم که هرچه مدت زمانی که بیمار در معرض پرتو دهی قرار گیرد تغییرات دمای خیلی به‌کندی رخ می‌دهد و فقط درصد تخریب بافت‌های آسیب‌دیده و سالم بیش‌تر می‌شود (شکل ۱۳).

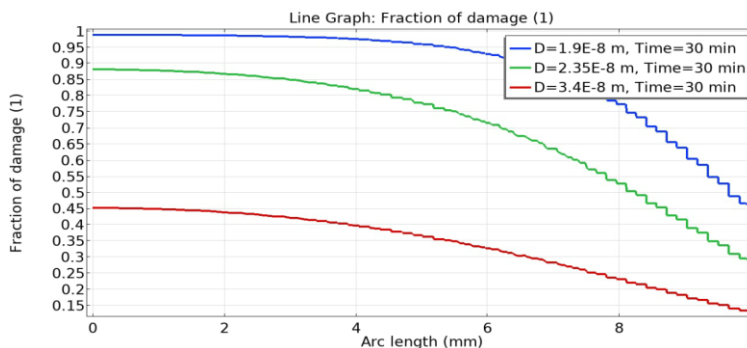
به ۶۷ یعنی حدود ۲۴ درصد افزایش پیدا می‌کند در واقع مقدار زیادی است باید مدنظر باشد. با ادامه افزایش دما به ۵۰ درجه سانتی‌گراد با توجه به شکل (۱۲) مشاهده می‌شود که تغییرات دما در حدود ۰/۵ درجه است که در واقع تغییرات دمای قابل چشم‌پوشی است. اما با مراجعه به شکل مشاهده می‌شود که درصد آهنگ تخریب بافت تومور در مرز حدود ۸۴ درصد می‌باشد که در حقیقت از مورد شکل (۱۱) به میزان ۲۳ درصد بیش‌تر است و نسبت به شکل ۱۰ حدود ۴۷ درصد بیش‌تر است. در آخرین شکل مربوط به این بخش ملاحظه می‌شود با



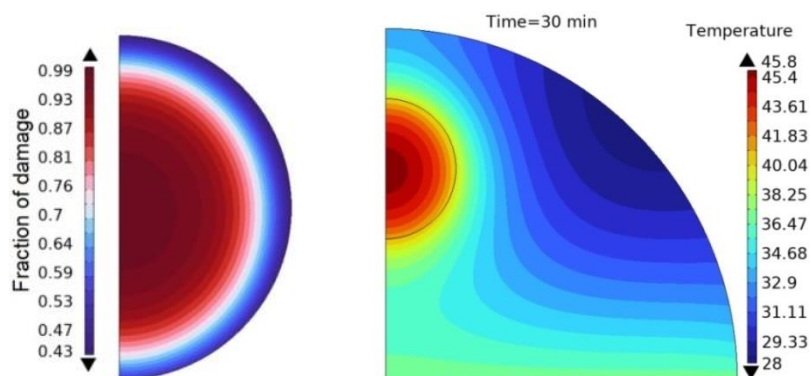
شکل ۷. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)



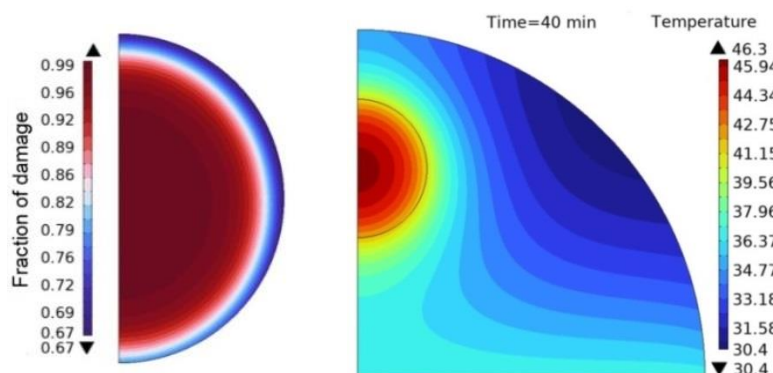
شکل ۸. توزیع دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ)



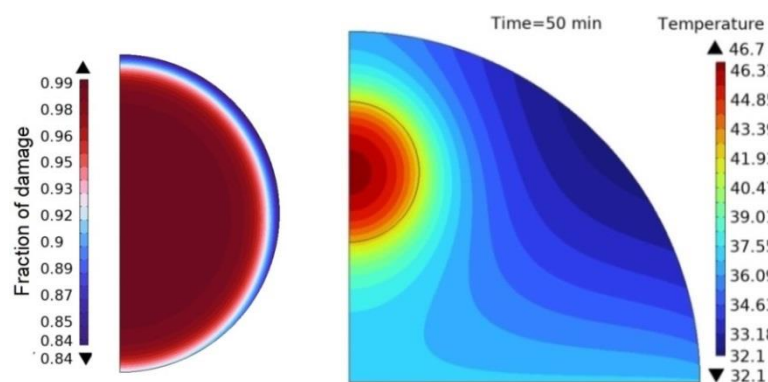
شکل ۹. نمودار تغییرات نرخ تخریب بافت تومور در راستای شعاع آن برای نانوذراتی با قطر متفاوت



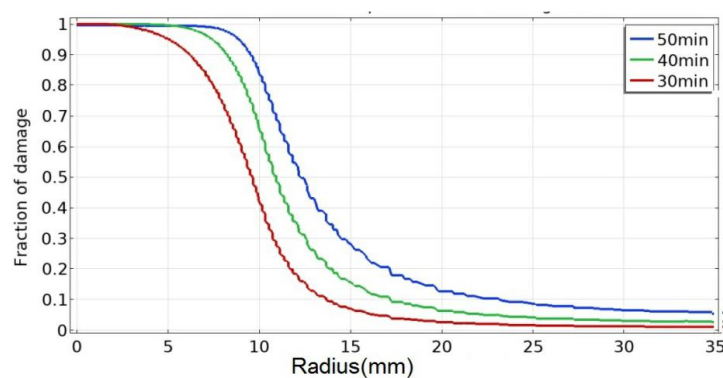
شکل ۱۰. توزیع میدان دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ) در مدت ۳۰ دقیقه



شکل ۱۱. توزیع میدان دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ) در مدت ۴۰ دقیقه



شکل ۱۲. توزیع میدان دما در تومور و بافت سالم (سمت راست) و درصد تخریب بافت تومور (سمت چپ) در مدت ۵۰ دقیقه



شکل ۱۳. نمودار تغییرات دمای در تومور و بافت سالم برای سه مدت زمان متفاوت

نتیجه‌گیری و بحث

فرایند هایپرترمی با استفاده از نانوذرات مغناطیسی یک مکانیسم پیچیده است که دارای دو بخش الکترومغناطیس و توزیع دما می‌باشد. در اینجا تلاش شد تا اثر نوع نانوذره استفاده شده، قطر آن و در نهایت مدت زمانی که نانوذرات در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی قرار می‌گیرند با استفاده از روش عددی موردبررسی قرار گیرد. نتایج نشان می‌دهد:

- میزان تخریب بافت سالم در حضور نانوذره نوع دوم نسبت به نوع اول کم‌تر بوده و از طرفی درصد تخریب بافت تومور در این نوع نسبت به نوع سوم بیش‌تر است. پس می‌توان گفت گزینه مناسب‌تری نسبت به نوع اول و دوم می‌باشد.

- افزایش قطر نانوذرات منجر به کاهش میزان تخریب بافت تومور می‌گردد. محاسبات نشان داد که استفاده از نانوذره با قطر کوچک‌تر گزینه مناسب‌تری می‌باشد.

- همچنین نتایج نشان داد که افزایش زمان تأثیر زیادی در افزایش دمای بیشینه نداشته اما منجر به تخریب بیش‌تر بافت تومور می‌گردد. از طرف دیگر مدت زمان بیش‌تر نیز می‌تواند تخریب بافت سالم را به‌دنبال داشته باشد. در اینجا برای یک نانوذره مشخص مدت زمان ۴۰ دقیقه گزینه ایده‌آلی به‌نظر می‌رسد.

پژوهش‌های زیادی در زمینه درمان بافت‌های سرطانی در طول سال‌های گذشته با استفاده از هایپرترمی مغناطیسی انجام شده است. نتایج به‌دست‌آمده برخی از این پژوهش‌ها [مراجع] با نتیجه مطالعه حاضر همخوانی دارد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافی توسط نویسندگان وجود ندارد.

منابع

- Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U. O., & Mahmoudi, M. (2011). Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, 166(1-2), 8-23.
- Liu, X., Zhang, Y., Wang, Y., Zhu, W., Li, G., Ma, X., ... & Liang, X. J. (2020). Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy. *Theranostics*, 10(8), 3793.
- Maenosono, S., & Saita, S. (2006). Theoretical assessment of FePt nanoparticles as heating elements for magnetic hyperthermia. *IEEE transactions on magnetics*, 42(6), 1638-1642.
- Mohapatra, J., Xing, M., & Liu, J. P. (2019). Inductive thermal effect of ferrite magnetic nanoparticles. *Materials*, 12(19), 3208.
- Pinel, S., Thomas, N., Boura, C., & Barberi-Heyob, M. (2019). Approaches to physical stimulation of metallic nanoparticles for glioblastoma treatment. *Advanced drug delivery reviews*, 138, 344-357.
- Singh, S., & Repaka, R. (2017). Effect of different breast density compositions on thermal damage of breast tumor during radiofrequency ablation. *Applied Thermal Engineering*, 125, 443-451.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(1), 7-30.
- Spirou, S. V., Costa Lima, S. A., Bouziotis, P., Vranješ-Djurić, S., Efthimiadou, E. K., Laurenzana, A., ... & Gobbo, O. L. (2018). Recommendations for in vitro and in vivo testing of magnetic nanoparticle hyperthermia combined with radiation therapy. *Nanomaterials*, 8(5), 306.
- Spirou, S. V., Basini, M., Lascialfari, A., Sangregorio, C., & Innocenti, C. (2018). Magnetic hyperthermia and radiation therapy: radiobiological principles and current practice. *Nanomaterials*, 8(6), 401.
- نقدآبادی فاطمه، وحیدی بهمن (۱۳۹۸). تحلیل اثر گرمادرمانی با نانوذرات مغناطیسی بر بافت‌های سرطانی، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد.
- صالح‌زاده، نوروزیان پرهام، عباسعلی پورکبیر (۱۳۹۳). استفاده از نانوذرات در تشخیص و درمان سرطان سینه: یک مطالعه مروری، مجله علمی پژوهان.
- Amtenbrink, M. H., Rechnbeevg, B., & Hofmann, H. (2009) Super paramagnetic nanoparticles for biomedical applications. *Nano. Bio. App.*
- Briceño, S., Hernandez, A. C., Sojo, J., Lascano, L., & Gonzalez, G. (2017). Degradation of magnetite nanoparticles in biomimetic media. *Journal of Nanoparticle Research*, 19, 1-10.
- Chenthamara, D., Subramaniam, S., Ramakrishnan, S. G., Krishnaswamy, S., Essa, M. M., Lin, F. H., & Qoronfle, M. W. (2019). Therapeutic efficacy of nanoparticles and routes of administration. *Biomaterials research*, 23(1), 20.
- Dennis, C. L., & Ivkov, R. (2013). Physics of heat generation using magnetic nanoparticles for hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 29(8), 715-729.
- Din, F. U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. (2017). Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *International journal of nanomedicine*, 7291-7309.
- Kumar, C. S., & Mohammad, F. (2011). Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 63(9), 789-808.

- Thorat, N. D., Otari, S. V., Patil, R. M., Khot, V. M., Prasad, A. I., Ningthoujam, R. S., & Pawar, S. H. (2013). Enhanced colloidal stability of polymer coated $\text{La}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$ nanoparticles in physiological media for hyperthermia application. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 111, 264-269.
- Torres, T. E., Lima Jr, E., Calatayud, M. P., Sanz, B., Ibarra, A., Fernández-Pacheco, R., ... & Goya, G. F. (2019). The relevance of Brownian relaxation as power absorption mechanism in Magnetic Hyperthermia. *Scientific reports*, 9(1), 3992.
- Tucci, C., Trujillo, M., Berjano, E., Iasiello, M., Andreozzi, A., & Vanoli, G. P. (2021). Pennes' bioheat equation vs. porous media approach in computer modeling of radiofrequency tumor ablation. *Scientific reports*, 11(1), 5272.