

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده مهندسی مکانیک و مکاترونیک

پایان نامه کارشناسی ارشد مهندسی سیستم‌های انرژی

مدل سازی عددی انتقال حرارت در روش هایپرترمیا در درمان سرطان

نگارنده: امیرحسین مقتدایی

اساتید راهنما:

دکتر علی سررشته داری

دکتر محمود چهارطاقی

شهریور ۱۳۹۷

شماره: ۱۴۱/۲۹۷/۱۳
تاریخ: ۹۷/۳/۱۱

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، اوزیایی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای امیرحسین مقتدایی با شماره دانشجویی ۹۳۱۶۲۷۴ رشته مکانیک گرایش سیستم های انرژی تحت عنوان مدل سازی عددی انتقال حرارت در روش هایبیرتومیا در درمان سرطان که در تاریخ ۹۷/۰۶/۱۲ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با امتیاز ... درجه ...)
 مردود
نوع تحقیق: نظری عملی

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	اعضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر علی سررشته داری	استادیار	
۲- استاد راهنمای دوم	دکتر محمود چهارطاقی	استادیار	
۳- استاد مشاور			
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر علی خالقی	استادیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر محمد محسن شاه مردان	دانشیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر پوریا اکبرزاده	دانشیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

تصوه: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع

مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).



شکر و قدردانی

با تشکر از زحمات پدر و مادر عزیزم و کمک‌های برادر عزیزم در تدوین این پایان نامه

تعهد نامه

اینجانب "امیرحسن مقتدایی" دانشجوی دوره "کارشناسی ارشد رشته مهندسی مکانیک- سیستم‌های انرژی" دانشکده مهندسی مکانیک دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه با عنوان "مدل سازی عددی انتقال حرارت در روش هایپرترمیا در درمان سرطان" تحت راهنمایی؛ "دکتر علی سررشته داری و دکتر محمود چهارطاقی" متعهد می‌شوم.

۱. تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.
۲. در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است.
۳. مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است.
۴. کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «**Technolog of University Shahrood**» به چاپ خواهد رسید.
۵. حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده‌اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می‌گردد.
۶. در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آن‌ها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است.

امضای دانشجو

تاریخ

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه‌های رایانه‌ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می‌باشد .
- این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی‌باشد .

حکیده

امروزه اهمیت دستیابی به روش یا روش‌هایی موثر در درمان سرطان کاملاً روشن است چراکه درمان‌های معمول حاضر که شامل رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌شوند دارای کارایی مناسب نمی‌باشند یا اثر تخریبی بالایی دارند.

روش درمان هایپرترمیا با نانوسیال مغناطیسی یکی از روش‌هایی است که امروزه جهت درمان این بیماری معرفی گردیده است، مکانیزم این روش تولید حرارت توسط نانوذرات سوپراپارامغناطیس از طریق اعمال میدان مغناطیسی متناوب در درون تومور و ایجاد حالت تب در آن برای از بین بردن سلول‌های سرطانی است.

توزیع دمای ناهمگن، توان حرارتی ناکافی و عدم درک درست از شرایط محیطی تومور از موانع پیشرفت این روش در نائل شدن به یک درمان موثر است.

در حقیقت روش هایپرترمیا نیازمند یک مدل حرارتی مناسب است که شرایط منبع حرارتی و پیرامون آن یعنی تومور و بافت سالم را به درستی بررسی کرده و برای هر تومور با شرایط متفاوت فرایند درمانی متناسب را ارائه نماید به طوریکه تخریب بافت توموری حداکثر گردد.

در این تحقیق فرایند هایپرترمیا با در نظر گرفتن مدل محیط متخلخل از تومور و بافت سالم و تحت شرایط‌های حرارتی متفاوت و هندسه‌های متفاوت و همچنین تاثیر عروق موثر در فرایند انتقال حرارت مورد بررسی قرار می‌گیرد. هدف این تحقیق بدست آوردن توزیع دما در شرایط ذکر شده، محاسبه دمای متوسط تومور و زمان اعمال درمان هایپرترمیا متناسب با دمای متوسط تومور برای درمان کامل تومور سرطانی است.

کلمات کلیدی: انتقال حرارت، هایپرترمیا، محیط متخلخل، سرطان

فهرست نشانه‌های اختصاری

- T : درجه‌ی کلوین
 S_i : مقدار منبع مومنتوم
 $|v|$: اندازه‌ی سرعت
 μ : ویسکوزیته
 α : میزان نفوذپذیری حرارتی
 C_2 : ضریب مقاومت اینرسی
 ρ : چگالی
 E_f : انرژی سیال
 E_s : انرژی جامد
 ε : تخلخل
 k_{eff} : ضریب رسانش موثر محیط
 S_f^h : میزان آنتالپی منبع حرارتی
 L : طول مشخصه‌ی محیط متخلخل
 Γ_k : ضریب پخش اسکالر در محیط
 u_i : سرعت سیال
 E : میدان الکتریکی
 B : میدان مغناطیسی
 F : نیرو
 J : بردار جریان الکتریکی
 Q : چگالی بار الکتریکی
 H : شدت القای میدان مغناطیسی
 D : شدت القای میدان الکتریکی

فهرست مطالب

۱	فصل اول: مقدمه و مرور کلی
۲	۱-۱ سرطان
۲	۱-۱-۱ نحوه پیدایش سرطان
۲	۲-۱ هایپرترمیا
۳	۱-۲-۱ تاریخچه روش هایپرترمیا
۳	۲-۲-۱ اساس روش هایپرترمیا
۴	۳-۱ روش درمانی هایپرترمی و پرتو درمانی
۴	۴-۱ محدودیت‌های درمان با روش‌های هایپرترمی
۵	۵-۱ روش‌های مختلف حرارت‌دهی بافت
۵	۶-۱ انواع هایپرترمی بر اساس سطح قابل پوشش از بدن
۵	۷-۱ انواع هایپرترمی بر اساس منبع تولید حرارت
۵	۱-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از امواج فراصوتی
۶	۲-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از امواج ماکروویو
۶	۳-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از مقاومت حرارتی
۷	۴-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از لیزر
۷	۵-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از مواد مغناطیسی
۷	۶-۷-۱ هایپرترمیا با استفاده از سیال مغناطیسی
۸	۱-۶-۷-۱ هایپرترمیا با سیال مغناطیسی
۹	۸-۱ مکانیزم تولید حرارت نانوذرات سوپرپارامغناطیس
۹	۱-۸-۱ مقدمه
۹	۲-۸-۱ گرمای اتلافی
۱۰	۳-۸-۱ اجزاء حساسیت
۱۱	۴-۸-۱ محاسبه میزان دمای افزایش یافته
۱۳	فصل دوم: مروری بر مدل‌های انتقال حرارت زیستی
۱۴	مقدمه
۱۴	۱-۲ مدل‌های انتقال حرارت زیستی

- ۲-۲ مدل‌های پیوسته ۱۶
- ۱-۲-۲ مدل پنس ۱۶
- ۳-۲ مدل‌های رگ دار ۱۷
- ۱-۳-۲ مدل وین بوم-جی جی ۱۷
- ۴-۲ مدل بیوهیت با در نظر گرفتن بافت متخلخل ۱۸
- ۵-۲ مقایسه‌ای بر مدل‌های انتقال حرارت زیستی با توجه به ویژگی‌های هر کدام از آن‌ها ۲۱
- ۶-۲ معرفی روابط محیط متخلخل در نرم افزار فلوئنت ۲۱
- ۱-۶-۲ معادلات حاکم بر جریان محیط متخلخل ۲۱
- ۲-۶-۲ معادلات مومنتوم به کار رفته در مدل محیط متخلخل ۲۲
- ۳-۶-۲ قانون دارسی در محیط متخلخل ۲۳
- ۴-۶-۲ تلفات اینرسی در محیط متخلخل ۲۳
- ۵-۶-۲ معادلات انرژی در محیط متخلخل در حالت تعادل دمایی ۲۴
- ۶-۶-۲ تاثیر تخلخل بر معادلات اسکالر گذرا با زمان ۲۴
- ۷-۶-۲ استفاده از معادله‌ی ارگان جهت تعیین متغیرهای محیط متخلخل ۲۵
- ۸-۶-۲ استفاده از داده‌های تجربی برای محاسبه‌ی α و $C2$ ۲۵
- ۹-۶-۲ مدل محیط متخلخل بر اساس سرعت فیزیکی (واقعی) ۲۶
- ۱۰-۶-۲ معادلات مربوط به حل اسکالر ۲۷
- ۷-۲ مروری بر مدل سازی‌های عددی گذشته بر پایه مدل‌های معرفی شده ۲۸
- ۸-۲ مدل سازی ۲۹
- ۹-۲ کمیت ها ۳۰
- فصل سوم: مدل سازی ۳۱
- ۱-۳ مقدمه ۳۲
- ۲-۳-۲ صحت سنجی مدل سازی پایان نامه با مقاله یوان ۳۳
- ۳-۳ بررسی اثر تخلخل ۳۴
- ۴-۳ مقایسه بین حالت پروسیتة واقعی و مجازی ۳۹
- ۱-۴-۳ دیواره رگ متخلخل (حالت واقعی) ۴۲
- ۵-۳ بررسی حضور عروق اصلی در تومور ۴۴
- ۱-۵-۳ سرخرگ اصلی ۴۴
- ۲-۵-۳ سرخرگ فرعی ۴۶
- ۳-۵-۳ سرخرگ ترمینال ۴۸

۴۹ سیاهرگ اصلی ۴-۵-۳
۵۱ سیاهرگ فرعی ۵-۵-۳
۵۲ مقایسه بین حالت دمای بیشینه تومورها شامل رگ‌های موثر و عدم حضور آن‌ها ۶-۵-۳
۵۳ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی و انتخاب منبع حرارت مناسب ۶-۳
۵۵ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی با توزیع همگن حرارت ۱-۶-۳
۵۵ شرایط مدل سازی ۱-۱-۶-۳
۵۶ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی با توزیع سهموی حرارت ۲-۶-۳
۵۸ بررسی آسیب گرمایی بافت‌ها ۷-۳
۶۱ فصل چهارم: جمع بندی نتایج
۶۲ نتایج
۶۳ ۱-۴. پیشنهادات آینده
۶۴ پیوست‌ها
۶۵ مراجع
۶۷ Abstract

فهرست جداول

- جدول ۱-۲ ضریب نرخ نفوذ خون در بافت‌های مختلف بدن انسان ۱۷
- جدول ۲-۲ مقایسه‌ای بر مدل‌های انتقال حرارت زیستی با توجه به ویژگی‌های هر کدام از آنها ۲۱
- جدول ۳-۲ نمونه‌ای از داده‌های تجربی جهت محاسبه α و C_2 ۲۶
- جدول ۱-۳ تغییرات دمای متوسط و بیشینه تومور با تخلخل و سرعت خون در مویرگ ۳۹
- جدول ۲-۳ - مشخصات فیزیولوژیک عروق سگ ۱۳ کیلوگرمی ۴۴
- جدول ۳-۳ متوسط دمای تومور و ماکزیمم دمای تومور حالت ۱-۵-۳ تا ۵-۵-۳ ۵۶
- جدول ۴-۳ ثوابت معادله ی آرنیوس برای بافت‌های کبد، ریه و تومور pc3 cell ۵۸
- جدول ۵-۳ میزان زمان مورد نیاز برای تیمار حرارتی به ترتیب ۶۳٪ و ۹۹٪ ازبافت توموری در حالت ۱-۴-۳ تا ۵-۴-۳ ۵۹

فهرست اشکال

- شکل ۱-۲ روند تبادل حرارت در بافت‌های بیولوژیکی ۱۵
- شکل ۱-۳ مقایسه دمای مرکز تومور در تحقیق حاضر و مقاله یوان ۳۲
- شکل ۲-۳ ورودی خون به بافت سالم و توموری ۳۳
- شکل ۳-۳ مش بندی سطحی تومور ۳۳
- شکل ۴-۳ برش عرضی مقطع تومور نحوه مش تومور و بافت سالم ۳۴
- شکل ۵-۳ کانتور دما روی صفحه‌ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۱-۲-۳ ۳۵
- شکل ۶-۳ کانتور دما روی صفحه‌ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۲-۲-۳ ۳۶
- شکل ۷-۳ کانتور دما روی صفحه‌ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۳-۲-۳ ۳۷
- شکل ۸-۳ نمای سه بعدی قطاعی از کره تومور و بافت سالم ۳۹
- شکل ۹-۳ نمای سه بعدی از شبکه مش بندی قطاع از کره تومور و بافت سالم ۴۱
- شکل ۱۰-۳ کانتور دمای دو بعدی بر روی صفحه با بردار نرمال محور z برای حالت رگ با دیواره‌ی متخلخل ۴۱
- شکل ۱۱-۳ رشد دما با زمان برای حالت دیواره متخلخل ۴۲
- شکل ۱۲-۳ شبکه مش بندی بافت سالم، تومور و سرخرگ عبوری از مرکز آن‌ها ۴۴
- شکل ۱۳-۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ اصلی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۱-۵-۳ ۴۵
- شکل ۱۴-۳ شکل ۱۴-۳ مقایسه رشد دمای متوسط تومور شامل سرخرگ اصلی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۱ ۴۵
- شکل ۱۵-۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ فرعی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۲-۵-۳ ۴۶
- شکل ۱۶-۳ مقایسه رشد دمای متوسط تومور شامل سرخرگ فرعی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۲-۵-۳ ۴۶
- شکل ۱۷-۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ ترمینال در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۳ ۴۷
- شکل ۱۸-۳ مقایسه رشد دمای متوسط تومور و دمای بیشینه شامل سرخرگ ترمینال با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۳ ۴۸
- شکل ۱۹-۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سیاهرگ اصلی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۴-۵-۳ ۴۹
- شکل ۲۰-۳ مقایسه رشد دمای متوسط تومور و دمای بیشینه شامل سیاهرگ اصلی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۴-۵-۳ ۴۹
- شکل ۲۱-۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سیاهرگ فرعی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۵-۵-۳ ۵۰

شکل ۳-۲۲ مقایسه رشد دمای متوسط تومور و دمای بیشینه شامل سیاهرگ فرعی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی	۵۱
حالت ۳-۵-۵.....	۵۱
شکل ۳-۲۳ مقایسه بین حالت دمای بیشینه تومورها شامل رگ‌های موثر و عدم حضور آنها در شرایط مرزی و حرارتی	۵۱
حالت ۳-۵-۶.....	۵۱
شکل ۳-۲۴ نمای دوبعدی مختصات هندسی ۴ کره مفروض	۵۱
شکل ۳-۲۵ نمای سه بعدی شبکه مش بندی ۴ کره مفروض	۵۴
شکل ۳-۲۶ کانتور دمای دوبعدی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۶-۱-۱	۵۴
شکل ۳-۲۷ مقایسه دمای متوسط تومور نامتجانس در حالت توزیع یکنواخت و سهموی	۵۵

فصل اول: مقدمه و مرور کلی

۱-۱ سرطان

سرطان نامی است که به مجموعه‌ی بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که از تکثیر مهار نشده‌ی سلول‌ها پدید می‌آیند. [۱]. سلول‌های سرطانی از سازوکارهای عادی تقسیم و رشد سلول‌ها جدا می‌افتند. علت دقیق این پدیده نامشخص است ولی احتمال دارد عوامل ژنتیکی یا مواردی که موجب اختلال در فعالیت سلول‌ها می‌شوند در هسته سلول اشکال وارد کنند، مانند مواد رادیو اکتیو، مواد شیمیایی و سمی یا تابش بیش از حد اشعه‌هایی مانند نور آفتاب. در یک جاندار سالم، همیشه بین میزان تقسیم سلول، مرگ طبیعی سلول‌تمایز و یک تعادل وجود دارد.

۱-۱-۱ نحوه پیدایش سرطان

یک سلول طبیعی ممکن است بدون هیچ دلیل واضحی به یک سلول سرطانی تبدیل شود، ولی در اغلب موارد، تبدیل در اثر مواجهه مکرر با مواد سرطان‌زا مانند الکل و دخانیات صورت می‌گیرد. شکل ظاهری و نیز عملکرد سلول‌های سرطانی شده با سلول‌های طبیعی تفاوت دارد. جهش یا تغییر ایجاد شده در DNA^۱ یا ماده ژنتیکی سلول اتفاق می‌افتد.

DNA همان مسئول کنترل شکل ظاهری و عملکرد سلول است. وقتی DNA یک سلول تغییر می‌کند، آن سلول با سلول‌های سالم کنار خود تفاوت می‌یابد و دیگر کار سلول‌های طبیعی بدن را انجام نمی‌دهد. این سلول تغییر یافته از سلول‌های همسایه‌اش جدا می‌شود و نمی‌داند چه زمانی رشدش باید به پایان برسد و بمیرد. به عبارت دیگر سلول تغییر یافته از دستورها و علائم داخلی که سلول‌های دیگر در کنترل آن‌ها هستند، پیروی نمی‌کند و به جای هماهنگی با سلول‌های دیگر خودسرانه عمل می‌کند. [۲].

۱-۲ هایپرترمیا

هایپرترمیا یک روش درمان تومورهای سرطانی است که در آن بدن در معرض یک منبع دما بالا قرار می‌گیرد که معمولاً با سایر روش‌های درمان سرطان مثل رادیوتراپی و شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد چرا که هایپرترمیا می‌تواند باعث حساس‌تر شدن سلول‌های سرطانی به رادیو تراپی یا نابود کردن آن دسته از سلول‌های سرطانی که رادو تراپی و شیمی درمانی قادر به نابودی آن نیستند بشود.

^۱ Deoxyribonucleic acid

کیفیت و تاثیر روش هایپرترمیا به دمای محلی تولید شده توسط نانوذرات در بافت تومور بستگی دارد، برای از بین بردن سلول‌های سرطانی بدون صدمه زدن به سلول‌های سالم، توانایی پیش بینی دمای بافت توموری و بافت سالم پیرامون آن اهمیت به سزایی در درمان هایپرترمیا دارد [۳].

۱-۲-۱ تاریخچه روش هایپرترمیا

استفاده از روش هایپرترمیا به عنوان یک روش درمانی، به ۳۰۰۰ سال پیش در هندوستان بر می‌گردد [۴]. زمانی که مردم برای از بین بردن بیماری در قسمتی از بدن از سنگ‌های داغ استفاده می‌کردند. استفاده از هایپرترمیا برای درمان سرطان، نخستین بار توسط یک دکتر رومی سلسوس آلووس مطرح شد. او به این مهم دست یافت که اولین مرحله از شروع سرطان به حرارت بسیار حساس است.

علاقه مندی جهانی به روش هایپرترمیا به سال ۱۹۷۵ و همزمان با برگزاری کنگره جهانی تومور شناسی در واشنگتن بر می‌گردد. در دهه ۷۰ میلادی تحقیقات در این زمینه به شدت افزایش یافت. در نقاط مختلفی از دنیا گروه‌هایی تحت عنوان هایپرترمیا شروع به فعالیت کردند که برای مثال می‌توان از گروه هایپرترمیا در ایالات متحده آمریکا (سال ۱۹۸۱)، موسسه هایپرترمیای اروپا (۱۹۸۳) و انجمن هایپرترمیا ژاپن (۱۹۸۴) نام برد.

۱-۲-۲ اساس روش هایپرترمیا

اگر چه دمای بدن ۳۷ درجه سانتی گراد است اما بسیاری از سلول‌های بدن قادر هستند تا در دماهای بالاتر از ۳۷ درجه، حدود ۴۲ درجه سانتی گراد نیز زنده بمانند [۵]. روش‌های گرمادهی برای درمان سرطان، برای از بین بردن سلول‌های سرطانی دمای بافت سرطانی یا تومور تا محدوده دمایی ۴۵-۴۲ درجه سانتی گراد از بالا می‌برند و دوم اینکه تا دمای کمتر از ۴۵ درجه سانتی گراد عوارض احتمالی افزایش دمای بدن قابل کنترل است [۵].

امروزه مرسوم است که روش گرمایی در درمان سرطان به همراه پرتو درمانی و شیمی درمانی صورت بگیرد. دلیل این امر آن است که در بسیاری از موارد این روش‌های درمانی قادر به از بین بردن سلول‌های سرطانی به صورت کامل نیستند و از طرف دیگر سلول‌های سرطانی در دماهای بالا آسیب پذیرترند و پرتو درمانی و شیمی درمانی در این شرایط نتایج مطلوب‌تری به دنبال دارد [۶].

۳-۱ روش درمانی هایپرترمی و پرتو درمانی

دماهای بالاتر از ۴۵ درجه سانتی گراد تا حداکثر دمای ۵۶ درجه سانتی گراد سبب نکروز^۲، سوختگی و زغال شدگی می شود. هایپرترمی سبب ایجاد یک حالت غیرفعال در سلول های سرطانی می شود، بنابراین در این روش، کار به مواردی از قبیل سوختگی و... نمی رسد. این روش درمانی پروتئین هایی که در رشد و تقسیمات سلولی تومورهای سرطانی شرکت دارند را مورد هدف خود قرار می دهد [۷] اما بر خلاف آن در پرتو درمانی دی. ان. ای سلول های بدخیم هدف حمله قرار می گیرد. علاوه بر این مشاهداتی از روش درمانی هایپرترمی وجود دارد که نشان می دهد این روش درمانی بر ترشح ملکول هایی که نقش سیگنال رسانی سلول به فضای بیرون را دارند، اثرگذار است. یکی از دلایلی که این ایده را به وجود آورد که پرتو درمانی و شیمی درمانی به همراه هایپرترمی صورت گیرد آن است که در محدوده دمایی ۴۲ تا ۴۵ درجه سانتی گراد پروتئین ها شوک حرارتی را ترشح می کنند و فعالیت های ترمیمی خود را به حالت تعلیق در می آورند. پس در این زمان که فعالیت ترمیمی پروتئین به حالت تعلیق در آمده است با تخریب دی. ان. ای می توان امیدوار بود که سلول به مرگ آپوپتوز^۳ دچار شود.

از دیگر نکات جالب توجه در روش درمانی هایپرترمی، اثر آن بر مرگ سلولی است. از آنجا که سیستم ایمنی بدن به دلیل آنکه ملکول های سطحی سلول های بدخیم تغییر یافته است و سلول های کشنده طبیعی می توانند سلول های بدخیم را وارد فاز آپوپتوز کنند، این سلول های حرارت داده شده را مورد توجه بیشتری قرار می دهند. از دیگر اثرات روش درمانی هایپرترمی، اثرگذاری بر بافت مجاور سلول است. تغییر در رسانش غذایی، اکسیژن و همچنین تغییر در میکرو ساختارهای سیستم گردش خون در مطالعات مشاهده گردیده است.

می توان از این روش درمانی برای تومورهای با اشکال پیچیده و تومورهای موضعی یا چند موضعی استفاده کرد. در برخی از موارد کل بدن را تحت گرمایش قرار می دهند. در این روش فرد را درون چمبرهای حرارتی قرار می دهند که این روش نیز هایپرترمی کل بدن نامیده می شود

۴-۱ محدودیت های درمان با روش های هایپرترمی

یکی از اساسی ترین مشکلاتی که باعث ایجاد محدودیت هایی در این نوع روش های درمانی می شود نفوذ حرارت به بافت سالم در مجاورت بافت سرطانی یا تومور است. درست است که هدف افزایش دمای بافت غیر سالم است ولی در هر حال در کنار آن ها بافت های سالم نیز در اثر پدیده ی انتقال حرارت هدایتی تحت تاثیر قرار گرفته و می تواند سلامت این بافت ها را تهدید کند. همچنین کنترل توزیع حرارت و بهینه

² necrosis

³ apoptosis

کردن آن، یافتن یک الگوی مناسب حرارت دهی بافت بدخیم در طول زمان و اجرای صحیح آن از ملزومات این روش درمانی است.

۱-۵ روش‌های مختلف حرارت‌دهی بافت

از زمان آغاز این روش درمانی تاکنون از سازکارهای متفاوتی برای افزایش دمای بافت‌های ناسالم بدن استفاده شده است. هرکدام از این روش‌ها دارای مزایا و معایبی هستند و انتخاب آن‌ها به عنوان روش درمان بر اساس نوع، شکل، موقعیت، پراکندگی و سابقه زمانی تومور صورت می‌گیرد. در ادامه در مورد دو روش تقسیم بندی آن‌ها یکی بر اساس سطحی از بدن را که می‌توانند پوشش دهند و دیگری بر اساس منبع تولید حرارت، به صورت مختصر توضیحاتی ارائه می‌شود.

۱-۶ انواع هایپرترمی بر اساس سطح قابل پوشش از بدن

۱. ناحیه‌ای کوچک مورد هدف قرار می‌گیرد که در بسیاری از موارد هدف از بین بردن توموری با ابعاد کوچک است بدون آسیب رساندن به نواحی اطراف آن.
۲. هایپرترمی مکانی؛ در این مورد هدف یک عضو یا ارگان از بدن است و تلاش می‌شود که سلول‌های سرطانی در آن بخش از بدن ضعیف شوند تا عضو مورد نظر برای پرتودرمانی و شیمی درمانی آماده شود. در شکل زیر نمونه دستگاه آورده شده است در این دستگاه چنبره با ایجاد میدان مغناطیسی باعث تحریک نانوذرات مغناطیسی در ناحیه تومور می‌گردد، همچنین در انواع دیگر آن از طریق تابش ناحیه توموری مورد نظر را هدف قرار می‌دهند.
۳. هایپرترمی کل بدن؛ در این روش کل بدن در محدوده دمایی ۳۹ تا ۴۱ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گیرد. بیشتر از این روش در درمان سرطان از نوعی که در کل بدن پخش شده است استفاده می‌شود. در شکل زیر نمونه دستگاه آورده شده است.

۱-۷ انواع هایپرترمی بر اساس منبع تولید حرارت

۱-۷-۱ هایپرترمی با استفاده از امواج فراصوتی

با انتشار امواج فراصوتی با شدت بالا در یک بافت جامد بخشی از انرژی به صورت حرارت در بافت تبدیل می‌شود. با همگرا کردن این امواج در یک نقطه می‌توان از این حرارت تولیدی به صورت بهینه استفاده کرد. حال در نظر بگیرید با یک سیستم کنترلی به طور یک نواخت این نقطه ی همگرایی امواج در بافت

به حرکت درآید، در پی آن یک توزیع حرارت یک نواخت در بافت به وجود می‌آید و این همان چیزی است که برای از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌تواند مفید واقع شود [۸].

از جمله مزایای این روش حرارت دهی قابلیت کنترل تصویری ام. آر. آی و یا سونوگرافی به صورت همزمان است. این روش تاکنون برای از بین بردن تومورهایی نظیر کبد، استخوان سینه، پروستات و کلیه استفاده گردیده‌است. در برخی موارد از این روش برای فعال سازی داروهای تزریقی از طریق شیمی درمانی، نیز استفاده شده است که البته دماهای پایین‌تری مورد نظر بوده‌است.

۱-۷-۲ هایپرترمی با استفاده از امواج ماکروویو

امواج الکترومغناطیسی می‌توانند ریز ذرات تشکیل دهنده ی مواد که در اثر اعمال میدان مغناطیسی عکس العمل نشان می‌دهند را به تحرک وا دارند که این تحرک باعث ایجاد حرارت در درون جسم می‌شود. این همان مکانیزمی است که امروز در ماکروویوهای خانگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و از آن برای پخت غذا استفاده می‌شود. این امواج توانایی آن را دارند که دمای بافت را به میزان بالایی در حد ۷۰ درجه سانتی گراد بالا ببرند [۹].

در بسیاری از موارد که تومور به صورت عمقی در بدن وجود دارد. از آنتن‌های هدایت کننده امواج مغناطیسی استفاده می‌کنند و با یک عمل جراحی آنتن را به نزدیکی تومور می‌فرستند. آنتن با هدایت امواج الکترومغناطیسی به سمت تومور سبب گرم شدن آن می‌شود. همان طور که مشخص است که این روش از جمله درمان‌های تهاجمی محسوب می‌گردد. هرچه فرکانس بالاتری مورد استفاده قرار گیرد میزان اتلاف حرارتی و در پی آن گرمایش بافت به مقدار بیشتری امکان پذیر است. از این روش برای تومورهای پیچیده که در آن بافت‌های سالم و ناسالم به شکل پیچیده‌ای به هم گره خورده‌اند نمی‌توان بهره برد، چراکه امواج الکترومغناطیس تولید شده بافت سالم را نیز در برمی‌گیرد. از طرف دیگر این روش برای از بین بردن تومور با ابعاد بالاتر از ۵ سانتی متر نیز مناسب نیست.

یکی از نکات جالب در مورد این روش آن است که می‌توان به همراه آنتنی که وارد بدن می‌شود و در کنار تومور قرار می‌گیرد، مواد خنک کننده به محل انتقال داد و از این طریق حرارت تولیدی را کنترل نمود.

۱-۷-۳ هایپرترمی با استفاده از مقاومت حرارتی

در این روش درمانی منبع تولید حرارت درون بافت ناسالم، انرژی تلف شده در مقاومت الکتریکی است. این روش برای تومورهای پیچیده و عمقی مناسب نیست و گرادیان شدید دمای ایجاد شده توسط آن نیز از عیب‌های بزرگ این روش درمانی محسوب می‌شود [۱۰].

۱-۷-۴ هایپر ترمی با استفاده از لیزر

لیزر امروزه در صنعت با توجه به خواصی که دارد جایگاه بسیار بالایی دارد. اندرکنش نور لیزر و بافت می‌تواند با سه حالت حرارتی، فوتو شیمیایی و مکانیکی باشد. در این روش طول موج لیزر طوری انتخاب می‌شود که اندرکنش آن با بافتی با خاصیت نوری و حرارتی معلوم، از نوع حرارتی باشد. در این حالت بافت مورد هدف به صورت نکروتیک تخریب می‌شود. از جمله مزایای این روش دقت هندسی بالای لیزر است [۱۱].

۱-۷-۵ هایپر ترمی با استفاده از مواد مغناطیسی

مواد فرومغناطیسی و فری مغناطیسی از جمله مواد با خاصیت مغناطیسی هستند که در این روش حرارت دهی برای درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مواد که دارای ابعاد و اندازه‌های متفاوتی هستند با توجه به ابعاد تومور مورد نظر به درون تومور تزریق شده و تحت میدان مغناطیسی با سازوکارهایی که در ادامه توضیح داده می‌شوند سبب گرمایش تومور یا همان بافت‌های ناسالم می‌شوند [۱۲].

خاصیت هسترزیس مواد مغناطیسی سبب می‌شود که این مواد به صورت یک آهنربای دائمی عمل کرده و با حذف میدان مغناطیسی شار مغناطیسی در ذره قطع نشود. در پدیده جریان‌های ادی، جریان منطقه‌ای به ازای فرکانس بالا ایجاد می‌شوند که عامل ایجاد تلفات مقاومتی و در نتیجه گرمایش می‌گردند. هر چه حجم ذره بزرگ‌تر باشد جریان‌های گردابی گرمایش بیشتری را موجب می‌شوند، زیرا فضای بیشتری برای حرکت دارند.

۱-۷-۶ هایپر ترمیا با استفاده از سیال مغناطیسی^۴

اما مواد مغناطیسی دیگری در درمان‌های گرمایشی مورد استفاده قرار می‌گیرند و با توجه به اینکه ابعاد نانو متریک دارند. به آن‌ها نانوذرات سوپر پارا مغناطیس اطلاق می‌گردد. ذرات با خاصیت پارامغناطیس در ابعاد بزرگ‌تر خاصیت فرومغناطیس دارند. اگر نانوذرات سوپر پارا مغناطیس تحت میدان مغناطیسی متناوب قرار گیرند با دو مکانیزم گرمایش ایجاد می‌کنند. در ادامه در مورد این نوع از هایپر ترمیا که مورد توجه این تحقیق قرار دارد به تفصیل بحث می‌شود.

⁴ Magnetic fluid hyperthermia

۱-۶-۷-۱ هایپر ترمیا با سیال مغناطیسی

در این روش درمانی سیال حاوی نانوذرات مغناطیسی هایپر ترمیای القایی با نانوذرات مغناطیسی به وسیله میدان متناوب مغناطیسی خارجی نیز از جمله‌ی این موارد است. اگرچه استفاده از اکسید آهن در گرمایش تومور، اولین بار توسط گیلچریست^۵ در سال ۱۹۵۷ گزارش شده است [۱۳] و رفته رفته بر تعداد مقالات چاپ شده در این زمینه به خصوص در سال‌های اخیر افزوده شده است، اما این روش با چالش‌های تکنیکی بسیاری مواجه شده است که مانع از رسیدن این روش به بالین شده است. تقریباً در همه‌ی موارد سعی بر این شده است که از کمترین مقدار نانوذره برای بدست آوردن افزایش گرمای مورد نیاز استفاده شود، بنابراین از واحدهای واحد گرم برای بیان توان هدررفته^۶ توسط نانوذرات برای القای حداقل حرارت مورد نیاز در تومور استفاده می‌شود. با اینکه در حال حاضر از قراردعی ایمپلنت‌های مغناطیسی^۷ میکروسکوپی در اطراف و داخل ناحیه توموری برای درمان هایپر ترمی مغناطیسی بعضی انواع سرطان در فاز بالینی استفاده می‌شود، اما بیشتر تلاش‌ها بر روی پتانسیل تولید حرارت توسط نانوذرات مغناطیسی است که قابلیت تزریق مستقیم به خون را داشته باشند. این گونه مواد شامل طیف وسیعی از نانوذرات شامل نانوذرات فرومغناطیس چند دامنه^۸ در اندازه‌های تقریبی ۱۰۰ نانومتر تا نانوذرات تک دامنه و نانوذرات سوپر پارامغناطیس زیر ۱۰ نانومتر است. جدا از چندین مطالعه که بر روی استفاده از آلیاژهای مغناطیسی خاص و یا استفاده از فلزات دو ظرفیتی مانند کبالت انجام شده است، در بیشتر مطالعات این حیطة از دو ترکیب اکسید آهن مگنتیت^۹ یا مگمیت^{۱۰} استفاده می‌شود [14]. زیرا این دو ترکیب دارای پایداری شیمیایی مناسب بود و فاقد اثرات زیان‌بخش فلزاتی مانند کبالت است. در نانوذرات مغناطیسی، از اتلاف مغناطیسی^{۱۱} می‌توان برای افزایش حرارت به وسیله‌ی پروسه‌های مختلف برعکس شدن مغناطیسی^{۱۲} بهره برد. این افزایش حرارت به فاکتورهای مختلفی از جمله، قدرت میدان بکار گرفته شده، فرکانس استفاده شده و خواص ذرات مغناطیسی مورد استفاده بستگی دارد. از جمله‌ی این خواص می‌توان به خواص ساختاری مانند اندازه ذرات، توزیع اندازه‌ی ذرات، شکل و کریستالینیته ذرات اشاره کرد.

نتایج مطالعات مختلف نشان داده [۱۵] که بیشترین مقدار اتلاف مغناطیسی تقریباً تا 1 W/g^{-1} در گسترده‌ای از ذرات کوچک سوپر پارامغناطیس تا ذرات بزرگ فرو مغناطیس قابل دستیابی است. اما از

⁵ Gilchirist

⁶ Specific loss power

⁷ Seeds

⁸ multi domain

⁹ Fe₃O₄

¹⁰ γ -Fe₂O₃

¹¹ Magnetic losses

¹² Magnetic Reversal

آنجایی که ذرات کوچک سوپر پارامغناطیس پایداری کلوییدی بسیار بیشتری دارند در مطالعات هایپرترمی بیشتر مد نظر هستند.

۱-۸ مکانیزم تولید حرارت نانوذرات سوپر پارامغناطیس

۱-۸-۱ مقدمه

تولید حرارت توسط ذرات مغناطیسی در میدان مغناطیسی متناوب، عمدتاً به دلیل مکانیزم‌های تلفات پسماند^{۱۳}، تلفات آرامش^{۱۴} و تلفات تشدید^{۱۵} می‌باشد. از آنجایی که معمولاً تلفات تشدید در فرکانس‌های بسیار بالا رخ می‌دهد، در هایپرترمی می‌توان از آن صرف‌نظر کرد. تلفات پسماند ناشی از خواص پسماند مواد مغناطیسی است و به راحتی با محاسبه‌ی مساحت حلقه‌ی پسماند، با توجه به رابطه قدرت با فرکانس به دست می‌آید. تلفات آرامش ناشی از دو مکانیزم حرکت براونی^{۱۶} و حرکت آرامش نیل^{۱۷} است

۱-۸-۲ گرمای اتلافی

با استفاده از قانون اول ترمودینامیک برای یک سیستم جرم ثابت داریم:

$$dU = \delta Q + \delta W \quad (1-1)$$

که در آن U انرژی داخلی، Q گرمای اضافه شده و W کار مغناطیسی که بر روی سیستم انجام می‌شود، هستند. برای فرایند آدیاباتیک^{۱۸} $\delta Q = 0$ است. برای کار دیفرانسیلی مغناطیسی^{۱۹} خواهیم داشت [16]:

$$dU = HdB \quad (2-1)$$

که H شدت میدان مغناطیسی^{۲۰} و B القا^{۲۱} هستند. از آنجا که خطوط میدان با هم موازیند، معادله به $dU = HdB$ تبدیل می‌شود که در آن H و B طبق رابطه زیر با هم ارتباط دارند:

$$B = \mu_0(H + M) \quad (3-1)$$

¹³ Hysteresis Losses

¹⁴ Relaxation Losses

¹⁵ Resonance Losses

¹⁶ Brownian Motion

¹⁷ Neel Relaxation

¹⁸ Adiabatic Process

¹⁹ Differential Magnetic Work

²⁰ Magnetic Field Intensity

²¹ Induction

که در آن M ربایش^{۲۲} و μ_0 نفوذپذیری فضای آزاد^{۲۳} هستند. با جایگذاری در معادله (۵-۲) و انتگرال گیری به معادله زیر می‌رسیم که افزایش چرخه‌ای انرژی داخلی را نشان می‌دهد:

$$\Delta U = -\mu_0 \oint M dH \quad (۴-۱)$$

سپس با اعمال میدان مغناطیسی که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$H(t) = H_0 \cos(\omega t) = \text{Re}(H_0 e^{i\omega t}) \quad (۵-۱)$$

در نهایت ربایش به صورت زیر در می‌آید:

$$M(t) = \text{Re}(X_0 H_0 e^{i\omega t}) = H_0 (X' \cos(\omega t) + X'' \sin(\omega t)) \quad (۶-۱)$$

که در این معادله X' جزء داخل فاز^{۲۴} و X'' جزء خارج از فاز^{۲۵} و حساسیت^{۲۶} که با نماد X_0 مشخص می‌شود، هستند. با جایگذاری معادلات (۴-۱) و (۵-۱) در معادله (۶-۱) خواهیم داشت:

$$\Delta U = 2\mu_0 H_0^2 X'' \oint_0^{2\pi/\omega} \sin^2(\omega t) dt \quad (۷-۱)$$

با ضرب این عبارت در فرکانس چرخه^{۲۷}، $f = \omega/2\pi$ ، توان تلفات حجمی^{۲۸} به صورت رابطه زیر بدست می‌آید:

$$P = f \Delta U = \pi \mu_0 H_0^2 X'' f \quad (۸-۱)$$

۳-۸-۱ اجزاء حساسیت

معادله آرامش برای مایع ساکن در یک میدان نوسانی به صورت زیر است [۲۹]:

$$\frac{\partial M(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (M_0(t) - M(t)) \quad (۹-۱)$$

که τ زمان آرامش^{۲۹}، M_0 ربایش تعادلی^{۳۰} در میدان اعمال شده که مقدار آن توسط معادله (۶-۱) به صورت $M_0 = X_0 H_0 \cos(\omega t)$ بدست می‌آید. با جایگذاری M و M_0 به صورت نمایش مختلط در معادله (۵-۹) داریم:

²² Magnetization

²³ Permeability of Free Space

²⁴ In-Phase Component

²⁵ Out of Phase Component

²⁶ Susceptibility

²⁷ Cyclic Frequency

²⁸ Volumetric Power Dissipation

²⁹ Relaxation Time

³⁰ Equilibrium Magnetization

$$X = \frac{X_0}{1+i\omega\tau} \quad (10-1)$$

این رابطه نشان می‌دهد که حساسیت به فرکانس وابسته است و همین طور اجزای حساسیت به صورت زیر می‌باشند:

$$X' = \frac{X_0}{1+(\omega\tau)^2} \quad (11-1)$$

$$X'' = \frac{\omega\tau}{1+(\omega\tau)^2} X_0 \quad (12-1)$$

۱-۸-۴ محاسبه میزان دمای افزایش یافته

زمان آرامش از رابطه زیر به دست می‌آید:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{KT} \quad (13-1)$$

که در این رابطه η ضریب گرانشی سیال، K ثابت بولتزمن و V_H حجم هیدرودینامیکی ذرات است.^{۳۱} هنگامی که ناهمسان‌گردی کم است، زمان آرامش از قانون نیل-آرینوس^{۳۲} که در رابطه زیر نمایش داده شده است، بدست می‌آید [۲۸]:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta E}{kT}\right) \quad (14-1)$$

که در آن τ_0 ثابت آرامش مخصوص هر نوع نانو ذره است و ΔE بر اساس رابطه زیر محاسبه می‌شود:

$$\Delta E = KV + \mu H = KV(1 + H/H_k) \quad (15-1)$$

که در این رابطه KV انرژی همسان‌گردی کریستال مغناطیسی^{۳۳} مواد بوده و μH اثر متقابل میدان خارجی و خواص نانو ذرات است. H_k میدان ناهمسان‌گردی^{۳۴} است که برای یک سیستم ذره با ناهمسان‌گردی غیر محوری و توزیع اتفاقی محورها به صورت $H_k = 0.96 K/M_{SB}$ مشخص می‌شود. M_{SB} حالت اشباع مغناطیسی توده مواد است. بر این اساس زمان آرامش از رابطه زیر بدست می‌آید [16]:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (16-1)$$

تلفات آرامش با توجه به مشخص بودن زمان آرامش موثر از رابطه زیر بدست می‌آید:

$$P = \pi\mu_0 X_0 H^2 f \frac{2\pi f \tau}{1+(2\pi f \tau)^2} \quad (17-1)$$

که در آن H و f دامنه و فرکانس میدان متناوب و X_0 حساسیت تعادلی است که از رابطه زیر محاسبه

³¹ Hydrodynamic Volume

³² Neel- Arrhenius

³³ Magneto Crystalline Anistropy Energy

³⁴ Anisotropy Field

می شود:

$$X_0 = X_i \frac{3}{\xi} \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right) \quad (18-1)$$

که در آن X_i حساسیت اولیه و ξ پارامتر لانگوین^{۳۵} از رابطه $\xi = \mu_0 M_s H V / kT$ بدست می آید که در این رابطه M_s ربایش اشباع^{۳۶} است. مقدار دمای افزایش یافته ناشی از اعمال میدان مغناطیسی بر روی نانو ذرات مغناطیسی از طریق رابطه زیر بدست می آید:

$$\Delta T = P \Delta t / \rho c_p \quad (19-1)$$

که ρ و c_p چگالی و ظرفیت گرمایی موثر هستند که از روابط زیر محاسبه می شوند:

$$c_p = \varphi c_{p1} + (1 - \varphi) c_{p2} \quad (20-1)$$

$$\rho = \varphi \rho_1 + (1 - \varphi) \rho_2 \quad (21-1)$$

که φ تخلخل محیط مورد مطالعه شامل نانو ذرات و بافت سلولی است.

³⁵ Langevin

³⁶ Saturation Magnetization

فصل دوم:

مروری بر مدل های انتقال حرارت زیستی

مقدمه

در این فصل به بررسی معادلاتی می‌پردازیم که به کمک آنها انتقال حرارت درون بافت بررسی می‌گردد، عموماً معادلات معرفی شده بر اساس مشاهدات آزمایشات انجام شده به طوری که دما اندازه‌گیری شده با توجه به منبع گرما با سنسورهای دمایی سنجیده شده و سپس همین منبع دما در معادله انتقال حرارت معرفی شده توسط دانشمند مذکور قرار گرفته، تطابق نتایج اندازه‌گیری شده با داده‌های آزمایشگاهی صحت نتایج را تایید کرده است.

اگرچه مدل‌های بسیاری بدین شکل معرفی گردیدند، اما تنها مدل‌هایی که بوسیله محققین بعدی مورد آزمون مجدد قرار گرفته و صحت آنها مورد تایید قرار گرفت اعتبار یافتند و امروزه ابزار تحقیق برای کاربردهای انتقال حرارت در بافت‌های زنده هستند. در این فصل نیز هدف معرفی این معادلات، بررسی توالی تاریخی و سیر تکاملی آنهاست.

همچنین با توجه به انتخاب مدل محیط متخلخل از بین معادلات معرفی شده روابط مربوط به این فضا در محیط فلوئنت و نحوه محاسبات معرفی می‌گردد.

۱-۲ مدل‌های انتقال حرارت زیستی

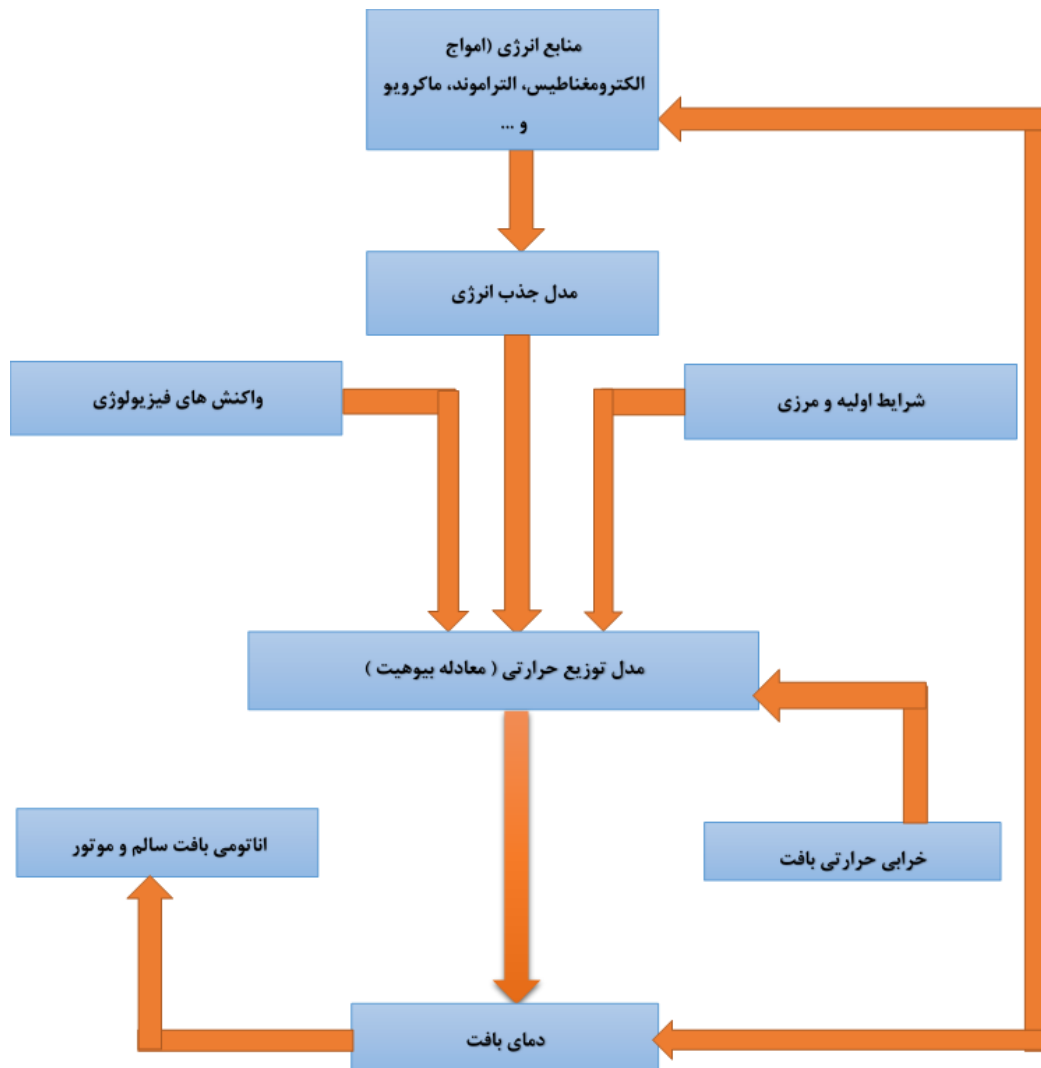
همان گونه که در بخش قبل عنوان شد، در فرایند گرما افزایی دمای بافت بیولوژیکی را از طریق منابع حرارتی نظیر امواج الکترومغناطیس، امواج فراصوتی، رادیویی و... بالا برده تا منجر به از بین رفتن سلول‌های سرطانی شود. از این رو مدل سازی فرایند انتقال حرارت برای ارزیابی دقیق توزیع گرما و دما در طول درمان از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد، تا از این طریق بتوان به بررسی میزان آسیبی که به تومور و بافت‌های سالم می‌رسد، پرداخت.

تبادل حرارتی در بافت‌های بیولوژیکی تابع پارامترهای بسیاری می‌باشد که از جمله آنها می‌توان ضرایب انتقال حرارت در بافت و خون، نرخ جریان خون، نرخ حرارت تولید شده توسط متابولیسم بدن و... اشاره کرد. این فرایند را می‌توان در نمودار صفحه بعد مشاهده که این فرایند پیچیده شامل مکانیزم‌های رسانش، جابجایی و تابش، گرمای متابولیسم و سوخت و ساز بدن، تبخیر (تغییر فاز) و... می‌باشد. شایان ذکر است که تاثیر جریان خون در تمامی این حالت‌های انتقال حرارت انکار ناپذیر است. نرخ نفوذ خون در داخل بافت می‌تواند با توجه به شرایط فیزیولوژیکی، فیزیکی، محیطی، دارویی و شیمیایی مختلف در بازهی گسترده‌ای نوسان پیدا کند.

به طور کلی مدل‌های حرارتی در بافت‌های بیولوژیکی به دو دسته کلی تقسیم بندی می‌شوند:

۱- مدل‌های رگ‌دار

۲- مدل‌های پیوسته



شکل ۱-۲ روند تبادل حرارت در بافت های بیولوژیکی

در مدل های رگ دار، عروق خونی به صورت واقعی و با هندسه مشخص تعریف شده و تغییرات دمایی در اطراف این عروق بررسی می شود. ولی در مدل های پیوسته، پارامتر نفوذ خون و ضریب انتقال حرارت موثر برای در نظر گرفتن خواص خنک کنندگی جریان خون تعریف می شود. در این جا به بررسی مدل های حرارتی هر یک از این دو دسته می پردازیم [۱] و [۲]

۲-۲ مدل های پیوسته

۱-۲-۲ مدل پنس

اولین مدل پیوسته در سال ۱۹۴۸ توسط پنس برای بررسی انتقال حرارت در بافت بازوی انسان معرفی شد معادله پنس به صورت زیر بیان می شود [۱۹]:

$$p_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla(k \nabla T_t) + W_b p_b C_b (T_a - T_t) + q_m \quad (1-2)$$

در این رابطه k ضریب رسانش حرارتی $[W/mk]$ ، ρ چگالی $[kg/m^3]$ و C گرمای ویژه $[J/kg \cdot k]$ در بافت می باشند. اندیس b نشان دهنده خون و اندیس t نشان بافت است. q_m مقدار حرارت تولید شده توسط متابولیسم بدن بر حسب $[W/m^3]$ می باشد. T_a دمای خون را در شریان و W_b $[m^3/s]$ نرخ نفوذ خون در بافت می باشد.

شایان ذکر است که در مطالعاتی که بر روی بیماران انجام گرفته نشان داده است که حرارت متابولیسم بدن به ازای هر $0.5C$ تب حدود 0.7% افزایش پیدا کرده است.

معادله انتقال حرارت پنس بر پایه تعادل حرارتی خون و بافت شکل گرفته است به صورتی که خون با دمای شریان T_a با توجه به ضریب نرخ نفوذ خون به بافت وارد شده و پس از رسیدن به تعادل حرارتی با بافت از طریق وریدها خارج می شود. بنابراین در این مدل نرخ نفوذ خون در بافت به صورت یکنواخت و ایزوتروپ می باشد. هم چنین در ساختار مویرگی بافت بیولوژیکی یک تعادل حرارتی ما بین خون و بافت وجود دارد. در جدول زیر این ضریب برای بافت های بیولوژیکی گوناگون نشان داده شده است. همان گونه مشاهده می شود این مقادیر با توجه به شرایط فیزیولوژیکی و دارویی متفاوت در گستره مقادیر قابل توجهی قرار می گیرند.

جدول ۲-۱ ضریب نرخ نفوذ خون در بافت‌های مختلف بدن انسان

بافت	ضریب نفوذ معمولی	ضریب نفوذ حداکثر
استخوان	۲/۵	۶۰
کبد	۲۹	۱۷۶
قلب	۷۰	۴۰۰
کلیه	۴۰۰	۴۶۶
چربی	۸	۳۰
پوست	۲۰۰	۴۷۹

مدل پنس اولین مطالعه در زمینه بیوهیت بود که در آن پارامتر نفوذ خون در بافت بیولوژیکی تعریف شد مزایای آن سهولت استفاده است. در این مدل فرض بر آن است که خون به تمام نقاط بافت در دمای شریانی T_a می‌رسد و هم چنین از اثرات دمایی ناشی از عروق خونی بزرگ صرف نظر شده است.

۲-۳ مدل‌های رگ دار

۲-۳-۱ مدل وین بوم-جی جی

در سال ۱۹۸۵، وین بوم و جی جی یک مدل جایگزین برای مدل انتقال حرارت پنس معرفی کردند [۲۰]. این فرمول بر اساس مطالعات آن‌ها بر روی شبکه عروقی یک خرگوش صورت گرفت، مطالعات آن‌ها نشان داد که عروق اصلی شامل سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها که بر تبادل حرارت موثرند، عموماً به صورت جفت جریان همسو هستند از این رو، اساس فرایند انتقال حرارت بین خون و بافت همانند مبدل حرارتی باز است که حرارت بین سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌های موثر (۵۰ تا ۵۰۰ میکرومتر) تبادل می‌گردد.

وین بوم و جی جی دمای بافت (T_t) را به صورت متوسطی از دمای سرخرگ ورودی (T_a) و دمای سیاهرگ خروجی (T_v) در نظر گرفتند.

$$T_t = \frac{T_a + T_v}{2} \quad (2-2)$$

همچنین فرض شده است که انتقال حرارت در بافت و عروق محصور در آن رسانش خالص است.

$$q_a = q_v = \sigma k_t (T_a - T_v) \quad (3-2)$$

که در رابطه بالا σ ضریب شکل است که رابطه آن به شکل روبرو است. همپنین نسبت $\frac{L_s}{a}$ مشخص کننده فضای بین عروق به قطر عروق است.

$$\sigma = \frac{\pi}{\cosh^{-1}\left(\frac{L_s}{a}\right)} \quad (4-2)$$

شکل تانسوری این معادله به شکل زیر است [10]

$$\rho c \frac{\partial \theta}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x_i} [(k_{ij})_{\text{eff}} \frac{\partial \theta}{\partial x_i}] = - \frac{nk_b^2 a^2 \Pi^2}{4\sigma k^2} Pe^2 l_j \frac{\partial l_i}{\partial k_j} \frac{\partial \theta}{\partial x_j} + Q_m \quad (5-2)$$

که در آن θ دمای محلی، ρ چگالی متوسط حجمی بافت و ظرفیت حرارتی ویژه بافت، a قطر متوسط رگ در آن ناحیه، σ ضریب شکل برای مقاومت حرارتی هدایتی بین عروق غیرهمسو، i تعداد عروق سایز a و k_j رسانش حرارتی عروق، Pe عدد پکلت محلی، تانسور رسانش موثر و عدد پکلت به صورت زیر معرفی می‌گردد.

$$K_{ij\text{eff}} = K_t (\delta_{ij} + \frac{\pi^2 \rho_b^2 C_b^2 n a^4 u^2}{k_t^2 \sigma}) \quad (6-2)$$

$$Pe = \frac{2a(\rho c)_b \bar{u}}{k_b} \quad (7-2)$$

در فرمول بالا δ_{ij} تابع دلتا کرونیکو و $(k_{ij})_{\text{eff}}$ رسانش حرارتی بافت است، واضح است که این معادله یکی از گام‌های اصلی در بررسی و تکامل معادله انتقال حرارت زیستی است. با این حال در یک شرایط ویژه، این معادله نیازمند شناخت جز به جز از سایز، جهت و سرعت خون عروق جریان غیرهمسو و همچنین یک روش حل توأمند است.

۴-۲ مدل بیوهیت با در نظر گرفتن بافت متخلخل

یکی از مسائل مهم در مدل سازی فرایند انتقال حرارت در بافت‌های بیولوژیکی، چگونگی تعامل بین جریان خون، تغییرات تخلخل بافت مورد مطالعه، ضریب رسانش موثر بافت و ظرفیت گرمایی ویژه بافت انسان است که هر کدام از این پارامترها تاثیر به سزایی در تبادل گرمایی ما بین خون و بافت دارند.

مدل بیوهیت پنس بر خلاف سادگی آن برای پیش بینی چگونگی توزیع دما در فرایند گرما افزایی بسیار مفید است و در دیگر روش‌های مدل سازی بیوهیت نیز با اصلاحاتی که بر روی این مدل پایه صورت گرفته به بررسی چگونگی توزیع دما و حرارت در بافت بیولوژیکی می‌پردازند اما به تمامی این مدل‌ها نقدهایی وارد است و دارای پیش فرضیاتی هستند. از این رو وینبوم جی جی مدل هیبریدی خود را پیشنهاد می‌کنند که ترکیبی از مدل پند و مدل ضریب رسانش موثر است. آن‌ها ابتدا پارامتر تعادل حرارتی را به صورت زیر معرفی کرده اند.

$$e = \frac{\Pi r p e}{26L} \quad (8-2)$$

بر اساس این پارامتر در صورتی که $e > 0.3$ باشد شرایط مدل پند را برای بررسی توزیع دمایی استفاده می‌کنند و در حالتی که $e \leq 0.3$ باشد از معادله بیهویت وین بوم-جی جی بهره برده می‌شود.

بنابراین برای دستیابی به مدلی که بتواند هر چه دقیق ترکنش و واکنش مابین سیستم عروقی، بافت‌ها و سایر اندام‌ها را تبیین نماید مدل متخلخل پیشنهاد شده و در سال‌های اخیر بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این مدل مجموعه‌ای از ماتریس بافت بیولوژیکی و شریان‌ها و وریدهاوموی رگ‌ها در قالب یک بافت متخلخل در کنار هم در نظر گرفته می‌شوند.

ماده متخلخل به ساختاری اطلاق می‌شود که از یک ماتریس جامد که دارای حفره‌های تو خالی متصل به هم است تشکیل شده این فضاهای خالی تعیین کننده میزان تخلخل هستند و با نسبت این حجم‌های خالی به حجم ماده تعریف می‌شوند (۳)

ساده‌ترین بیان برای چگونگی حرکت جریان خون در یک بافت متخلخل مدل دارسی می‌باشد. بر این اساس سرعت جریان خون در بافت متخلخل با اختلاف فشاری که در دو سمت بافت وجود دارد نسبت مستقیم دارد؛

$$u = \frac{-k}{\mu} \frac{\partial p}{\partial x} \quad (9-2)$$

در این رابطه μ, p, u به ترتیب سرعت، فشار و ویسکوزیته خون هستند. هم چنین k نیز به عنوان ضریب نفوذ پذیری خون در بافت متخلخل در نظر گرفته می‌شود.

در مدل‌های متخلخل سلول‌های بافت به عنوان بخش جامد در نظر گرفته می‌شوند که جریان خون (شریان‌ها و وریدها) از بین حفره‌های این ماتریس بیولوژیکی عبور می‌کنند در این حالت تعادل حرارتی بین خون و بافت می‌تواند وجود نداشته باشد. بنابراین برای بررسی تبادل حرارتی مابین خون و بافت باید دو دسته معادلات انرژی که یکی مربوط به بافت و دیگری مربوط به خون است را به طور همزمان حل نماییم که به قرار زیرند؛

فاز سیال خون:

$$\varepsilon(p_c)_b \left(\frac{\partial \langle T \rangle^b}{\partial t} + \langle \vec{V} \rangle \cdot \nabla \langle T \rangle^b \right) = \nabla \cdot (k_b^q \cdot \nabla \langle T \rangle^b) + h_{bs}(\langle T \rangle^s - \langle T \rangle^b) \quad (10-2)$$

فاز جامد بافت:

$$(1 - \varepsilon)(p_c)_s \frac{\partial \langle T \rangle^s}{\partial t} = \nabla \cdot (k_s^q \cdot \nabla \langle T \rangle^s) + h_{bs}(\langle T \rangle^b - \langle T \rangle^s) + q_m(1 - \varepsilon) \quad (11-2)$$

در این روابط $h_{bs}, \langle \vec{V} \rangle^b, k_b^a, \langle T \rangle^s, \langle T \rangle^b$ به ترتیب دمای خون، دمای بافت جامد، ضریب رسانش موثر خون، ضریب رسانش موثر بافت جامد، سرعت خون، ضریب تماسی همرفتی انتقال حرارت مابین خون و بافت می‌باشند. ضریب h_{bs} تابعی از سرعت خون و ساختار هندسی تخلخل بافت می‌باشد. برای یک ساختار ایزوتروپیک ضرایب رسانش حرارتی k_s^a, k_b^a برای خون و بافت به صورت زیر تعریف می‌شوند.

$$k_s^a = (1 - \varepsilon)k_s \text{ و } k_b^a = \varepsilon k_b \quad (12-2)$$

در این رابطه k_b, k_s ضریب رسانش بافت و خون در نظر گرفته می‌شوند و ε تخلخل می‌باشد.

همانگونه که ملاحظه می‌شود در معادلات بالا پارامترهای بیولوژیکی و حرارتی زیادی موجود می‌باشد به دلیل عدم دسترسی به تمامی این پارامترها و ضرایب برای اندام‌های مختلف می‌توان ساده سازی‌هایی را صورت داد. از همین رو در شرایطی که تخلخل بافت بیولوژیکی کم باشد $\varepsilon \ll 1$ یا اندازه عروق بسیار کوچک باشند می‌توان تصور کرد که عروق مویرگی در تعادل حرارتی با بافت‌های مجاور خود قرار دارند بنابراین معادلات بالا را می‌توانیم به صورت شکل زیر در یک معادله کاهش دهیم؛

$$[(pc)_s(1 - \varepsilon) + (pc)_b\varepsilon] \frac{\partial \langle T \rangle}{\partial t} + 4(pc)_b \langle \vec{V} \rangle^b \nabla \langle T \rangle = \nabla \cdot ([k_s^a + k_b^a] \nabla \langle T \rangle) + q_m(1 - \varepsilon) \quad (13-2)$$

ترم دوم در سمت چپ این معادله بیانگر انتقال حرارت زیستی ناشی از نفوذ خون است این گونه بیان بیشتر شبیه مدل‌های ولف و کلی‌نگر است. که بیشتر ذکر شده در فرایند گرما افزایی بافت بیولوژیکی از طریق یک منبع خارجی نظیر امواج فراصوتی یا الکترومغناطیسی حرارت و گرما به خود جذب می‌کند و باعث بالا رفتن دمای سلول‌های بافت (که معمولاً تومور سرطانی هستند) می‌شوند از این رو با وارد کردن این منبع حرارتی در معادلات بالا به رابطه نهایی زیر برای مدل بیوهیت بافت متخلخل دست پیدا می‌کنیم؛

$$[(pc)_s(1 - \varepsilon) + (pc)_b\varepsilon] \frac{\partial \langle T \rangle}{\partial t} + \varepsilon(pc)_b \langle \vec{V} \rangle^b \nabla \langle T \rangle = \nabla \cdot ([k_s^a + k_b^a] \nabla \langle T \rangle) + q_m(1 - \varepsilon) + q_h(1 - \varepsilon) \quad (14-2)$$

این روابط بدست آمده اساس کار مدل سازی‌های انجام شده در فصل بعدی قرار گرفته اند.

۲-۵ مقایسه‌ای بر مدل‌های انتقال حرارت زیستی با توجه به ویژگی‌های هر کدام از آنها

جدول ۲-۲ مقایسه‌ای بر مدل‌های انتقال حرارت زیستی با توجه به ویژگی‌های هر کدام از آنها

ویژگی‌ها	فرضیات	مدل
سادگی مدل - مناسب برای همه بافت‌ها نمی‌باشد.	خواص فیزیکی یکسان و یکنواخت - متابولیستم یکنواخت - انتقال حرارت بین خون و بافت ناشی از اختلاف دمای مابین خون شریانی ورودی و خون وریدی خروجی از بافت است	مدل پنس
استفاده از ضریب رسانش موثر - از اثر نفوذ خون صرف نظر شده است	دمای متوسط بافت معادل میانگین دمای ورید و شریان در نظر گرفته شده است. انتقال حرارت مابین هر جفت عروق (شریان و ورید) تنها به صورت رسانش در نظر گرفته شده است	مدل وینبوم - جی جی
این مدل نیاز به داشتن پارامترهای بیولوژیکی و حرارتی زیادی از بافت و خون دارد میدان سرعت خون باید مشخص باشد ضریب تماسی انتقال حرارت همرفتی نیز باید مشخص گردد.	تخلخل بافت ضریب رسانش حرارتی موثر ظرفیت گرمایی ویژه موثر ضریب نفوذ خون	مدل محیط متخلخل

۲-۶ معرفی روابط محیط متخلخل در نرم افزار فلوئنت

۲-۶-۱ معادلات حاکم بر جریان محیط متخلخل

در این تحقیق فرض می‌شود که نانو ذرات مغناطیسی به صورت کاملاً یکنواخت و پیوسته در سیال مورد نظر پخش شده اند، به طوری که بتوان یک سیال پیوسته با خواص مغناطیسی ثابت در نظر گرفت.

برای حل معادلات مربوط به محیط متخلخل، از مدل محیط متخلخل در فلوئنت استفاده شده است. مدل محیط متخلخل را می‌توان برای گستره‌ای از محیط‌های یک فازی و چند فازی به کار برد که شامل جریان عبوری از یک محفظه ی متخلخل^{۳۷}، صفحه‌ی متخلخل و موارد دیگر می‌باشد [۲۱].

۲-۶-۲ معادلات مومنتوم به کار رفته در مدل محیط متخلخل

مدل محیط متخلخل برای جریان تک فازی و یا چند فازی، از سرعت ظاهری به عنوان پیش فرض برای حل معادلات مومنتوم استفاده می‌کند و فلوئنت، این سرعت را بر مبنای دبی حجمی در محیط متخلخل محاسبه می‌نماید. در واقع مدل محیط متخلخل با اضافه کردن یک ترم منبع^{۳۸} به معادلات استاندارد جریان، تعریف می‌شود.

این منبع مومنتوم به دو بخش تقسیم می‌شود: جملات لزجت و جملات اینرسی؛ پس منبع مومنتوم به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$S_i = - \left(\sum_{j=1}^3 D_{ij} \mu v_j + \sum_{j=1}^3 C_{ij} \frac{1}{2} \rho |v| v_j \right) \quad (15-2)$$

که در آن S_i مقدار منبع مومنتوم^{۳۹} برای معادله‌ی مومنتوم i ام، $|v|$ اندازه‌ی سرعت و D و C ماتریس‌های تعریف شده هستند. این چاه مومنتوم^{۴۰} موجب گرادیان فشار در یک سلول محاسباتی متخلخل شده و افت فشاری متناسب با سرعت سیال (ویا مربع آن) ایجاد می‌کند. درحالی‌که محیط متخلخل همگن باشد، داریم:

$$S_i = - \left(\frac{\mu}{\alpha} v_i + C_2 \frac{1}{2} \rho |v| v_i \right) \quad (16-2)$$

که در آن α میزان نفوذپذیری و C_2 ضریب مقاومت اینرسی می‌باشد که درحالت محیط همگن، ماتریس‌های D و C قطری شده و روی قطر اصلی آن‌ها به ترتیب $\frac{1}{\alpha}$ و C_2 قرار می‌گیرد (دیگر المان‌ها صفر می‌شود). در مدل محیط متخلخل می‌توان چاه مومنتوم را بر اساس توانی از سرعت سیال نوشت که معادله‌ی آن به صورت زیر می‌باشد:

$$S_i = C_0 |v|^{C_1} = -C_0 |v|^{(C_1-1)} v_i \quad (17-2)$$

³⁷ packed bed

³⁸ source term

³⁹ Momentum source

⁴⁰ Momentum sink

که در آن C_0 و C_1 ضرایب تجربی هستند.

۲-۶-۳ قانون داریسی در محیط متخلخل

در جریان آرام درون محیط متخلخل، افت فشار عمدتاً با سرعت متناسب بوده و ثابت C_2 را می‌توان برابر با صفر فرض کرد. در این حالت، مدل محیط متخلخل به صورت قانون داریسی ساده می‌شود [11]:

$$\nabla_p = -\frac{\mu}{\alpha} \vec{v} \quad (18-2)$$

افت فشار در هریک از سه جهت x و y و z باید محاسبه شود که در این صورت برای محیط متخلخل داریم:

$$\Delta P_x = \sum_{j=1}^3 \frac{\mu}{\alpha_{xj}} v_j \Delta n_x \quad (19-2)$$

$$\Delta P_y = \sum_{j=1}^3 \frac{\mu}{\alpha_{yj}} v_j \Delta n_y \quad (20-2)$$

$$\Delta P_z = \sum_{j=1}^3 \frac{\mu}{\alpha_{zj}} v_j \Delta n_z \quad (21-2)$$

که در آن $\frac{1}{\alpha_{ij}}$ درایه‌های ماتریس D ، v_j مولفه‌ی سرعت در جهات x ، y و z و Δn_x ، Δn_y و Δn_z ضخامت‌های محیط در جهت‌های x ، y و z می‌باشند. در اینجا ضخامت‌های محیط (Δn_x) ، (Δn_y) و (Δn_z) ضخامت‌های واقعی محیط متخلخل در مساله‌ی موردنظر می‌باشد. بنابراین اگر ضخامت مورد استفاده در مدل با حالت واقعی متفاوت است، در این صورت مقادیر $\frac{1}{\alpha_{ij}}$ را باید تغییر داد.

۲-۶-۴ تلفات اینرسی در محیط متخلخل

در سرعت‌های بالا، ثابت C_2 به عنوان یک ضریب تصحیح برای تلفات اینرسی در محیط متخلخل می‌باشد. این ثابت در واقع ضریب افت فشار بر طول واحد و در امتداد جهت جریان می‌توان تعریف کرد بنابراین به وسیله‌ی این ضریب می‌توان افت فشار را برحسب تابعی از هد دینامیکی تعیین نمود. در حالتی که یک صفحه‌ی سوراخ‌دار داریم، می‌توان ترم نفوذپذیری را از معادلات حذف کرد و تنها اثر افت اینرسی را در نظر گرفت. در این حالت معادلات محیط متخلخل به صورت زیر ساده می‌شود:

$$\nabla_p = -\sum_{j=1}^3 C_{2ij} \left(\frac{1}{2} \rho v_j |v| \right) \quad (22-2)$$

که این عبارت در جهات x ، y و z به صورت‌های زیر می‌باشد:

$$\Delta P_x \approx \sum_{j=1}^3 C_{2_{xj}} \Delta n_x \frac{1}{2} \rho v_j |v| \quad (23-2)$$

$$\Delta P_y \approx \sum_{j=1}^3 C_{2_{yj}} \Delta n_y \frac{1}{2} \rho v_j |v| \quad (24-2)$$

$$\Delta P_z \approx \sum_{j=1}^3 C_{2_{zj}} \Delta n_z \frac{1}{2} \rho v_j |v| \quad (25-2)$$

که در این حالت نیز Δn_x ، Δn_y و Δn_z ضخامت‌هایی هستند که خودمان تعریف می‌کنیم

۲-۶-۵ معادلات انرژی در محیط متخلخل در حالت تعادل دمایی

در این حالت فرض می‌شود که در هر نقطه از محیط متخلخل، بین سیال و جامد تعادل دمایی وجود دارد که در این حالت برای محاسبه‌ی شار رسانش، از ضریب رسانش مؤثر استفاده شده و ترم‌های گذرا شامل اینرسی دمایی در ناحیه‌ی جامد و سیال در محیط می‌باشند [11]:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\varepsilon \rho_f E_f + (1 - \varepsilon) \rho_s E_s) + \nabla \cdot (\vec{v} (\rho_f E_f + P)) = S_f^h + \nabla \cdot (k_{eff} \nabla T - (\sum_i h_i j_i) + (\vec{\tau} \cdot \vec{v})) \quad (26-2)$$

که در این معادله، E_f کل انرژی محیط جامد، ρ_f چگالی سیال، ρ_s چگالی محیط جامد، ε میزان تخلخل محیط، k_{eff} ضریب رسانش مؤثر محیط و S_f^h ترم منبع آنتالپی سیال می‌باشد.

۲-۶-۶ تاثیر تخلخل بر معادلات اسکالر گذرا با زمان

برای حالتی که حل محیط متخلخل گذرا با زمان مدنظر است، تاثیر میزان تخلخل بر مشتقات زمانی، در تمامی معادلات اسکالر و معادله‌ی پیوستگی دیده می‌شود. هنگامی که تاثیر تخلخل در محاسبات وارد می‌شود، مشتق بر حسب زمان، به صورت $\frac{\partial}{\partial t} (\varepsilon \rho \varphi)$ در می‌آید که در آن φ یک کمیت اسکالر و ε تخلخل آن محیط می‌باشد.

۲-۶-۷ استفاده از معادله‌ی ارگان^{۴۱} جهت تعیین متغیرهای محیط متخلخل

مدلی از یک محفظه‌ی متخلخل را در نظر بگیرید. در جریان مغشوش، حل محفظه‌ی متخلخل با استفاده از معادله‌ی ارگان صورت می‌پذیرد. این روش که یک روش تقریباً تجربی است، برای گستره‌ی وسیعی از اعداد رینولدز و فضاهای گوناگون قابل اعمال است.

$$\frac{|\Delta P|}{L} = \frac{150\mu (1-\varepsilon)^2}{D_p^2 \varepsilon^3} v_\infty + \frac{1.75 (1-\varepsilon)}{D_p \varepsilon^3} v_\infty^2 \quad (27-2)$$

زمانی که جریان درون محفظه‌ی متخلخل آرام باشد، جمله دوم معادله‌ی بالا را می‌توان حذف کرد که در این صورت معادله‌ی بلیک-کوزنی^{۴۲} به دست می‌آید:

$$\frac{|\Delta P|}{L} = \frac{150\mu (1-\varepsilon)^2}{D_p^2 \varepsilon^3} v_\infty \quad (28-2)$$

در این معادلات μ ویسکوزیته، D_p قطر میانگین ذرات، L عمق منطقه و ε ضریب تخلخل می‌باشد که به صورت حجم قسمت‌های خالی به حجم کل محیط تعریف می‌شود. با مقایسه‌ی این معادلات با معادلات مربوط به تعاریف α و C_2 ، می‌توان این ضرایب را به صورت زیر تعریف نمود:

$$\alpha = \frac{D_p^2 \varepsilon^3}{150 (1-\varepsilon)^2} \quad (29-2)$$

$$C_2 = \frac{3.5 (1-\varepsilon)}{D_p \varepsilon^3} \quad (30-2)$$

۲-۶-۸ استفاده از داده‌های تجربی برای محاسبه‌ی α و C_2

فرض کنید جریان آرامی از یک فیلتر فیبری که فیبرها به صورت تصادفی در جهات مختلف قرار دارند، عبور می‌کند. به عنوان یک جایگزین برای معادله‌ی بلیک-کوزنی، می‌توان از داده‌های تجربی استفاده نمود.

چنین اطلاعاتی برای انواع فیبرها به صورت زیر می‌باشد.

⁴¹ Ergun Equation

⁴² Blake-Kozeny equation

جدول ۲-۳ نمونه‌ای از داده‌های تجربی جهت محاسبه α و C_2

ضریب نفوذپذیری بی بعد B	جزء حجمی ماده جامد
۰/۲۵	۰/۲۶۲
۰/۲۶	۰/۲۵۸
۰/۴۰	۰/۲۲۱
۰/۴۱	۰/۲۱۸
۰/۸۰	۰/۱۷۲

که در آن $B = \alpha/a^2$ و a قطر فیبرها می‌باشد. در نتیجه مقدار α با معلوم بودن قطر فیبر و ضریب حجمی قابل محاسبه خواهد بود.

۲-۶-۹ مدل محیط متخلخل بر اساس سرعت فیزیکی (واقعی)

همانطور که گفته شد، محاسبات در فلونت بر اساس سرعت ظاهری انجام می‌گیرد. سرعت ظاهری در معادلات را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

$$\vec{v}_{superficial} = \varepsilon \vec{v}_{physical} \quad (۳۱-۲)$$

که در آن γ پرورزیده‌ی محیط است که به صورت نسبت حجم اشغال شده توسط سیال به حجم کل محیط تعریف می‌شود. مقدار سرعت ظاهری درون محیط متخلخل با مقدار سرعت در خارج از این محیط یکسان باقی می‌ماند و پرورزیده در ترم‌های دیفرانسیلی معادلات موجود آورده نمی‌شود. این فرضیه، دقت مدل متخلخل را برای حالاتی که سرعت در داخل محیط باید افزایش یابد را کاهش می‌دهد و برای حالاتی که سرعت و گرادیان آن مد نظر است، مناسب نمی‌باشد.

به منظور شبیه‌سازی دقیق‌تر برای جریان عبوری از محیط متخلخل، ضروری است که محاسبات بر اساس سرعت صحیح و یا به عبارتی سرعت فیزیکی انجام شود تا ترم پرورزیده در معادلات جریان آورده شود.

در این حالت، برای جریان تک فازی، معادلات به صورت زیر می‌باشد:

$$\frac{\partial(\varepsilon\rho\varphi)}{\partial t} + \nabla \cdot (\varepsilon\rho\vec{v}\varphi) = \nabla \cdot (\varepsilon\Gamma\nabla\varphi) + \varepsilon S_\varphi \quad (۳۲-۲)$$

با فرض داشتن تخلخل همسان در تمام جهات، معادلات پیوستگی و مومنتوم به صورت زیر می‌باشند:

$$\frac{\partial(\varepsilon\rho)}{\partial t} + \nabla \cdot (\varepsilon\rho\vec{v}) = 0 \quad (33-2)$$

$$\frac{\partial(\varepsilon\rho\vec{v})}{\partial t} + \nabla \cdot (\gamma\rho\vec{v}\vec{v}) = -\varepsilon\nabla p + \nabla \cdot (\varepsilon\vec{\tau}) + \varepsilon\vec{B}_f - \left(\frac{\varepsilon^2\mu}{k}\vec{v} + \frac{\varepsilon^3 C_2}{2}\rho|\vec{v}|\vec{v}\right) \quad (34-2)$$

ترم آخر در معادله‌ی بالا، نمایانگر نیروهای اصطکاکی لزج و اینرسی بوده که از دیواره‌های محیط متخلخل به سیال وارد می‌شود.

باید توجه داشت که حتی اگر معادلات را بر اساس سرعت فیزیکی حل می‌کنیم، ضرایب C_2 و α را همچنان باید طبق سرعت ظاهری بیان نمود، زیرا فلوئنت فرض می‌کند که این ضرایب را بر اساس داده‌های تجربی که عموماً برحسب سرعت ظاهری تعیین شده‌اند، بدست آورده‌ایم. سپس در صورت انتخاب سرعت فیزیکی برای حل جریان، فلوئنت این ضرایب را برحسب سرعت فیزیکی تغییر می‌دهد. همچنین باید توجه داشت که دبی جرمی نیز براساس سرعت ظاهری بیان می‌شود. بنابراین برای دبی جرمی یکسان در ورودی و ضرایب برابر، برای هر دو حالت معادلات سرعت فیزیکی و ظاهری، باید افت فشار یکسانی در امتداد محیط متخلخل بدست آید.

۲-۶-۱۰ معادلات مربوط به حل اسکالر^{۴۳}

برای حل یک اسکالر دلخواه در محیط محاسباتی، از معادله‌ی اسکالر استفاده می‌نماییم که به صورت زیر تعریف می‌شود:

$$\frac{\partial\rho\varphi_k}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\rho u_i \varphi_k - \Gamma_k \frac{\partial\varphi_k}{\partial x_i} \right) = S_{\varphi_k} \quad k = 1, \dots, N \quad (35-2)$$

که در آن φ_k اسکالر موردنظر و Γ_k و S_{φ_k} به ترتیب ضریب پخش اسکالر در محیط و ترم منبع می‌باشند. N بیانگر تعداد اسکالر می‌باشد. اگر ضریب پخش ناهمگن باشد، Γ_k بیانگر تانسور پخش اسکالر در محیط می‌باشد.

برای حالتی که حل در حالت پایا مد نظر می‌باشد، ترم اول در معادله‌ی بالا حذف خواهد شد و همچنین در شرایطی که حل اسکالر تحت جریان همرفتی مدنظر نباشد، معادله‌ی بالا به صورت زیر ساده می‌شود:

$$-\frac{\partial}{\partial x_i} \left(\Gamma_k \frac{\partial\varphi_k}{\partial x_i} \right) = S_{\varphi_k} \quad k = 1, \dots, N \quad (36-2)$$

⁴³ UDS: user defined scalar

۷-۲ مروری بر مدل سازی‌های عددی گذشته بر پایه مدل‌های معرفی شده

در این بخش به بررسی مدل سازی‌های عددی گذشته می‌پردازیم در سال ۲۰۰۵ باگاریا^{۴۴} و همکاران [۲۲] به بررسی نحوه نشر انتقال حرارت در یک بافت توموری کروی پرداختند که در درون یک بافت کروی سالم به صورت هم مرکز قرار گرفته است، کره درونی شامل نانو ذرات محلول مغناطیسی است که به هنگام اعمال میدان مغناطیسی، حرارت تولید می‌کند در کار حاضر حل عددی و تحلیلی معادله انتقال حرارت پنس یک بعدی در شرایط تولید حرارت ثابت و متغیر با مکان بدست آمده و نتایج با حالت تحلیلی مقایسه شده است.

در سال ۲۰۱۱ گلنشان و همکاران [۲۳] به بررسی حل عددی معادله پنس به روش لاتیس بولتزمان برای بدست آوردن توزیع دما در یک بافت کروی شامل نانوسیال مغناطیسی تزریقی، پرداخته‌اند و کیفیت روش مذکور برای حل مورد تحقیق قرار گرفته است. همچنین تولید اتلاف حرارتی نانوسیال در اثر میدان مغناطیسی جریان متناوب و فاکتورهای موثر بر آن شامل فرکانس میدان مغناطیسی و جزحجمی نانوسیال محلول مورد بررسی قرار گرفته است.

در بخش دوم محققان به بررسی اثر توزیع نانوذرات بر روی توزیع دمای تومور و بافت سالم اطراف آن پرداخته‌اند. نتایج این مقاله نشان می‌دهد که روش لاتیس بولتزمان، خطای قابل قبولی برای حل معادله انتقال حرارت زیستی پنس دارد.

در سال ۲۰۱۶ لی بران^{۴۵} و همکاران در دپارتمان انتقال حرارت زیستی دانشگاه مریلند به بررسی یک پروتکل گرمایی برای درمان تومورهای PC3 بعد از یک جلسه درمانی هایپرترمیا برپایه عکس‌های میکروسیتی پرداختند.

روش کار در این مقاله بدین شکل است که ابتدا هندسه تومور و توزیع حجمی نانوذرات در آن که معرف توزیع حجمی حرارت هستند وارد نرم افزار کامسول می‌گردند. سپس برای انجام مدل سازی حرارتی انتقال حرارت از نرم افزار کامسول و برای بررسی پروتکل گرمایی از تب تخریب حرارتی این نرم افزار که برپایه مدل تخریب حرارتی آرینیوس است استفاده شده است. بر طبق این مقاله زمان مناسب برای درمان به ترتیب ۶۶٪ و ۹۹٪ توموری به کروی به قطر ۱ سانتی متر و با حجم تزریق ۰/۱ سی سی از محلول ۵٪ فروفلوئید با توزیع حرارت حداکثر $10^6 \text{ W/m}^3 \times 5$ به ترتیب ۱۲ و ۲۵ دقیقه است. همچنین مشخص شد با افزایش سرعت تزریق از ۳ میکرولیتر دقیقه به ۴ و ۵ میکرولیتر بر دقیقه میزان آسیب به بافت‌ها سالم نیز افزایش می‌یابد.

⁴⁴ Bagaria

⁴⁵ Lebran

۲-۸ مدل سازی

مدل سازی ما در این پایان نامه برالگو برداری از مدل مقاله پینگ یوان^{۴۶} و همکاران چاپ سال ۲۰۱۴ است [۲۴]. در این مقاله انتقال حرارت در یک بافت سالم و توموری بر اساس مدل محیط متخلخل صورت گرفته است به شکلی که تومور به صورت یک بافت کروی با اندازه ۱ سانتی متر و بافت سالم به صورت یک مکعبی به ابعاد ۵ سانتی متر که در مرکز آن بافت توموری قرار گرفته است.

همانطور که ذکر شد ما در این پایان نامه انتقال حرارت را در بافت توموری بر اساس مدل محیط متخلخل که جدیدترین و قابل اطمینانترین روش پس از مدل پنس است همچنین جریان خون درون مویرگ‌های آن را نیز سیال جاری با سرعت مشخص در طول این محیط متخلخل در نظر می‌گیریم.

معادله انتقال حرارت در فاز محیط متخلخل همانطور که در بخش قبل ذکر شد به شکل زیر است. این معادله با معادله ناپیراستوکس به منظور بررسی میدان سرعت خون کوپل می‌گردد. با نظر به این که ما در این پایان نامه برای حل معادلات مذکور از نرم افزار فلونت استفاده خواهیم کرد، روش حل ما حجم محدود خواهد بود.

$$[(pc)_s(1 - \varepsilon) + (pc)_b\varepsilon] \frac{\partial \langle T \rangle}{\partial t} + \varepsilon(pc)_b \langle \vec{V} \rangle \cdot \nabla \langle T \rangle = \nabla \cdot [k_s^a + k_b^a] \nabla \langle T \rangle + q_m(1 - \varepsilon)$$

(۳۷-۲)

محدودیت تخلخل برای بافت‌های بیولوژیکی در محدوده ۰/۰۱ می‌باشد به طور مثال تخلخل بافت مغز انسان ۰/۰۶، و ما در این تحقیق محدوده ۰/۰۵ تا ۰/۲ را بررسی خواهیم کرد همینطور سرعت خون در مویرگ‌ها در محدوده ۰/۱ تا ۱ سانتی متر بر ثانیه است که ما در این تحقیق محدوده سرعت ۰/۰۷ تا ۰/۴ سانتی متر بر ثانیه است. منبع گرمایی در مرکز تومور 10^8 ژول تولید می‌کند و ما از آن با توان‌های متفاوت در بازه زمانی مشخص استفاده می‌کنیم محدوده بازه‌های زمانی ما بر اساس محدوده زمانی است که بافت تومور باید تحت درمان حرارتی قرار گیرد، این بازه محدوده ۱۰ تا ۱۰۰ ثانیه و متعاقباً ۱۰^۷ تا ۱۰^۶ وات توان گرمایی خواهد بود. توان‌های گرمایی ذکر شده معرف توان حرارتی اتلافی نانوذرات هستند و انتخاب میزان آن‌ها با توجه به مراجع [۱۱] و [۱۲] بوده که نتایج گروهی از نانوذرات با توان‌های اتلاف متفاوت که به روش‌های گوناگون تولید شده‌اند و عموماً از جنس آهن، کبالت هستند بررسی شده است.

هدف در این پایان نامه ابتدا بدست آوردن پروفیل دما و دمای متوسط تومور، دمای بیشینه تومور، دمای و در نهایت محاسبه میزان دز حرارتی بر اساس فرمول آریونس [۱۵] با در نظر گرفتن خواص یک تومور خاص از مرجع [۱۶] به طوری که زمان لازم برای درمان ۶۳٪ و درمان ۹۹٪ بافت توموری محاسبه

⁴⁶ Ping yuan

گردد. بدین ترتیب ما در راستای رسیدن به یک الگوی درمانی مناسب با توجه به شرایط فیزیولوژیک ارائه شده گام برمیداریم.

در تمامی مراحل این پایان نامه شرط اولیه دما در هریک بخش به صورت زیر است.

$$T_i(0,r,\theta,\Phi)=T_b(0,r,\theta,\Phi)= 37c^0 \quad (2-38)$$

در رابطه بالا اندیس b معرف خون و اندیس t معرف بافت بدن خواه سالم یا توموری است.

۲-۹ کمیت ها

خواص حرارتی بافت و خون بر اساس مقاله کایو و همکاران انتخاب شده است. براین اساس ضریب رسانش گرمایی بافت و خون $\frac{W}{mc}$ ۰/۵، چگالی بافت و خون برابر و $\frac{kg}{m^3}$ ۱۰۵۰، ضریب انتقال حرارت بافت و خون $\frac{J}{kgc}$ ۳۷۷۰ است. همچنین شرط گرمایی به صورت اعمال یک منبع گرما با چگالی حرارت $10^7 W/m^3$ طی زمان ۱۰ ثانیه است.

فصل سوم:

مدل سازی

۳-۱ مقدمه

در این بخش ما به مدل سازی فرایند تولید حرارت نانوذرات مغناطیسی درون تومور می پردازیم، مهمترین فرض ما در طول این فصل که در تمامی بخش ها مورد بررسی قرار می گیرد توزیع دمای همگن در منبع حرارت است در این شرایط ما فرض کردیم که نانوذرات سوپر پارامغناطیس پس از تزریق به طور همگن در تومور توزیع شده اند و این توزیع همگن فقط در اثر یک تزریق انجام شده است. با الگوبرداری از مقاله یوان [۱۲] ما هندسه را به صورت دو کره هم مرکز شامل بافت توموری و سالم در نظر گرفته ایم. سرعت خون در بافت متخلخل، سرعت ترشح خون در بافت بدن است، این ترشح که مسئول رساندن اکسیژن و مواد غذایی به سلول ها و همینطور خارج کردن دی اکسید کربن پرفیوژن نامیده می شود. همانطور که قبلا ذکر شد سرعت پرفیوژن خون در این پایان نامه در محدوده 0.07 تا 2 سانتی متر بر ثانیه در نظر گرفته شده که طبق مرجع [۱۳] که فیزیولوژی یک سگ 13 کیلوگرمی را بررسی کرده و مقاله یوان نیز از همین مرجع برای انتخاب سرعت و قطر مویرگ ها استفاده برده است. در این بخش ابتدا ما مدل یوان را مدل پایان نامه انتخاب می کنیم پس از انجام مدل سازی و انجام محاسبات توافق بین نتایج مقاله مورد نظر و محاسبات این پایان نامه دیده شد، هدف از انتخاب مدل مقاله مورد نظر بررسی بیشتر این مدل و بررسی حالت هایی است که مورد بررسی قرار نگرفته است در بخش اول ما پروسیته را در محدوده گسترده تری بررسی کردیم، در بخش دوم بافت را تبدیل به یک مبدل حرارتی کردیم تا با مدل سازی یک سیستم پروس واقعی نتایج را با مقاله مذکور مقایسه کنیم لازم به ذکر است که نرم افزارهای تجاری مانند فلونت برای مدل سازی محیط متخلخل یک ترم افت فشار وارد معادله مومنتوم می نمایند فلذا عموما به این شرایط مدل سازی مجازی محیط متخلخل می گویند.

در بخش سوم به بررسی اثر عروق اصلی مشخصا سیستم ماکروسیرکولیشن خون بر روی افت دما و کانتور دما می پردازیم در این بخش مشخص می گردد در حضور برای مثال سرخرگ اصلی با قطر و سرعت مشخص چه میزان دمای متوسط تومور و دمای ماکزیمم آن نسبت به حالت نبود آن کاهش می یابد و اینکه آیا در حضور این عروق در تومور این فرایند درمانی قابل اجراست یا خیر.

در بخش چهارم توزیع دمایی سهموی را معرفی می کنیم که شباهت بیشتری به توزیع مکانی واقعی نانوذرات در تومور دارند چرا که نانوذرات به هنگام تزریق بیشتر در محل تزریق تجمع می کنند و تقریبا در لبه ها تومور اصلا وجود ندارند فلذا این توزیع حرارت در این بخش معرفی شده و مزایا این توزیع معرفی شده است.

۳-۲- صحت سنجی مدل سازی پایان نامه با مقاله یوان

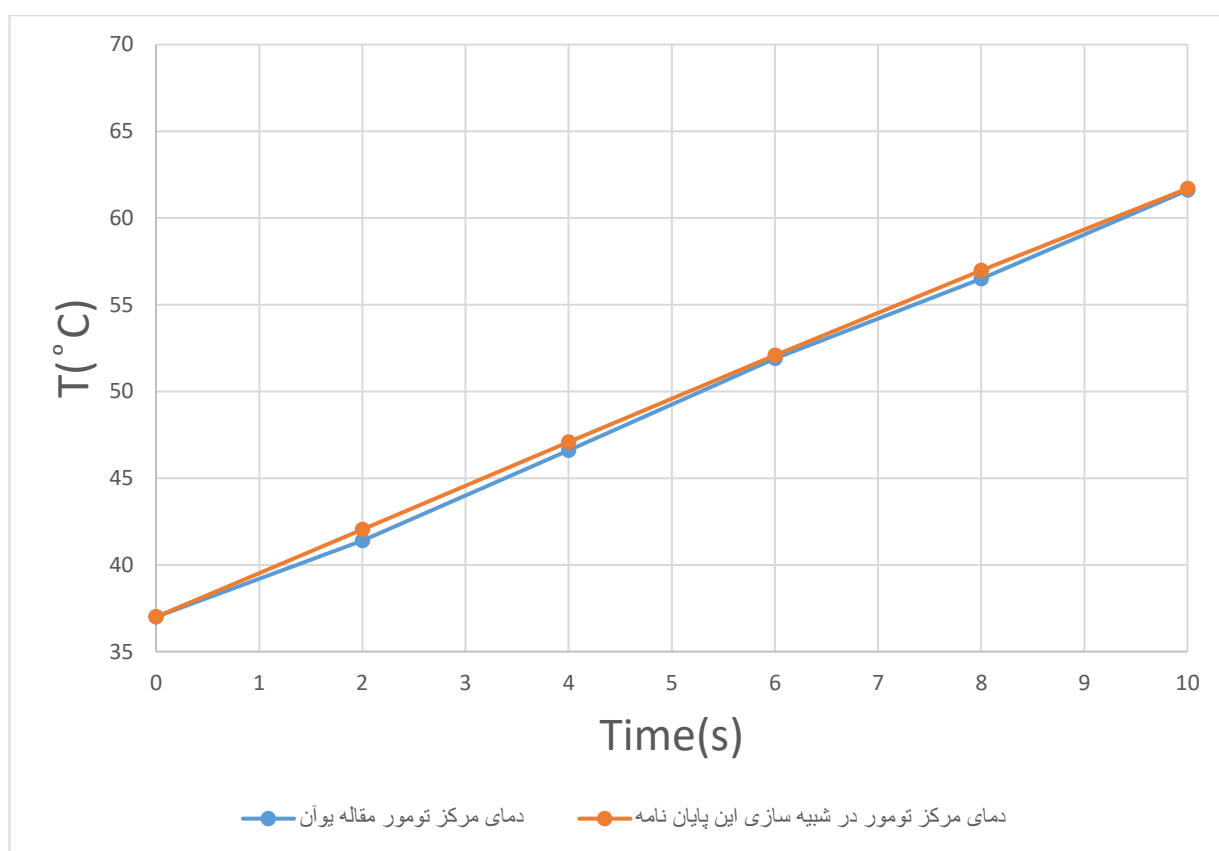
پیش از آن که بسط مدل یوان برای تحلیل‌های گسترده‌تر پردازیم، نتایج مدل سازی تحقیق حاضر را با مقاله مذکور مقایسه می‌کنیم. شرایط مدل سازی در هر دو تحقیق به شرح زیر است:

پروسیتته بافت سالم و توموری: ۰/۰۵

سرعت پرفیوزن خون: ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه

چگالی حرارت: $10^7 W/m^3$

زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه



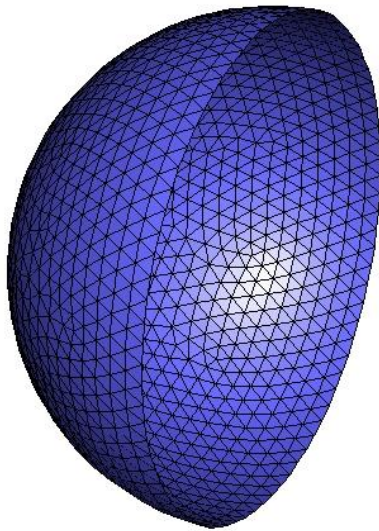
شکل ۳-۱ مقایسه دمای مرکز تومور در تحقیق حاضر و مقاله یوان

همان‌طور که در شکل ۳-۱ مشاهده می‌شود توافق بسیار مناسبی بین دمای مرکز تومور در مدل سازی ما و دمای مرکز تومور در مقاله یوان دیده می‌شود. فلذا داده‌های هر دو مدل سازی برهم منطبق می‌باشد. بنابراین صحت مدل سازی ما تایید می‌گردد

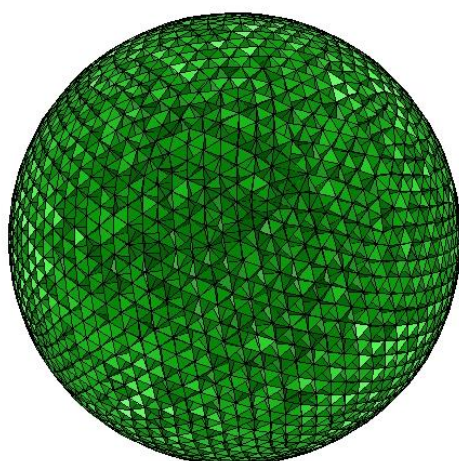
۳-۳ بررسی اثر تخلخل

یکی از پارامترهای موثر در معادله انتقال حرارت در محیط متخلخل تعادلی تخلخل یا میزان فضای خالی است، لازم به ذکر است که در بافت بیولوژیک تخلخل معرف میزان فضای بین سلولی و فضایی که خون اشغال می‌کند، در این بخش بیشترین و کمترین تاثیر تخلخل در بافت بولوژیک مورد بررسی قرار می‌گیرد.

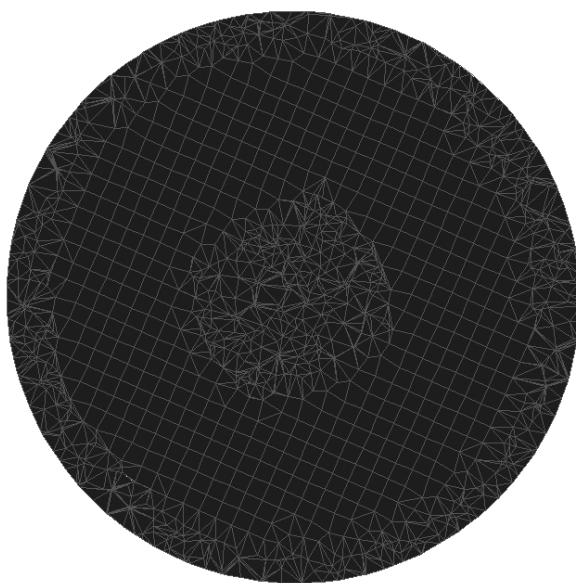
هندسۀ موردنظر متشکل از دو کره هم مرکز به قطر ۱ و ۵ سانتی متر است که تومور درون کره بزرگ‌تری یعنی بافت سالم قرار گرفته است. شکل این هندسه ورودی و خروجی آن در ذیل مشخص گردیده است. در اینجا فرض شده است پرفیوژن خون به صورت یک بعدی است.



شکل ۳-۲ ورودی خون به بافت سالم و توموری



شکل ۳-۳ مش بندی سطحی تومور



شکل ۳-۴ برش عرضی مقطع تومور نحوه مش تومور و بافت سالم

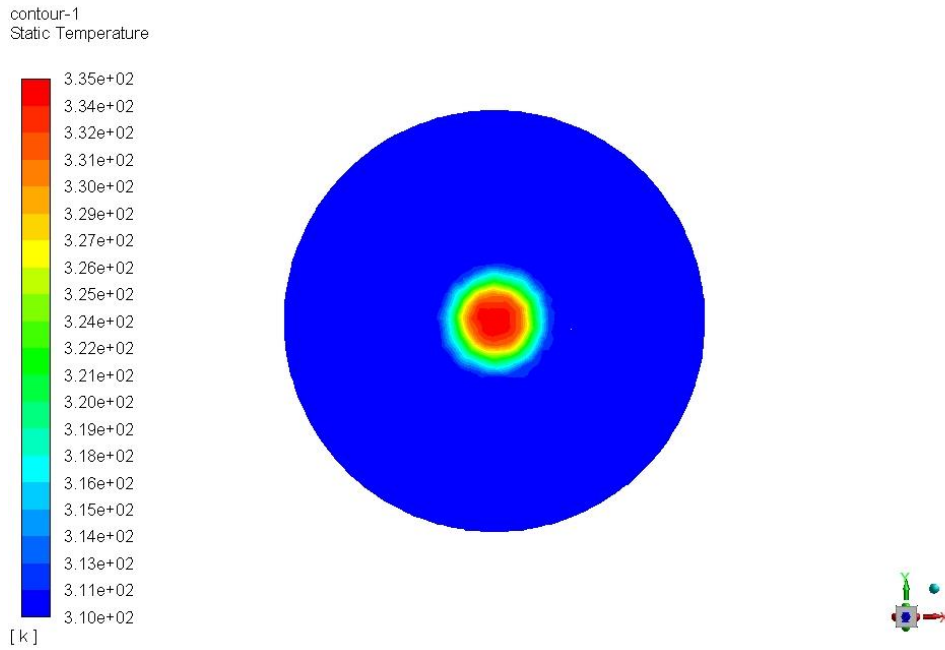
۱-۳-۳ - تخلخل ۰,۰۵

تخلخل بافت سالم و توموری: ۰/۰۵

سرعت: ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه

چگالی حرارت: $10^7 W/m^3$

زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه



شکل ۳-۵ کانتور دما روی صفحه‌ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۱-۳-۳

همانطور که شکل ۳-۵ بالا نشان می‌دهد دمای ماکزیمم در این حالت ۶۱/۸۵ درجه سلسیوس است، همچنین دمای متوسط تومور ۴۷/۲۲ درجه سلسیوس است.

۳-۲-۳- تخلخل ۰,۰۰۵

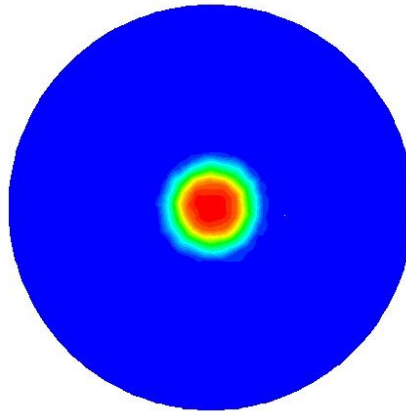
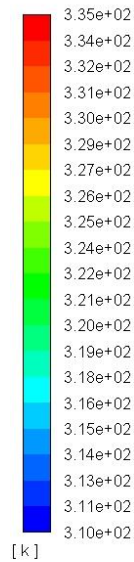
سرعت: ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه

زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه

پروسیته بافت سالم و توموری: ۰/۰۰۵

چگالی حرارت: $10^7 W/m^3$

contour-2
Static Temperature



شکل ۳-۶ کانتور دما روی صفحه ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۳-۲-۳

همانطور که شکل ۳-۶ نشان می دهد دمای ماکزیمم در این حالت ۶۴,۴۵ درجه سلسیوس است، که بیانگر افزایش دما به میزان ۲/۶ درجه سلسیوس ناشی از متراکم شدن بافت است همچنین دمای متوسط تومور ۵۰/۷۲ درجه سلسیوس است که به میزان ۵/۵ درجه سلسیوس افزایش یافته است.

۳-۳-۳- تخلخل ۰,۲

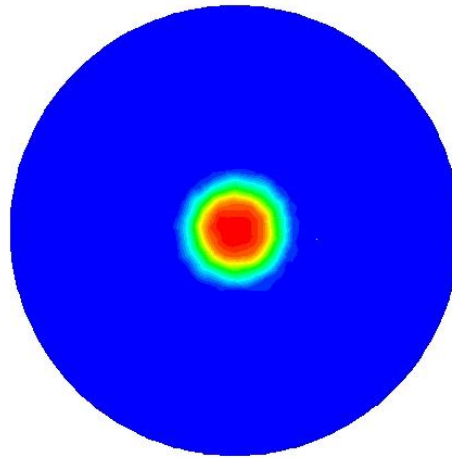
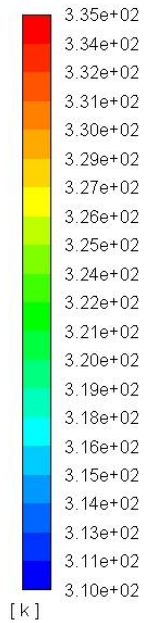
سرعت: ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه

پروسیته بافت سالم و توموری: ۰/۲

زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه

چگالی حرارت: $10^7 W/m^3$

contour-3
Total Temperature



شکل ۳-۷ کانتور دما روی صفحه ی عبوری از مرکز تومور و بافت سالم در شرایط حالت ۳-۳-۳

دمای ماکزیمم همان طور که شکل ۳-۷ نشان می دهد $52/4$ درجه سلسیوس است و دمای میانگین تومور $319/8$ کلوین یا $46/65$ سلسیوس است.

جدول ۳-۱ تغییرات دمای متوسط و بیشینه تومور با تخلخل و سرعت خون در مویرگ

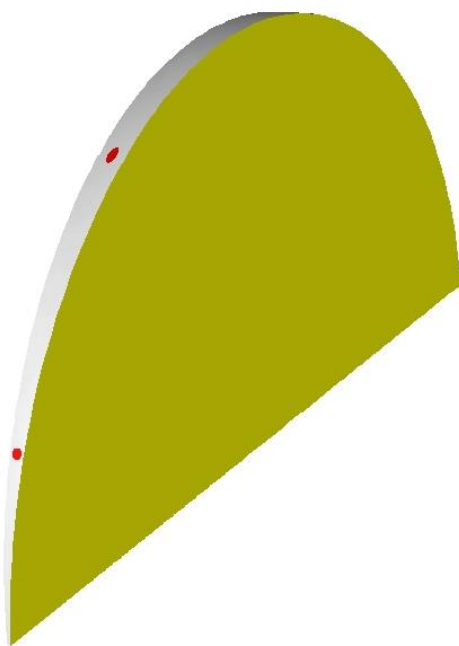
$(k)T_{\text{average@tumor}}$	$(k)T_{\text{max@tumor}}$	زمان (s)	منبع حرارت	تخلخل	سرعت $(\frac{cm}{s})$
۳۲۹/۷۶	۳۳۴/۸۸	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۰۰۵	۰/۰۷
۳۲۹/۷۱	۳۳۴/۸۸	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۰۵	۰/۰۷
۳۲۹/۱۹	۳۳۴/۸۴	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۲	۰/۰۷
۳۲۹/۷۴	۳۳۴/۸۷	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۰۰۵	۰/۴
۳۲۸/۶۸	۳۳۴/۷۸	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۰۵	۰/۴
۳۲۱/۲۴	۳۳۲/۳۳	۱۰	۱۰ ^۷	۰/۲	۰/۴

در جدول ۳-۱ مقادیر محاسبه شده به صورت خلاصه آورده شده است. همان طور که در جدول ذکر شده است در سرعت پایین در محدوده ۰/۱ سانتی متر بر ثانیه اختلاف دما ناچیز است و تاثیری در دمای حاصل شده نخواهد داشت اما با افزایش سرعت این اختلاف بیشتر دیده می شود. به طوری که در حالتی که سرعت ۰/۴ سانتی متر بر ثانیه است اختلاف دما متوسط تومور برای پروسیتة ۰/۰۵ و ۰/۲ همانطور که در سطر ۴ و ۶ دیده می شود ۸/۵ درجه سلسیوی است، با توجه به اینکه میانگین افزایش دما در این دو حالت از حالت پایه بدن (۳۱۰ درجه کلون معادل ۳۷ درجه سلسیوس) ۱۶/۵۵ درجه کلون است، پس در حدود ۵۰ درصد اختلاف دما بین دو حالت مذکور دیده می شود.

۳-۴ مقایسه بین حالت پروسیتة واقعی و مجازی

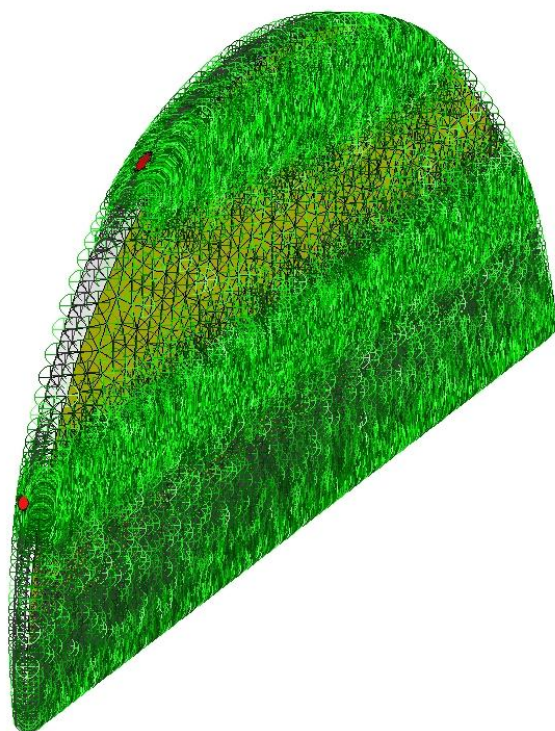
در این بخش به بررسی شرایط محیط متخلخل واقعی و مقایسه آن با شرایط قبل می پردازیم، ضرورت ارائه این بخش این گونه است بر طبق مقاله یوان و همکاران [۲۴] هنگامی که شبکه مویرگی از مقداری که در این پایان نامه مورد بررسی قرار می گیرد درشت تر می گردد (بزرگتر از ۳۰ میکرومتر) وارد فضای انتقال حرارت غیرتعدالی می گردیم، روش غیرتعدالی همان طور که در مقاله وفایی و خالد [۱۰] ذکر گردیده است بزرگترین ضعف را در بخش محاسبه ضریب انتقال حرارت بین خون و بافت و سطح انتقال حرارت بین دسته مویرگها و بافت احساس می کند.

این مهم را می توان با معرفی مدلی با در نظر گرفتن بافت به صورت متخلخل واقعی برطرف کرد منظور از تخلخل واقعی در اینجا در نظر گرفتن دسته لوله های خون درون بافت است به طوری که سیستم در حقیقت مانند یک مبدل حرارتی پوسته لوله مدل می گردد، در این حالت بافت مانند پوسته و لوله ها همان مویرگهای خونی هستند.



شکل ۳-۸ نمای سه بعدی قطاعی از کره تومور و بافت سالم

نکته دیگری که در این بخش باید به آن بپردازیم مفروضات اعمالی بر روی مدل ماست همان طور که در شکل زیر مشخص است ما یک قطاع از کره‌های هم مرکز بخش قبل را به صورت بافت سالم و توموری در نظر گرفتیم چراکه به دلیل حجم بالای سلول‌های محاسبات ما مجبور به استفاده از شرط تقارن محوری در حل شدیم. همچنین مش بندی ما شامل شبکه چهاروجهی با مقطع مثلث متساوی الساقین است که به کمک نرم افزار انسیس مشینگ انجام گرفته است. تعداد مش در حالت دیواره صلب و دیواره متخلخل ۳۲۲۸۳۴۹ و ۲۰۹۹۵۹۲ است.



شکل ۳-۹ نمای سه بعدی از شبکه مش بندی قطاع از کره تومور و بافت سالم

به علت حجم سلول‌های ایجاد شده در این حالت تنها بافت توموری مدل گردیده است فلذا تمامی این قطاع به جز مویرگ مشخص در شکل بالا شامل منبع حرارت است. همچنین قطر مویرگ در هر دو حالت صلب و متخلخل ۵۰ میکرومتر است. این قطر متناظر با حالت ۴ مقاله یوان و همکاران است، در این مقاله اشاره شده است که به علت بزرگی این مویرگ که درحقیقت یک سرخرگچه است در حضور شبکه‌ای با قطر متوسط این مویرگ، مدل سازی انتقال حرارت به روش غیرتعادلی مناسب‌تر و دقیق‌تر است اما همانطور که اشاره شد مشکل بدست آوردن سطح انتقال حرارت بین این شبکه مویرگی و بافت و ضریب انتقال حرارت جابجایی بین آن و بافت است فلذا اگر مدل سازی ما در این بخش جواب قابل قبولی داشته باشد ما بر این مشکل با در نظرگرفتن شرایط زیر فائق آمده‌ایم.

۱- جریان پیوسته

طبق مرجع جریان خون درون سرخرگچه‌ها و سیاهرگچه‌ها را می‌توان پیوسته در نظر گرفت البته در مشاهدات تجربی اثرات ناپیوستگی جریان با کوچک‌تر شدن این عروق و بسته به مکان قرارگیری آن مشاهده می‌شود، ما در این بخش جریان را پیوسته و همانند فرضیاتی که ابتدا فصل ذکر شد، خون را سیال نیوتونی در نظر گرفتیم.

۲-دسته لوله‌های مستقیم

فرض چالش برانگیز ما مستقیم در نظر گرفتن این لوله هاست، طبق مرجع مویرگ ۵۰ میکرومتر سگ ۱۳ کیلوگرمی در حدود ۵ میلی متر طول دارد اما طول قطاع ما ۱۰ میلی متر است همچنین واضح است که مویرگ‌ها شکل کاملاً صاف و مستقیم ندارند.

حجم مویرگ به نسبت حجم بافت ۰/۰۵ است در اینجا دمای مرکز تومور در حالت غیر تعادلی بر طبق مقاله مذکور و دمای متوسط تومور بر طبق صحت سنجی ما از مقاله مورد نظر با مدل سازی محیط متخلخل واقعی ما مقایسه می‌گردد. شرایط منبع گرما، زمان گرمایش همانند مقاله به ترتیب 10^7 وات بر متر مکعب و ۱۰ ثانیه انتخاب شده است.

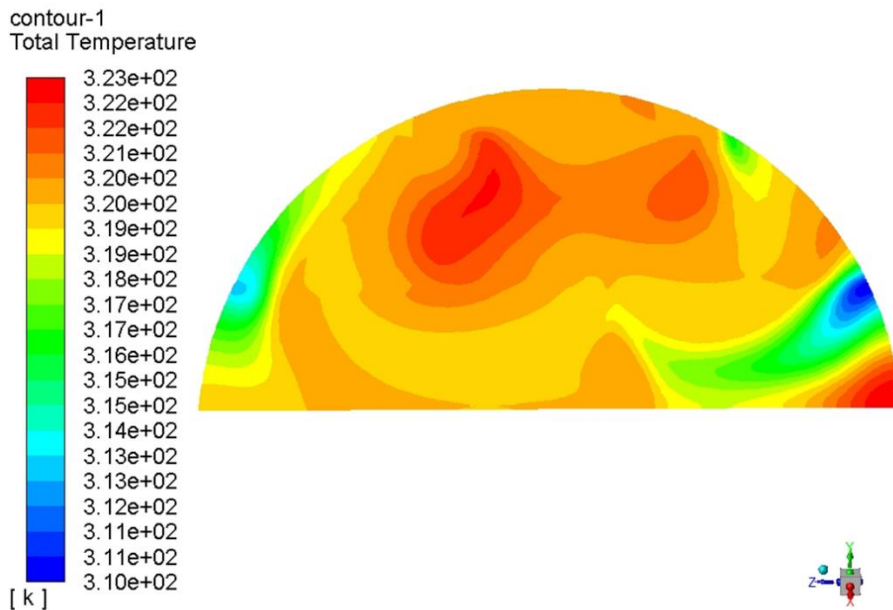
۳-۴-۱- دیواره رگ متخلخل (حالت واقعی)

در این حالت شرایط گرمایش به صورت زیر است

حالت ۳: سرعت: ۲ سانتی متر بر ثانیه تخلخل بافت توموری: ۰/۰۵

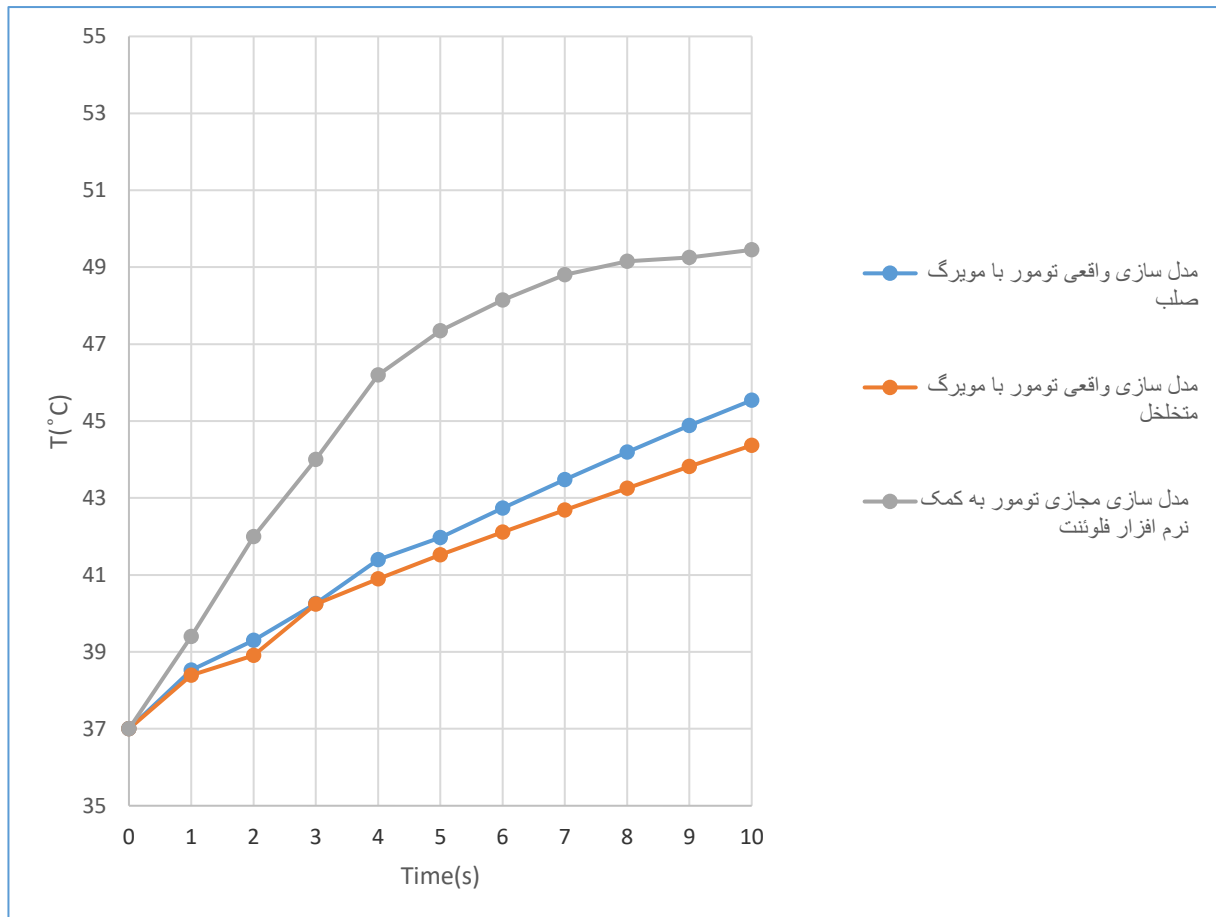
زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه چگالی حرارت: $10^7 W/m^3$

نمونه کانتور دما از حالت صلب در ذیل آورده شده است



شکل ۳-۱۰- کانتور دمای دو بعدی بر روی صفحه با بردار نرمال محور z برای حالت رگ با دیواره ی متخلخل

در شکل ذیل شرایط بافت با پروسیتته واقعی در دو حالت دیواره مویرگ صلب و دیواره مویرگ متخلخل و پروسیتته مجازی (روش محاسبه مقاله یوآن یا هر نرم افزار تجاری مانند فلونت) مقایسه گردیده است. لازم به ذکر است که گام زمانی در حل هر دو حالت ۰/۱ ثانیه بوده و ۱۰۰ گام زمانی برای طول زمان ۱۰ ثانیه بدست آمده است.



شکل ۳-۱۱ رشد دما با زمان برای حالت دیواره متخلخل

همانطور که در شکل ۳-۱۱ مشاهده می شود توافقی بین داده های مدل سازی واقعی و مجازی دیده نمی شود در حقیقت به نظر می رسد ارایه یه مدل جایگزین در فاز غیر تعادلی با در نظر گرفتن فرض های ذکر شده به جای مدل محیط متخلخل نرم افزار فلونت یا نرم افزارهای محاسباتی دیگر به سهولت قابل دسترسی نمی باشد.

۳-۵ بررسی حضور عروق اصلی در تومور

در این بخش ما انتقال حرارت در بافت سالم و توموری را در حضور عروق اصلی بررسی می‌کنیم، هدف از این مطالعه، بررسی اثر خنک سازی عروق اصلی است، در حقیقت تاکنون ما به مطالعه سیستم میکروسیرکولیشن خون و ارتباط آن با بافت بیولوژیکی توموری و سالم در حضور منبع گرما که ناشی از نانوذرات هستند پرداختیم اما در این قسمت سیستم ماکروسیرکولیشن خون و تبادل حرارت آن با موارد ذکر شده مورد بررسی قرار می‌گیرد. لازم به ذکر است باتوجه به مقاله هورنگ و همکاران قطر و سرعت عروق نقش اصلی تبادل حرارت را دارا هستند و نوع پروفیل سرعت اعم از ضربانی، سهموی و یکنواخت تاثیری بر کانتور دما ندارند و ما بر همین اساس جریان را ساده (پوازی) در نظر گرفتیم همچنین در تمامی حالات عروق از مرکز تومور عبور کرده است.

مشخصات این عروق همانند سیستم میکروسیرکولیشن (مویرگی) از مشخصات فیزیولوژیک سگ ۱۳ کیلوگرمی از مرجع [۱۳] استفاده گردیده است. جدول این مشخصات این عروق به صورت زیر است. همچنین پروسیته تمامی تومورهای این بخش ۰,۰۵ است.

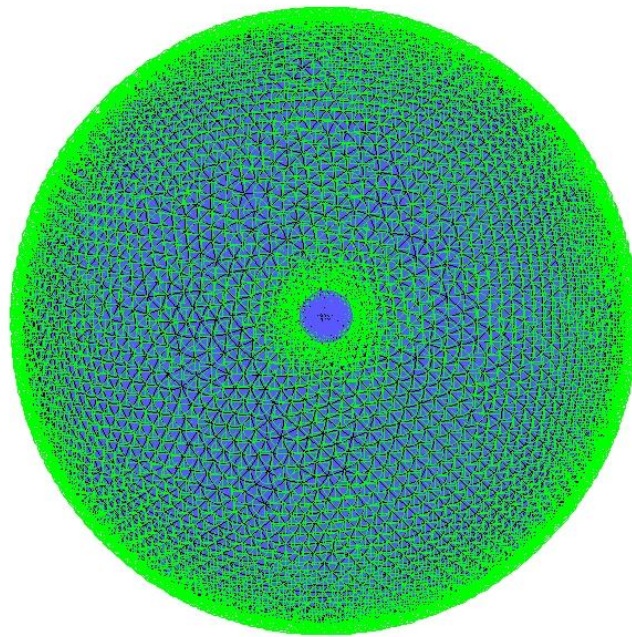
جدول ۳-۲ - مشخصات فیزیولوژیک عروق سگ ۱۳ کیلوگرمی

نام رگ	قطر رگ (mm)	سرعت خون (ml/s)
سرخرگ اصلی	۳	۱۳۰
سرخرگ فرعی	۱	۸۰
سرخرگ ترمینال	۰/۶	۸۰
سرخرگ اصلی	۶	۳۶
سرخرگ فرعی	۴/۲	۱۵

۳-۵-۱ سرخرگ اصلی

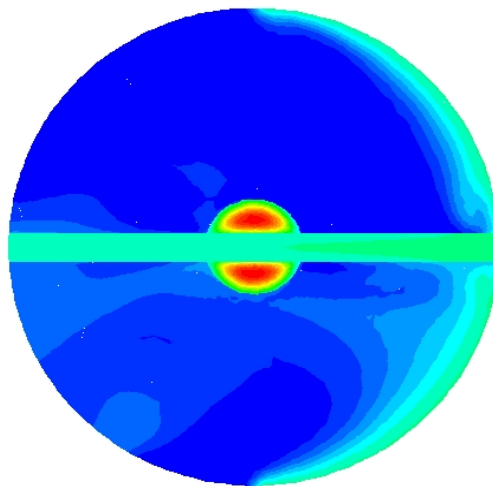
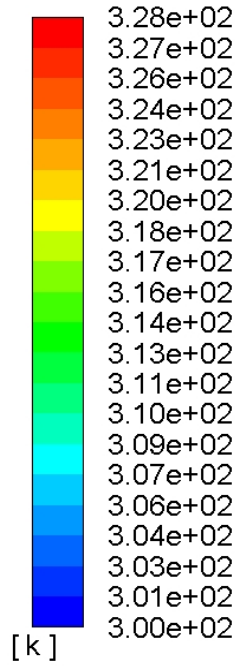
مشخصات مدل سازی:

- ۱- سرخرگ به قطر ۳ میلی متر، سرعت خون ۱۳۰ میلی لیتر بر ثانیه
- ۲- بافت با سرعت پرفیوژن خون ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه
- ۳- منبع حرارت به میزان 10^7 وات بر متر مکعب، زمان حرارت دهی ۱۰ ثانیه



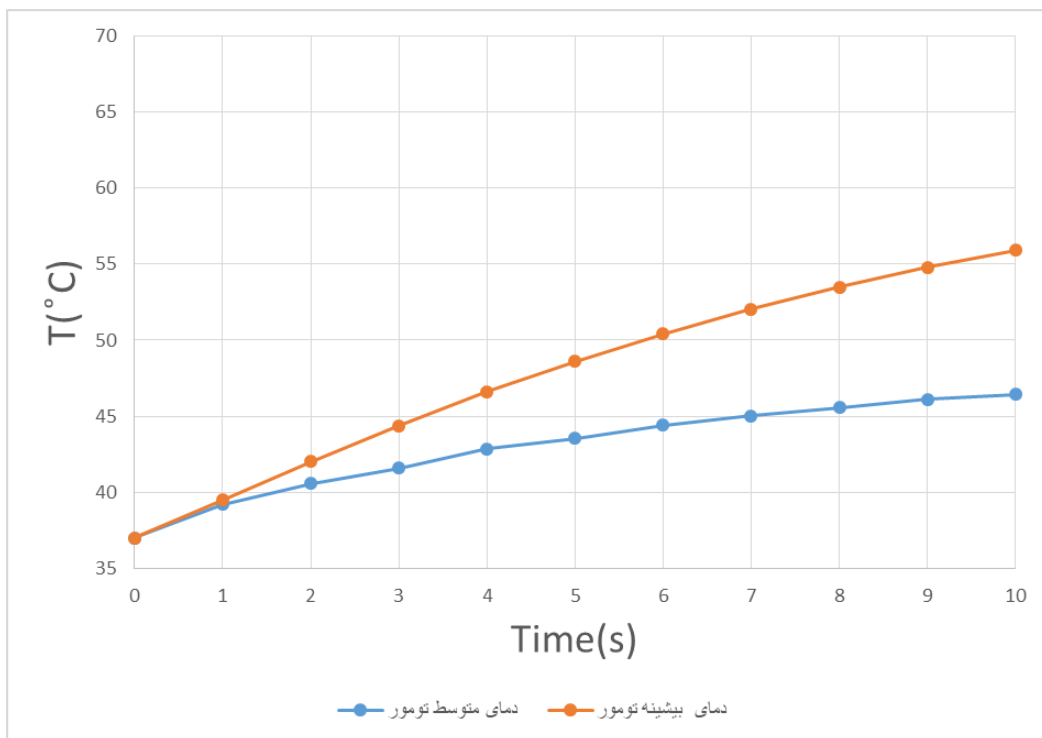
شکل ۳-۱۲ شبکه مش بندی بافت سالم، تومور و سرخرگ عبوری از مرکز آن‌ها

contour-1
Static Temperature



شکل ۳-۱۳ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ اصلی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-

۱-۵



شکل ۳-۱۴ مقایسه رشد دمای متوسط تومور شامل سرخرگ اصلی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۱

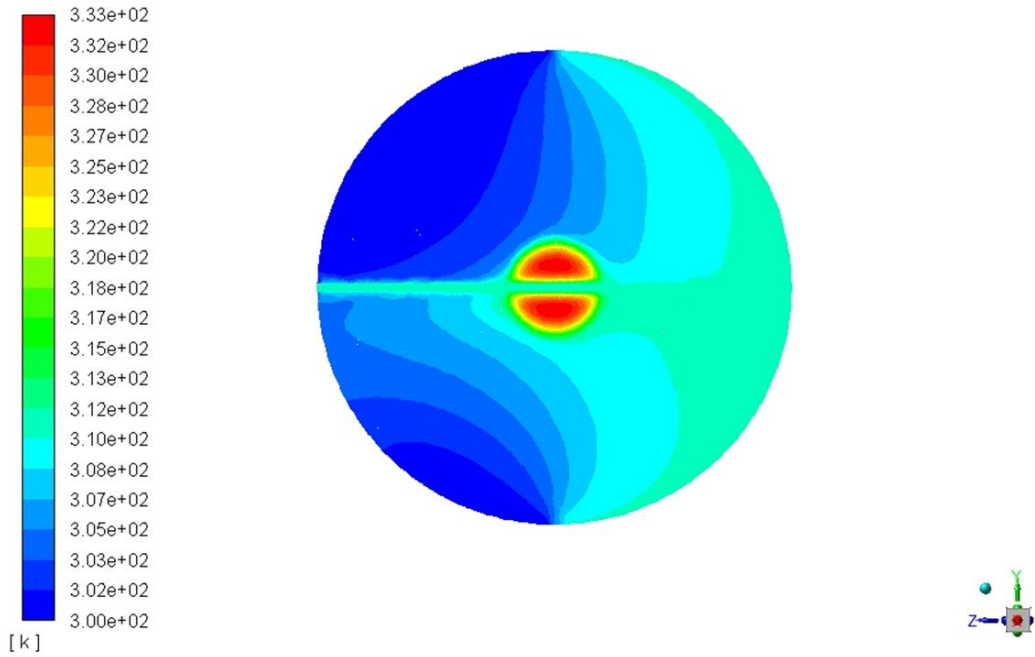
همان طور که در شکل ۳-۱۴ دیده می شود پیش از ثانیه ۱ گرادیان دما در تومور مشاهده نمی گردد، اما با گذشت زمان افزایش می یابد و در نهایت به مقدار ۹/۴۹ سلسیوس می رسد.

۳-۵-۲ سرخرگ فرعی

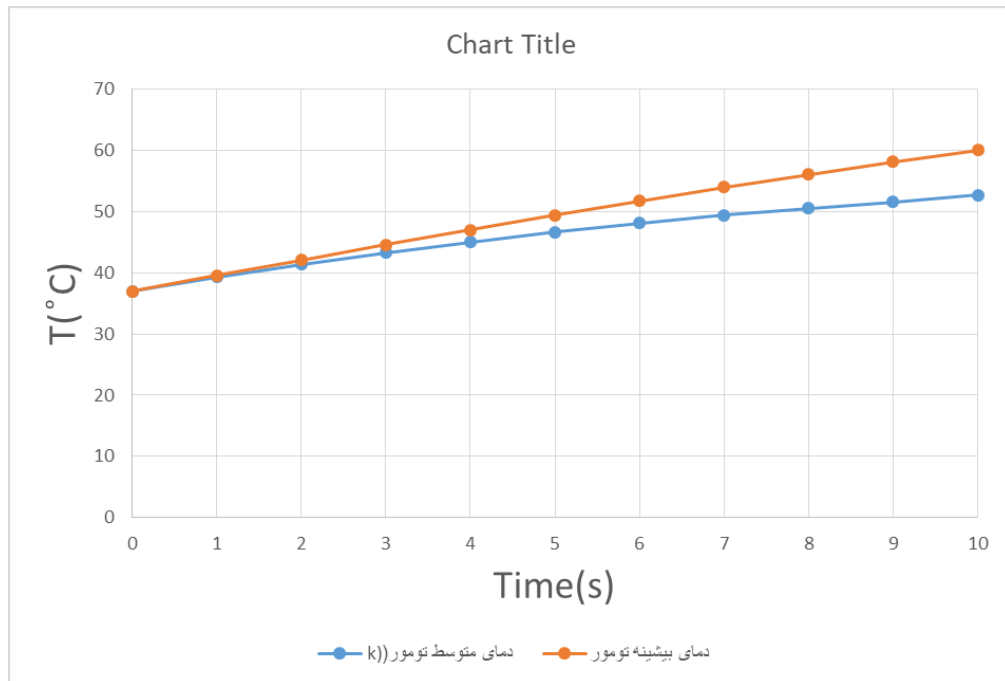
مشخصات مدل سازی:

- ۱- سرخرگ به قطر ۱ میلی متر، سرعت خون ۸۰ میلی لیتر بر ثانیه
- ۲- بافت با سرعت پرفیوژن خون ۰/۰۷ سانتی متر بر ثانیه
- ۳- منبع حرارت به میزان 10^7 وات بر متر مکعب، زمان حرارت دهی ۱۰ ثانیه

contour-1
Static Temperature



شکل ۳-۱۵ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ فرعی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۲-۵



شکل ۳-۱۶ مقایسه رشد دمای متوسط تومور شامل سرخرگ فرعی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۲-۵-۳

مطابق شکل ۳-۱۶ قبل از ثانیه ۱ گرادیان دمای در تومور مشاهده نمی‌گردد و میزان آن تا ثانیه ۲ ناچیز است. ضمناً میزان گرادیان دما در نهایت به مقدار $7/39$ سلسیوس می‌رسد.

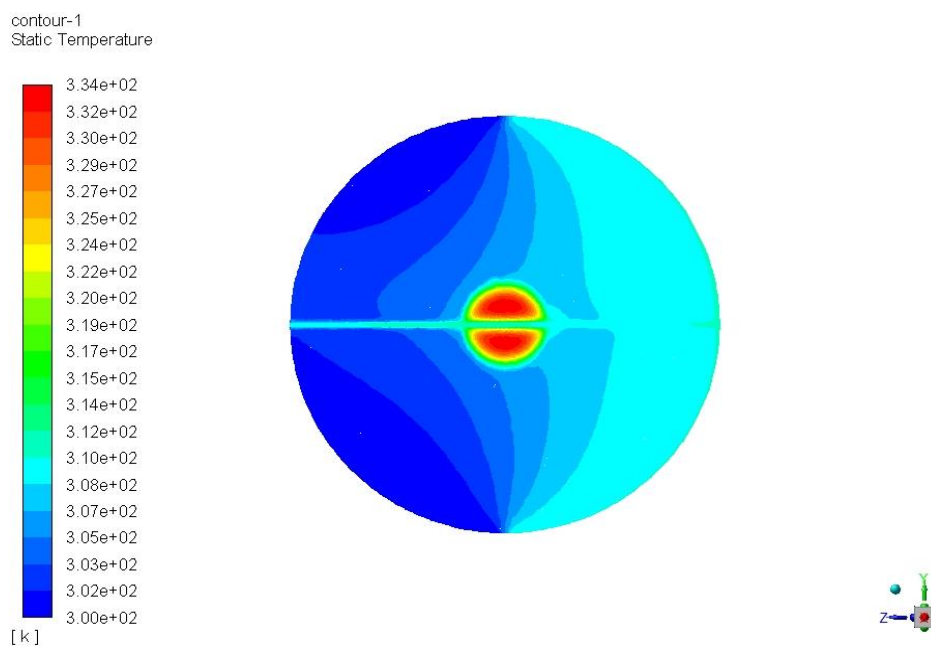
۳-۵-۳ سرخرگ ترمینال

مشخصات مدل سازی:

۱- سرخرگ به قطر $0/6$ میلی متر، سرعت خون 80 میلی لیتر بر ثانیه

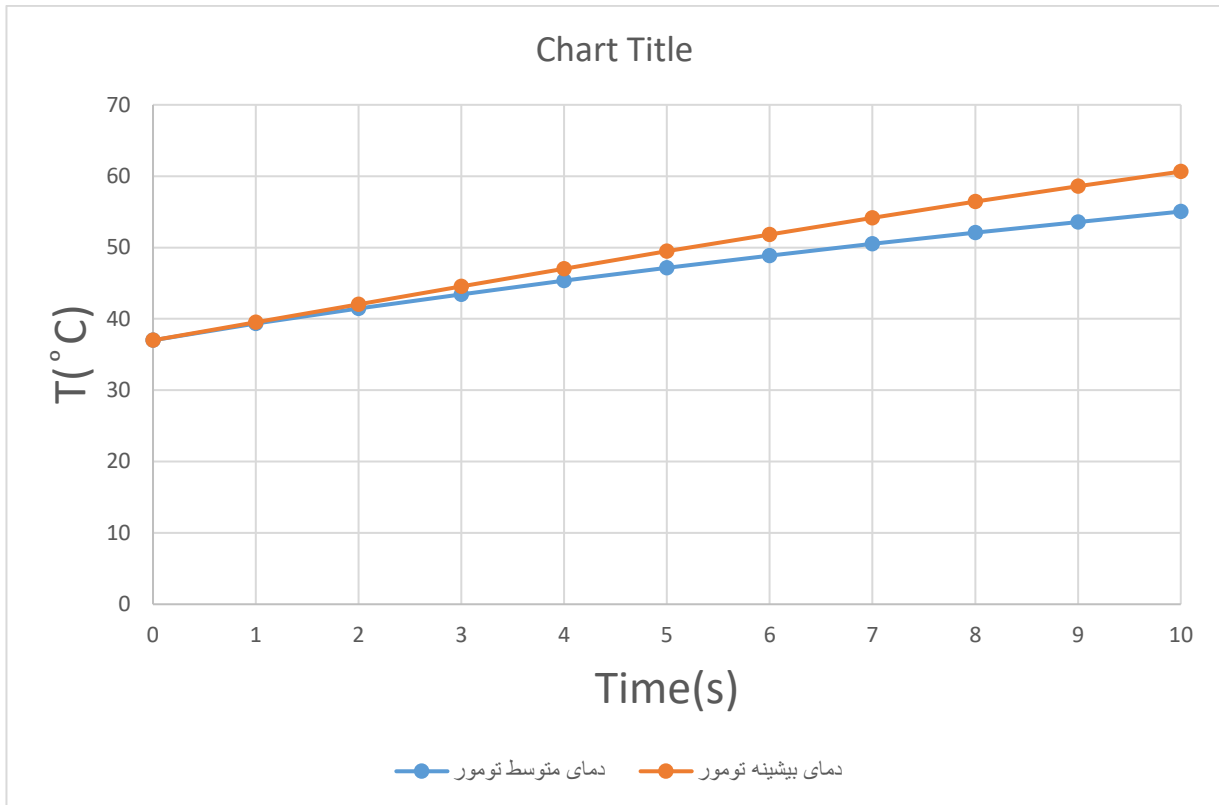
۲- بافت با سرعت پرفیوژن خون $0/07$ سانتی متر بر ثانیه

۳- منبع حرارت به میزان 10^7 وات بر متر مکعب، زمان حرارت دهی 10 ثانیه



شکل ۳-۱۷ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سرخرگ ترمینال در شرایط مرزی و حرارتی حالت

۳-۵-۳



شکل ۳-۱۸ مقایسه رشد دمای متوسط تومور و دمای پیشینه شامل سرخرگ ترمینال با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۳

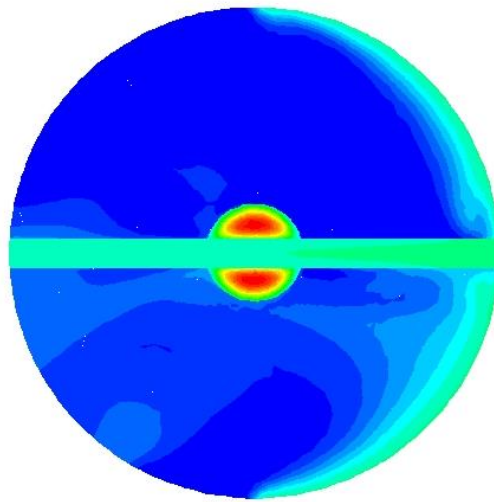
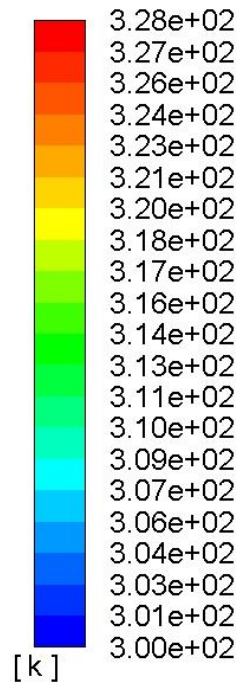
مطابق شکل ۳-۱۸ از ثانیه ۲ به بعد تفاوت دما در سطح و مرکز تومور دیده می‌شود. ضمناً میزان گرادیان دما در نهایت به مقدار $5/6$ سلسیوس می‌رسد. با دقت در نمودارهای مربوط به سرخرگ‌ها مشخص می‌گردد که اگرچه با کوچک‌تر شدن عروق دمای پیشینه تومور افزایش می‌یابد اما میزان گرادیان دما در حجم تومور کاهش می‌یابد.

۳-۵-۴ سیاهرگ اصلی

مشخصات مدل سازی:

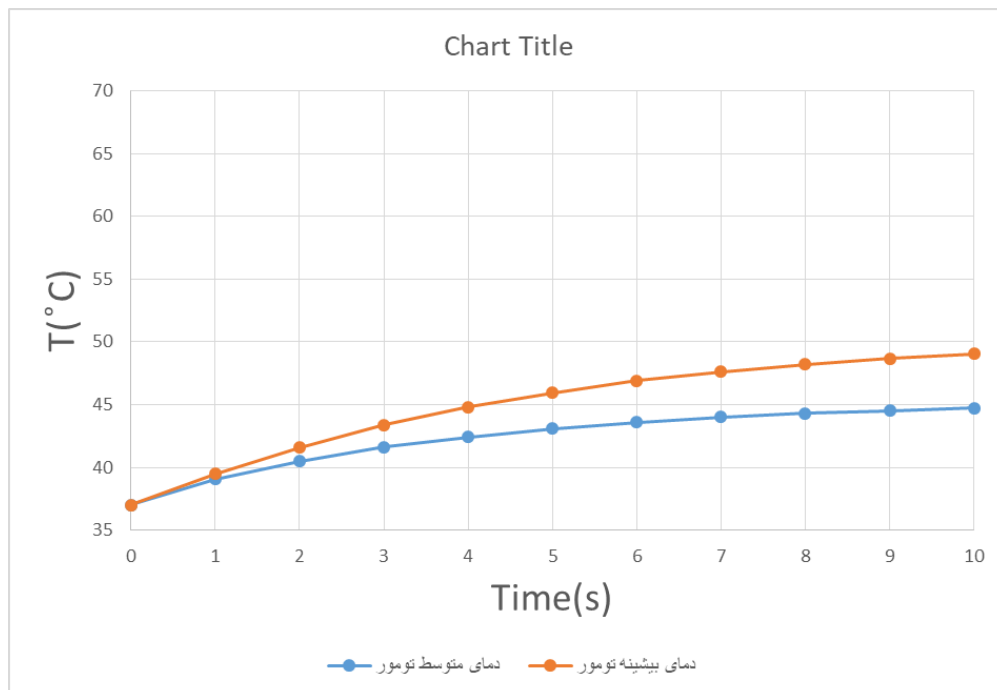
- ۱- سرخرگ به قطر ۶ میلی متر، سرعت خون ۳۶ میلی لیتر بر ثانیه
- ۲- بافت با سرعت پرفیوژن خون 0.07 سانتی متر بر ثانیه
- ۳- منبع حرارت به میزان $10^7 W/m^3$ ، زمان حرارت دهی ۱۰ ثانیه

contour-1
Static Temperature



شکل ۳-۱۹ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سیاهرگ اصلی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-

۴-۵



شکل ۳-۲۰ مقایسه رشد دمای متوسط تومور و دمای بیشینه شامل سیاهرگ اصلی با زمان در شرایط

مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۴

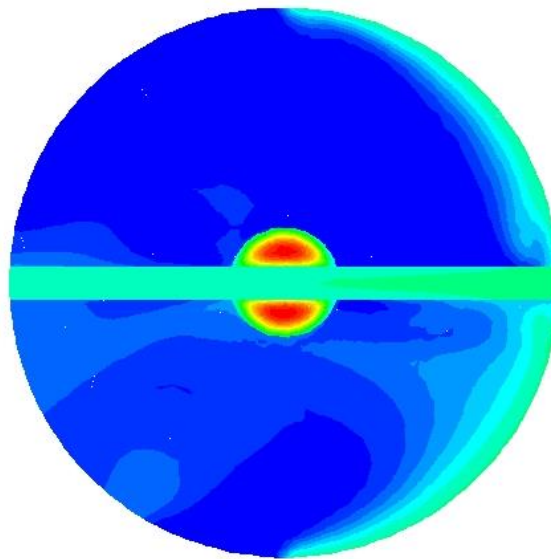
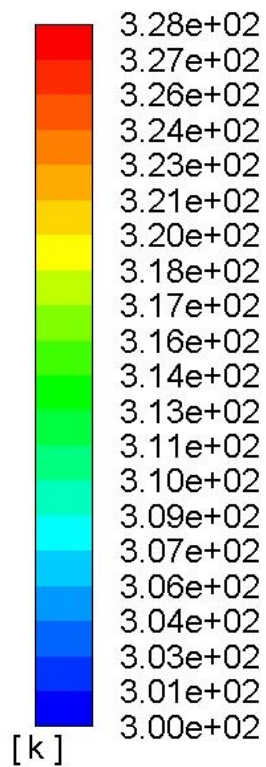
همانطور که در شکل ۳-۲۰ دیده می‌شود پیش از ثانیه ۱ گرادیان دما در تومور مشاهده نمی‌گردد، اما با گذشت زمان افزایش می‌یابد و در نهایت به مقدار $4/3$ سلسیوس می‌رسد.

۳-۵-۵ سیاهرگ فرعی

مشخصات مدل سازی:

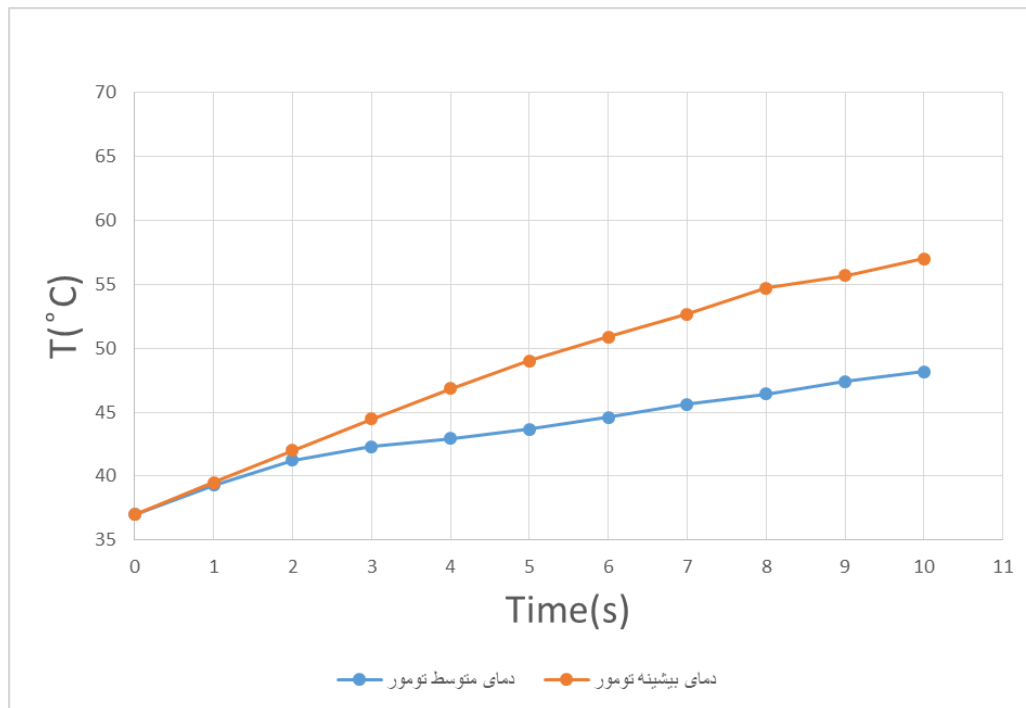
۱. سرخرگ به قطر $2/4$ میلی متر، سرعت خون 15 میلی لیتر بر ثانیه
۲. بافت با سرعت پرفیوژن خون $0/07$ سانتی متر بر ثانیه
۳. منبع حرارت به میزان 10^7 وات بر متر مکعب، زمان حرارت دهی 10 ثانیه

contour-1
Static Temperature



شکل ۳-۲۱ کانتور دمای دو بعدی بافت سالم، تومور و سیاهرگ فرعی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-

۵-۵



شکل ۳-۲۲ مقایسه رشد دمای متوسط تومور شامل سیاهرگ فرعی با زمان در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۵

همانطور که در شکل ۳-۲۲ دیده می‌شود پیش از ثانیه ۱ گرادیان دما در تومور مشاهده نمی‌گردد، اما تا ثانیه ۲ نیز این میزان ناچیز است در حقیقت ما رفتاری مشابه از رشد دما در سرخرگ فرعی را در اینجا نیز مشاهده می‌کنیم. همچنین گرادیان دما در نهایت به مقدار $8/81$ درجه سلسیوس می‌رسد.

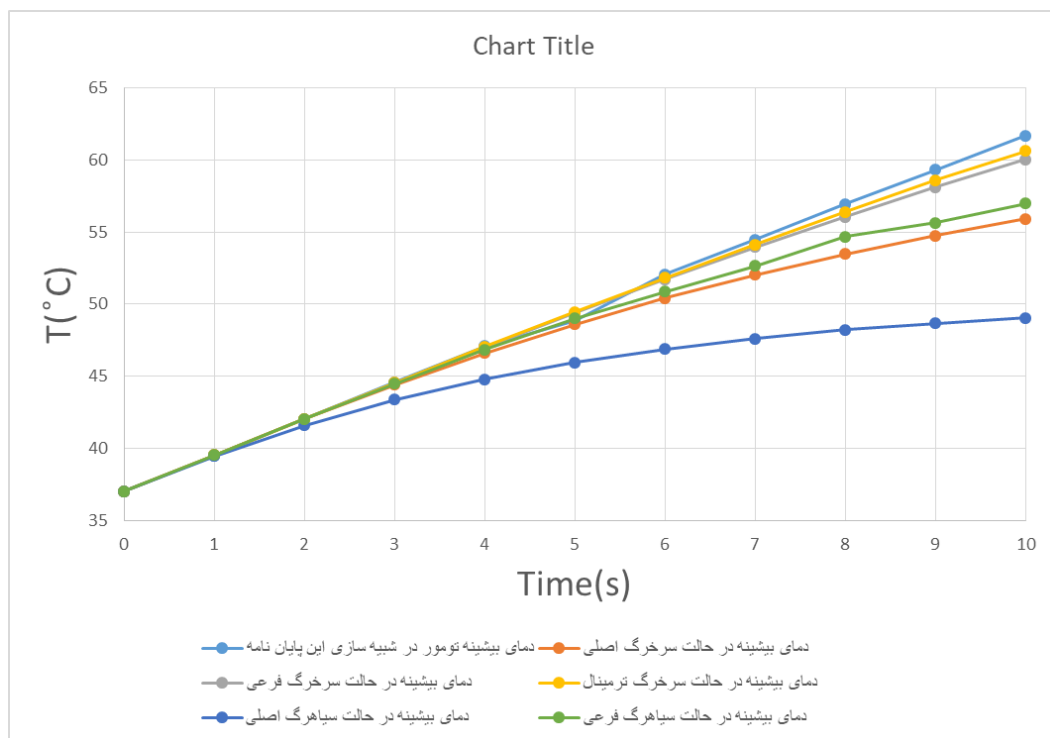
۳-۵-۶ مقایسه بین حالت دمای بیشینه تومورها شامل رگ‌های موثر و عدم حضور آنها

لازم به ذکر است تمامی شرایط مدل سازی شامل منبع حرارت و زمان حرارت دهی و پروسته بافت توموری در تمامی شرایط یکسان می‌باشد. بطوریکه:

۱- تخلخل بافت توموری $0/05$

۲- سرعت پرفیوژن خون $0/07$ سانتی متر بر ثانیه

۳- منبع حرارت به میزان $10^7 W/m^3$ ، زمان حرارت دهی ۱۰ ثانیه



شکل ۳-۲۳ مقایسه بین حالت دمای بیشینه تومورها شامل رگ‌های موثر و عدم حضور آن‌ها در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۵-۶

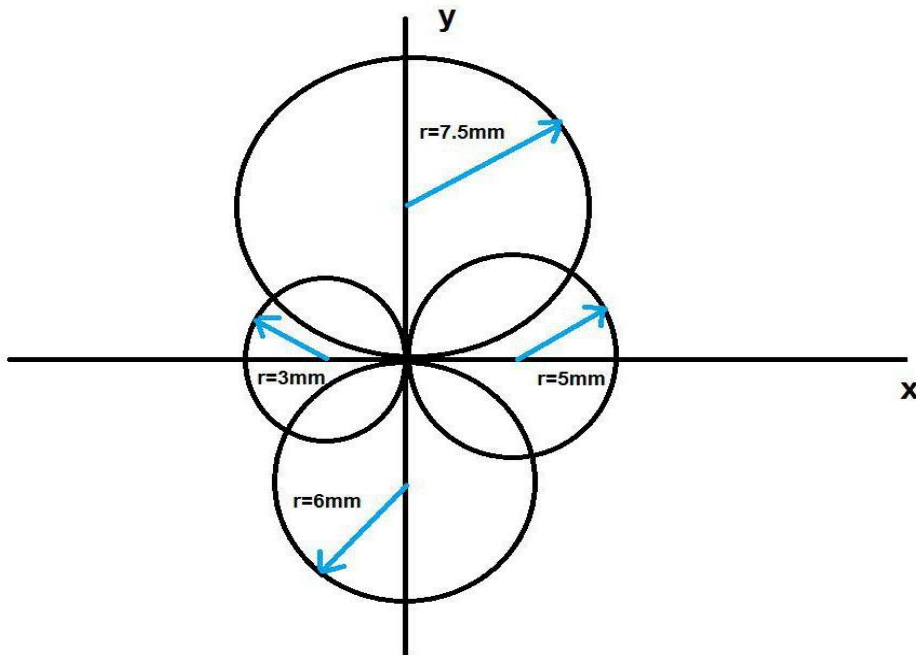
همانطور که در شکل ۳-۲۳ دیده می‌شود موثرترین رگ در فرایند کاهش دمای تومور، سیاهرگ اصلی است. ضمناً سرخرگ ترمینال و سرخرگ فرعی اثری ناچیز دارند.

۳-۶ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی و انتخاب منبع حرارت مناسب

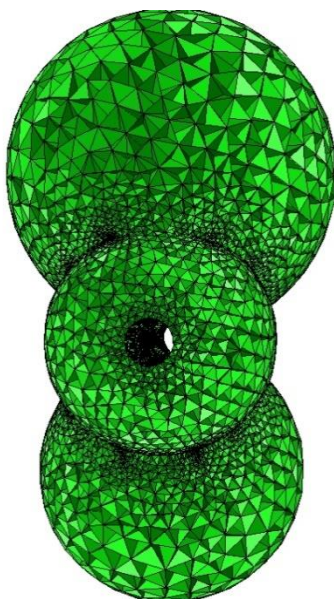
در تومورهایی با اشکال غیرمتجانس که تقریباً در فاز کلینیکی عموم تومورها بدین گونه هستند باید تعداد تزریق‌ها افزایش یابد، این افزایش تعداد تزریق در نواحی که در همسایگی یکدیگر هستند باعث افزایش و جمع میدان‌های حرارتی می‌شوند، فاصله تزریق‌ها باید به گونه‌ای مورد مطالعه قرار بگیرند که باعث سوختگی در بافت سالم و افزایش دمای غیر کنترل شده در بافت توموری نشود، همچنین تاثیر سرخرگ اصلی در این بخش بر روی این هندسه نسبتاً پیچیده مورد مطالعه قرار گرفته است.

در این بخش به بررسی توموری، شامل ۴ کره می‌پردازیم که در مجموع شکلی نامتجانس را ارائه می‌دهند. هر کره حاوی منبع حرارت با توزیع یکنواخت حرارت است در این قسمت برهم‌کنش این میدان‌های حرارتی مورد مطالعه قرار می‌گیرد چراکه هر منبع حرارت نشان دهنده یک بار تزریق نانوذرات در هر بخش (کره) این تومور است.

اهمیت این موضوع از این جهت مورد مطالعه قرار می‌گیرد منبع حرارت کافی را برای هر بخش مشخص می‌کنیم تا دچار سوختگی به خصوص در بافت سالم نشود، به خاطر داریم محدوده دمایی هایپرترمیا ۴۳ درجه سلسیوس بود و هرگونه افزایش دما موجب سوختگی در بافت سالم مجاور به خصوص در دمای بالای ۵۰ درجه سلسیوس می‌گردد. شکل دو بعدی هندسه موردنظر و نمای سه بعدی شبکه مش بندی در تصاویر ذیل مشخص گردیده است.



شکل ۳-۲۴ نمای دوبعدی مختصات هندسی ۴ کره مفروض



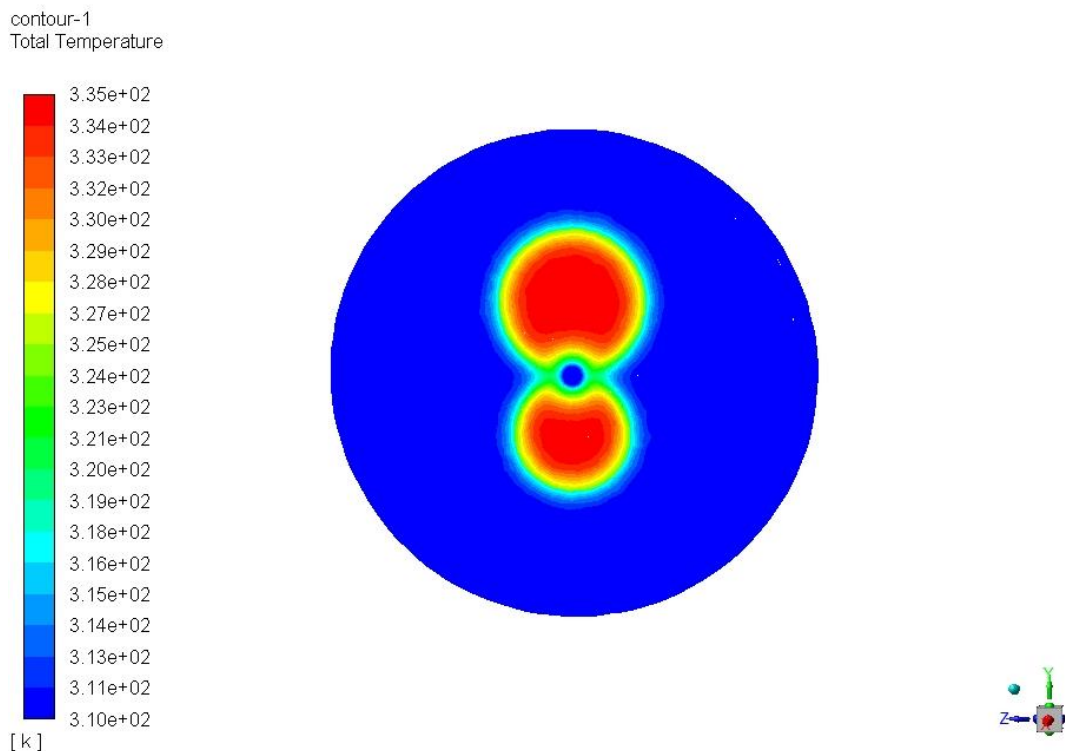
شکل ۳-۲۵ نمای سه بعدی شبکه مش بندی ۴ کره مفروض

همان‌طور که در شکل ۳-۲۵ دیده می‌شود تومور شامل رگی است که از مبدا مختصات و از مرکز کره‌ای که در تصویر دیده می‌شود عبور می‌کند، این رگ سرخرگ فرعی ذکر شده در حالت ۲ بخش قبل است که دارای سرعت خون ۸۰ میلی‌متر بر ثانیه و قطر ۱ میلی‌متر می‌باشد.

۳-۶-۱ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی با توزیع همگن حرارت

۳-۶-۱-۱ شرایط مدل سازی

سرعت پرفیوژن خون: ۰/۰۷ سانتی‌متر بر ثانیه
 تخلخل بافت سالم و توموری: ۰/۰۵
 زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه
 چگالی حرارت: 10^7 وات بر متر مکعب



شکل ۳-۲۶ کانتور دمای دوبعدی در شرایط مرزی و حرارتی حالت ۳-۶-۱-۱

جدول ۳-۳ متوسط دمای تومور و ماکزیمم دمای تومور حالت ۳-۵-۱ تا ۳-۵-۵

چگالی حرارت	زمان	متوسط دمای تومور ($^{\circ}\text{C}$)	ماکزیمم دمای تومور ($^{\circ}\text{C}$)
۱۰.۷	۱۰	۵۶/۷۵	۶۵/۲۵
۵×۱۰.۶	۲۰	۵۴/۶۶	۶۲/۰۳
۱۰.۶	۱۰۰	۴۸/۱۶	۵۵/۷۶
۵×۱۰.۵	۲۰۰	۴۴/۸۵	۵۰/۱۹
۱۰.۵	۱۰۰۰	۳۹/۲۷	۴۰/۷۲

در جدول ۳-۳ متوسط دمای تومور با هندسه نامتجانس و همین طور ماکزیمم دمای تومور مذکور در شرایط حرارتی متفاوت اما با مقدار انرژی یکسان نشان داده شده است.

همان طور که جدول نشان می‌دهد در محدوده‌ی چگالی انرژی ۱/۰ وات بر سانتی متر مکعب یا 10^5 \times ۵ وات بر متر مکعب دماهای اندازه گیری شده در محدوده هایپرترمیا قرار دارد. در چگالی‌های انرژی بزرگتر به بافت‌های مجاور صدمه قابل توجه وارد می‌شود، همچنین زمان درمان عملی نیز پارامتری با اهمیت است به طوریکه چگالی انرژی پایین‌تر زمان بیشتری را برای درمان ممکن می‌سازد.

۳-۶-۲ بررسی اثر هندسه نامتجانس شامل سرخرگ فرعی با توزیع سهموی حرارت

در این بخش منبع حرارت با توزیع سهموی درجه ۲، جایگزین منبع حرارت یکنواخت شد در این حالت در حقیقت فرض شده که نانوذرات به صورت سهموی در تومور نشر پیدا کردند. به طوری که حرارت در مرکز هر ۴ کره در حالت بیشینه قرار دارد و در سطوح به صفر می‌رسد.

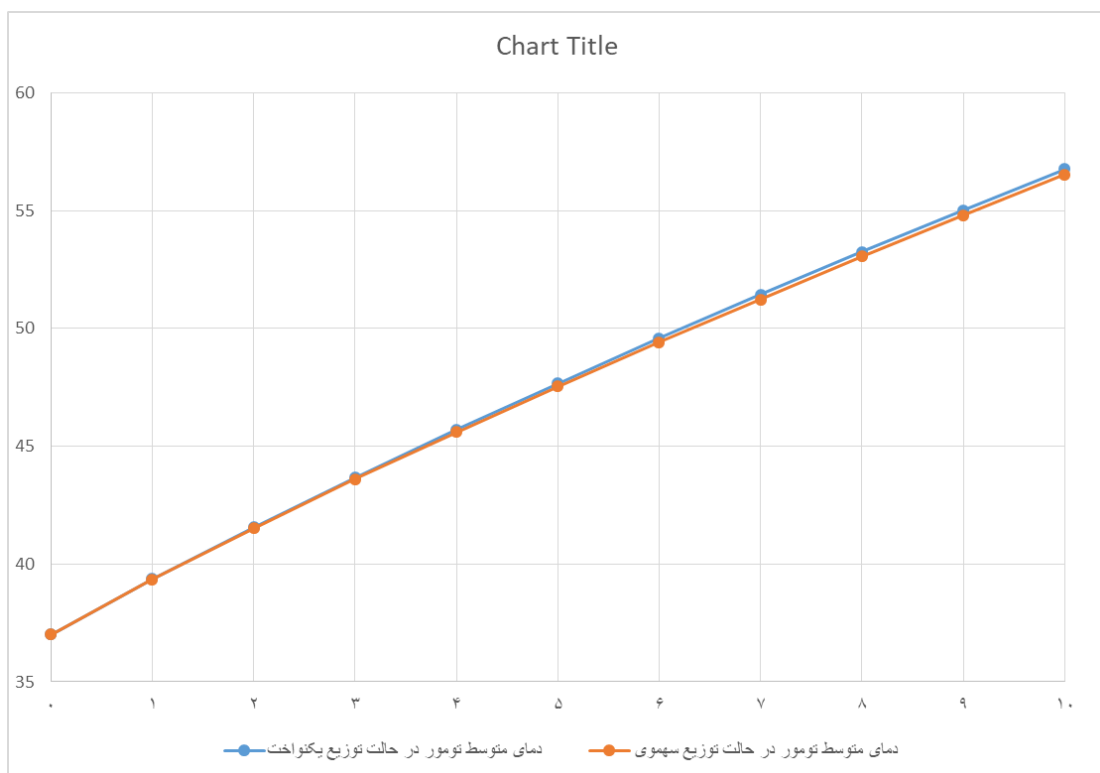
در این قسمت برای هر منبع حرارت هر کره فایلی یو دی اف نوشته شد که در انتهای این فصل آورده شده است. نتایج نشان داد اگر توزیع نانوذرات به شکل سهموی نیز باشند ما توزیع دمای مناسبی خواهیم داشت. و این بدین معنی است که دمای متوسط و بیشینه تومور بسیار نزدیک به حالت توزیع هموزن است.

برای روشن نمودن اهمیت این یافته ذکر این نکته الزامی است که بسیاری از مقالات علمی که به صورت آزمایشگاهی رو بحث هایپرترمیا نانوسیال کار نمودند، اذعان داشتند که توزیع نانوذرات را می توان با توزیع گاوسی مدل کرد بدین معنی که نانوذرات در مرکز تور و در محل تزریق متمرکز شده اند و تقریباً در میانه مرکز و سطح تومور ۹۰ درصد از میزان پراکندگی نانوذرات کاهش می یابد، در واقع سرعت کاهش میزان نانوذرات در راستای شعاعی زیاد است بنابراین نیمی از تومور در معرض حرارت قرار نمی گیرد، گرادیان دما در طول تومور زیاد است و تنها بخشی از تومور تنها مورد تیمار حرارتی قرار می گیرد، از طرفی نمی توان میزان تولید حرارت این نانوذرات را بیش از حد افزایش داد، چراکه در عمل می تواند خطر آفرین باشد خصوصاً اگر تومور در نزدیک سلسله اعصاب و یا در ناحیه مانند مغز قرار گرفته باشد فلذا محاسبات ما در این بخش نشان داد که توزیع سهموی نیز می تواند جایگزین مناسبی بین حالت ایده آل توزیع یکنواخت و حالت واقعی توزیع نمایشی باشد.

در شکل ۳-۲۷ نتایج برای حالت منبع حرارت 10^7 وات بر متر مکعب و در زمان حرارت دهی ۱۰ ثانیه و در سرعت پرفیوژن برابر برای هر دو حالت توزیع یکنواخت و توزیع سهموی گزارش شده است.

سرعت پرفیوژن خون: 0.07 سانتی متر بر ثانیه تخلخل بافت سالم و توموری: 0.05

زمان حرارت دهی: ۱۰ ثانیه چگالی حرارت: 10^7 وات بر متر مکعب با توزیع سهموی



شکل ۳-۲۷ مقایسه دمای متوسط تومور نامتجانس در حالت توزیع یکنواخت و سهموی

همان طور که در شکل ۳-۲۷ مشخص گردیده توافق خوبی بین دمای متوسط تومور در حالت توزیع سهموی و توزیع یکنواخت در تومور نامتجانس دیده می شود.

۳-۷ بررسی آسیب گرمایی بافتها

برای بررسی آسیب گرمایی بافتها در این پایان نامه از روش معادله آرنیوس استفاده می کنیم.

$$\Omega = \int_0^t A_0 \exp\left[\frac{-E}{RT}\right] dt \quad (3-1)$$

در معادله بالا A_0 فاکتور فرکانسی، E_a انرژی فعال سازی R ثابت جهانی گازها می باشند.

جدول ۳-۴ ثوابت معادله ی آرنیوس برای بافت های کبد، ریه و تومور pc3 cell

مرجع	R	E_a	A_0	بافت
۱۹	۱۳۴/۸	۲۵۷۷۰۰	$7/39e39$	کبد
۲۰	۱۳۴/۸	۶۲۷۶۰۰	$3/1e98$	ریه
۲۱	۱۳۴/۸	۲۳۸۰۰	$1/8e36$	PC3CELL ($t < 54^\circ$)
۲۱	۱۳۴/۸	۱۲۴۰۰	$7e17$	PC3CELL ($t > 54^\circ$)

مطابق فرمول آرنیوس وقتی که ۶۳٪ تومور از بافت های توموری صدمه ببیند $\Omega=1$ خواهد شد و در حالتی که ۹۹٪ بافت توموری صدمه می بیند $\Omega=4$ می شود. به کمک این معیار می توان در هر حالت از توزیع نانوذرات، فرکانس میدان، غلظت تزریق و... میزان دما یا میزان شار حرارتی که می تواند منجر به تخریب سلولی بخش مشخصی از تومور شود مشخص گردد. طی مطالعات مشخص شد این رابطه جدیدترین رابطه است که در مقالات برای ارزیابی پروفیل دما مورد استفاده قرار می گیرد است [۲۷].

برای نمونه و برای روشن تر شدن اهمیت مدل سازی این پایان نامه به بررسی آسیب گرمایی مدل ۵ مدل دارای سرخرگ و سیاهرگ که در که در بخش های گذشته آنها را ذکر کردیم می پردازیم. بر این اساس در جدول ۳-۵ میزان زمان لازم برای تیمار حرارتی هر حالت ذکر گردیده است.

جدول ۳-۵ میزان زمان مورد نیاز برای تیمار حرارتی به ترتیب ۶۳٪ و ۹۹٪ از بافت توموری در حالت ۳-۵
۱-۴ تا ۳-۴-۵

نام رگ	دمای متوسط تومور (k°)	دمای متوسط تومور (c°)	T _{@Ω=1} (S)	T _{@Ω=4} (S)
سرخرگ اصلی	۳۱۹/۵۸	۴۶/۴۳	۱۷۷/۵۸	۷۱۰/۳۵
سرخرگ فرعی	۳۲۵/۸	۵۲/۶۵	۲۸/۱۳	۱۱۲/۵۲
سرخرگ ترمینال	۳۲۸/۱۹	۵۵/۰۴	۱۴	۵۶
سیاهرگ اصلی	۳۱۷/۹	۴۴/۷۵	۲۹۹/۴	۱۱۹۷/۶۰
سیاهرگ فرعی	۳۲۱/۳۳	۴۸/۱۸	۱۰۵/۷۰	۴۲۲/۸۳

ستون ۴ و ۵ بیانگر زمان درمان متناسب با به ترتیب ۶۳٪ و ۹۹٪ بافت توموری یا سوختگی درجه ۲ و ۳ می‌گردد. در واقع اگر تومور کبدی برای مثال در حالت سرخرگ اصلی اگر تومور در دمای ۳۱۹/۵۸ کلین به مدت ۷۱۰/۳۵ ثانیه باقی بماند، ۹۹٪ سلول‌های سرطانی آن تخریب می‌گردد.

یک نگاه اجمالی به جدول بالا اهمیت و هدف این پایان نامه رو از بدست آوردن دقیق توزیع دمای سه بعدی تومور و معرفی پارامترهای دمای مرکز تومور و دمای بیشینه برای سنجش دمای محلی در هرگام زمانی را بیشتر پیش روشن می‌کند. در حالت سیاهرگ اصلی که دمای متوسط تومور ۴۴/۷۵ درجه سلسیوس است به ازای هر یک درجه سنجش اشتباه دما برای مثال ۴۳/۷۵ درجه سلسیوس زمان حرارت دهی برای درمان ۹۹٪ بافت تومور در حدود ۷/۲ دقیقه (۴۳۳ ثانیه) باید افزایش یابد، این فرایند منجر به سوختگی درجه ۱ و ایجاد مخاطره برای بافت سالم مجاور تومور می‌گردد. فلذا بزرگترین چالش تکنیکی هایپرترمیا از حدود دهه انتهای دهه ۱۹۷۰ تا به امروز همچنان پایرجاست چراکه اگر دمای ناحیه موردنظر و زمان درمان حرارتی کمتر درنظر گرفته شود نتایج عموماً امیدوار کننده نیست و ازطرفی افزایش دز حرارتی نیز خطرناک خواهد بود خصوصاً در نواحی مانند مغز که بیشترین هدف اصلی هایپرترمیا نانوسیال مغناطیسی است چراکه یکی از چالش‌های تکنیکی تومورهای مغزی موسوم به گلابلاستما عدم توان جراحی آن به سبب محل قرارگیری آن است هرگونه روشی که بتواند موجب کاهش حجم تومورهای گلابلاستما گردد راه جراحی را هموار خواهد کرد که این مهم در نتایج آزمایشگاهی روش نانوسیال مغناطیسی که بروی تومورهای مختلف انجام شده، گزارش شده است. [۲۷]. نکته‌ای که باید اضافه شود آن است که در تمامی کارهای موفق نیز به پیچیدگی کنترل دما و دزحرارتی

اشاره شده است و در بسیاری از مقالات [۲۴] و [۲۷] عدم موفقیت نیز ناشی از دو دلیل مذکور ذکر شده است.

فصل چهارم:

جمع بندی نتایج

نتایج

- به طور کلی اثر پروسیتته از عوامل فرعی در تحلیل انتقال حرارت در بافت مذکور بوده است چرا که در سرعت‌های پایین تقریباً تاثیری ناچیز دارد و در محدوده ۰/۴ متر بر ثانیه به بالا اثر آن ملموس خواهد بود بنابراین در هرمدل سازی فرایند هایپرترمیا مهم است که ابتدا سرعت خون در بافت مورد نظر مشخص گردد.
- زمان فرایند انتقال حرارت پارامتری مهم و تاثیرگذار است که تمامی عوامل را تحت تاثیر قرار می‌دهد، به ازای حجم یکسانی از انرژی، چگالی حرارت‌های کمتر با زمان طولانی توصیه می‌گردد چراکه احتمال سوختگی در بافت کاهش می‌یابد در حقیقت پرفیوژن خون فرصت بیشتری برای خنک کاری بافت خواهد داشت.
- ایجاد تخلخل واقعی با شرایط ذکر شده در این پایان نامه، جوابی یکسان و مرتبط با تئوری محیط متخلخل تعادلی نداشته است از مهمترین دلایل آن می‌توان اثر ناپیوستگی جریان را اشاره کرد.
- مهمترین پارامتر در خنک کنندگی عروق، سرعت خون در آن‌ها می‌باشد، بنابراین نقش سرخرگ‌ها نسبت به سیاهرگ‌ها در خنک سازی تومور و ایجاد گرادیان دما پررنگ‌تر خواهد بود خواهد بود. همچنین اثر این عروق کاملاً آشکار و موثر است فلذا در هر مطالعه عملی برای هر تومور دلخواه باید در نظر گرفته شوند.
- در تومورهایی با اشکال غیرمتجانس که تقریباً در فاز کلینیکی عموم تومورها بدین‌گونه هستند باید تعداد تزریق‌ها افزایش یابد، این افزایش تعداد تزریق در نواحی که در همسایگی یکدیگر هستند باعث جذب میدان‌های حرارتی می‌شوند، فاصله تزریق‌ها باید به گونه‌ای مورد مطالعه قرار بگیرند که باعث سوختگی در بافت سالم و افزایش دمای غیر کنترل شده در بافت توموری نشود.
- اگرچه در حالت واقعی تزریق نانوذرات توزیعی همگن را شامل نمی‌شود، با این حال توزیع سهموی نانوذرات (توزیع سهموی منبع حرارت) تقریباً بسیار مناسبی از حالت ایده آل همگن را ارائه می‌کنند.

۴-۱ پیشنهادات آینده

- بررسی دمای متوسط و بیشینه تومور در حالت توزیع غیرهمگن نانوذرات در تومور ناشی از تعداد تزریق‌های و سرعت‌های متفاوت.
- بررسی دمای متوسط و بیشینه تومور و پروفیل دما در حالت محیط متخلخل غیر تعادلی برای تومورها با شبکه مویرگی پیچیده.
- استفاده از الگوریتم یا برنامه‌ای مشخص برای مشخص نمودن برنامه‌ی درمانی مدون برای انواع تومورها با مشخص نمودن حجم تومور، تعداد تزریق، سرعت تزریق، میزان گرمای تولیدی نانوذره، انتخاب نوع شبکه مویرگی، فاصله از عروق اصلی و تراکم تومور (پروسیتته) جهت ارزیه پروتکل گرمایی مناسب به گونه‌ای که منجر به درمان کامل تومور گردد.

پوستها

نمونه یو دی اف نوشته شده برای حالت سهموی

```
#include "udf. h"
DEFINE_SOURCE (gaussian3, cell, thread, dS, eqn)
real x[ND_ND];
real con, source;
C_CENTROID(x, cell, thread);
source= -11111111111*(pow(x[0]+. 003,2)+pow(x[1],2)+pow(x[2],2))+10000000;
dS[eqn]= -22222222222*sqrt(pow(x[0]+. 003,2)+pow(x[1],2)+pow(x[2],2));
return source;
```

مراجع

1. Miller, A. B. , Hoogstraten, B., Staquet, M. and Winkler, A, Reporting results of cancer treatment. *Journal Of Cancer*, **47**,1981, 207–214.
2. Weigelt, Britta , L Peterse, Johannes and van 't Veer, Laura. Breast cancer metastasis Markers and Models, *Nature reviews Cancer*, **5**, 2005, 591-602.
3. Vafai, K. and Khaled, A. The role of porous media in modeling flow and heat transfer in biological tissue, *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 46, 2003, 4989–5003.
4. Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, UO., and Mahmoudi, M. Magnetic Fluid Hyperthermia Focus On Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles, *Journal of Advances in Colloid and Interface Science*, **166**(1), Issue 1, 2011, 8-23.
5. Hornback, N. B. "Historical aspects of hyperthermia in cancer therapy, *Journal Of Radiologic Clinics of North America*, 27(3) , 1989, 481-488.
6. Huang-Wen Huang and Tzyy-Leng Horng, Chapter 1 - Bioheat Transfer and Thermal Heating for Tumor Treatment, In *Heat Transfer and Fluid Flow in Biological Processes*, edited by Sid M. Becker and Andrey V. Kuznetsov, Academic Press, Boston, 2015, Pages 1-42
7. Larach MG, Localio AR, Allen GC, Denborough MA, Ellis FR, Gronert GA, Kaplan RF, Muldoon SM, Nelson TE, Ording H. A Clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Journal Of Anesthesiology*, 80, 1994 , 771-779.
- 8.. Numerical analysis of temperature and thermal dose response of biological tissues to thermal non-equilibrium during hyperthermia therapy, *Journal Of Medical Engineering & Physics*, 30(2), 2008, 135-143.
9. Yuan, p., Yang CH. and Liu SF., Temperature analysis of a biological tissue during hyperthermia therapy in the thermal non-equilibrium porous model, *International Journal of Thermal Sciences*, 78, 2014, 124-131.
10. Kumar CS., Mohammad F., Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery, *Journal Of Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(9), 2011, 789-808.
11. Charny CK, Weinbaum SS, Levin RL. An Evaluation of the Weinbaum-Jiji Bioheat Equation for Normal and Hyperthermic Conditions. *Journal Of Biomech Eng.* 112(1), 1990, 80-87
12. Jordan A., Scholz R., Maier-Hauff K., Johannsen M., Wust P. and Nadobny J. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of humansolid tumors with magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 225(1–2), 2001, 118–26.

13. Gilchrist RK, Shorey WD, Hanselman RC, Parrott JC, Taylor CB. Selective inductive heating of lymph. *Annals of Surgery*, 146(4), 1957, 596–606.
14. Jordan, A., Scholz, R., Wust, P., Fähling, H. and Felix, R., Magnetic fluid hyperthermia Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 201(1), 1999, 413-419.
15. Wust P., Hildebrandt B., Sreenivasa G., Rau B., Gellermann J., Riess H., Felix R. and Schlag PM., Hyperthermia in combined treatment of cancer, *Journal of Lancet Oncology*, 3(8), 2002, 487-497.
16. Rosensweig RE. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2002, 252, 370–374.
17. Stanczyk M., Modeling of heat transfer in biomechanics- a review part1. Soft tissues. *Acta of Bioengineering and biomechanics*, 4(1), 2002, 31-61.
18. K. khana fer, k. vafaei, synthesis of mathematical Models representing Bioheat Transport.
19. Pennes, H H. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *Journal of applied physiology*. **1**, 1948, 93-122.
20. Weinbaum SS, Jiji LM. A New Simplified Bioheat Equation for the Effect of Blood Flow on Local Average Tissue Temperature. *J Biomech Eng*, 1985, 107(2), 131-139.
21. ansys fluent user guide
22. Bagaria HG, and Johnson DT. Transient solution to the bioheat equation and optimization for magnetic fluid hyperthermia treatment. *International journal of hyperthermia*,. 21(1), 2005 57-75.
23. Lahonian M. and Golneshan AA. Numerical Study of Temperature Distribution in a Spherical Tissue in Magnetic Fluid Hyperthermia Using Lattice Boltzmann Method. *IEEE transactions on nanobioscience*. 10, 2011, 262-268.
24. Yuan, p., Yang CH., Liu SF. Temperature analysis of a biological tissue during hyperthermia therapy in the thermal non-equilibrium porous model, *International Journal of Thermal Sciences*, 78, 2014, 124-131.
25. Horng TL, Lin WL, Liauh CT, Shih TC. Effects of pulsatile blood flow in large vessels on thermal dose distribution during thermal therapy. *Journal Of Med Phys*, 2007, 34, 1312–1320.
26. Crezee J, Legendijk JJW. Temperature uniformity during hyperthermia: the impact of large vessels. *Journal Of Physics in Medicine & Biology*, 37(6), 1992, 1321-1327.
27. LeBrun A., Ma R., Zhu L. MicroCT image based simulation to design heating protocols in magnetic nanoparticle hyperthermia for cancer treatment, *Journal of Thermal Biology*, 62, 2016, 129-137.
28. Schmidt AM. Thermoresponsive magnetic colloids. *Journal Of Colloid and Polymer Science*, 285(9), 2007, 953-966.

Abstract

Nowadays the importance of achievement to the way or ways of effective cancer diagnosis is completely obvious, however the present common treatment planning include radiotherapy and chemo are not adequately enough or have high destructive effects.

Magnetic fluid hyperthermia is one of the methods that these days is introduced to diagnoses of cancer. the mechanisms of heat production is done by superparamagnetic nanoparticle when an magnetic field is applied which leads to cell fever to aims eradicate cancer cells.

Heterogeneous temperature distribution, inadequate heat dissipation and unknown tumor environment are obstacles to progressing this approach to achieve an effective treatment.

Indeed the hyperthermia method required a appropriate heating model which analyse the heating source and its surrounding include tumor and healthy tissue completely, in addition for any kind of tumor and for different situation offer proper diagnosis process so that maximize tumor tissue destruction.

In this research hyperthermia process with consideration of tumor and healthy tissue as porous media and under different heating situation, geometry will be discussed. additionally effect of effective blood vessels on heat transfer process will be studied. the goal of this research is, obtain temperature profile on situations which is told above, computing average tumor temperature and needed time for best tumor treatment in appropriate with average tumor temperature.

Keywords: heat transfer, hyperthermia, porous media, cancer



Shahrood University of Technology

Faculty of Mechanical and Mechatronics Engineering

M.Sc. Thesis in Energy Systems Engineering

**Numerical modeling of heat transfer in hyperthermia in
cancer treatment**

By:

Amirhasan moghtadaie

Supervisors:

Dr. ali sarreshtehdari

Dr. Mahmood chahartaghi

September 2018