

مدلسازی دینامیکی درمان هایپرترمیا با حل همزمان معادلات پخش و جابه‌جایی در تومور

در درمان هایپرترمیا سیال مغناطیسی (MFH)، سلول‌های تومور تحت حرارت تولید شده توسط نانو ذرات مغناطیسی (MNPs) تحت یک میدان مغناطیسی متناوب تخریب می‌شوند. کارایی درمان MFH به عواملی همچون مقدار غلظت و نحوه توزیع MNPs در داخل فضای میان‌بافتی تومور بستگی دارد. یک روش برجسته برای تجمع MNPs در داخل ناحیه تومور، تزریق شریانی است. در این پژوهش، یک مدل عددی پیچیده بر اساس حل معادلات ریاضی به منظور بررسی تزریق شریانی MNPs برای اولین بار ارائه شده است. در این مدل با تزریق MNPs به داخل شریان، انتقال ماده حل شدنی از طریق دو مکانیزم پخش ناشی از گرادیان غلظت و جابه‌جایی ناشی از وجود گرادیان فشار، شبیه‌سازی می‌شود. برای این منظور، سه مقدار غلظت دارو، $13 \frac{mol}{m^3}$ ، $15 \frac{mol}{m^3}$ ، $17 \frac{mol}{m^3}$ بر اساس دو نوع تزریق پیوسته و تزریق توده‌ای بررسی شده و اثرات آنها بر غلظت MNPs در بافت توموری و میدان دما در طول درمان هایپرترمیا مغناطیسی پرداخته می‌شود.

احسان باشوکی^۱

کارشناسی ارشد

مصطفی سفیدگر^۲

استادیار

مجتبی موسوی نائینیان^۳

دانشیار

واژه‌های راهنما: مدلسازی عددی، نانو ذرات مغناطیسی، تزریق شریانی، هایپرترمیا.

۱- مقدمه

هایپرترمیا نوعی ترموتراپی است، که به معنی افزایش دمای غیر طبیعی کل یا بخشی از بدن است. این موضوع باعث بهبود نتایج بالینی در صورت ترکیب با شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی می‌شود [۱]-[۲]. دلایل بیولوژیکی قوی در پذیرش هایپرترمیا به عنوان یک روش درمان سرطان وجود دارد [۳]-[۴]. یکی از دلایل اساسی برای استفاده از هایپرترمیا به عنوان یک روش درمان سرطان، کشف حساسیت زیاد بافت توموری به گرما نسبت به بافت‌های سالم است. در درمان هایپرترمیا سلول‌های سرطانی هنگامی که در محدوده دمایی $40-46^\circ C$ برای مدت زمان تقریباً یک ساعت [۵]، [۶] قرار دارند بدون آنکه بافت نرمال آسیبی ببیند [۷]-[۸].

^۱ کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی مهندسی، واحد تهران غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

ehsanbashoki@yahoo.com

^۲ نویسنده مسئول، استادیار، گروه مهندسی مکانیک، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

msefidgar@pardisiau.ac.ir

^۳ دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی مهندسی، واحد تهران غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

Naeinyan.seyedmojtaba@wtiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۱۰/۱۱، تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۳/۲۷

حساسیت به گرما ناشی از اسیدیته^۱ بالای سلول‌های سرطانی به علت فعالیت‌های گلیکولیتیک^۲ بالا در داخل سلول‌های سرطانی است [۹]. در میان روش‌های تولید گرما در هایپرترمیا، روش هایپرترمیا مایع مغناطیسی^۳ (MFH) نسبت به سایر روش‌های مختلف مانند مایکروویو، فرکانس رادیویی، لیزر و امواج فراصوتی دارای مزیت‌های قابل ملاحظه‌ای است. از مزیت‌های هایپرترمیا مایع مغناطیسی می‌توان به این مورد اشاره کرد که امکان بالا بردن دقت و کنترل درجه حرارت در تومورهای کوچک یا عمیق را دارد [۸]، و به دلیل غیر تهاجمی بودن، عوارض جانبی را به حداقل می‌رساند. علاوه بر این می‌توان از آن برای درمان تومورهای با هندسه پیچیده و درمان تومورهای پنهان در اندام‌های حیاتی که در آنها عمل جراحی امکان پذیر نیست، اشاره کرد [۲]. نانو ذرات مغناطیسی^۴ (MNPs) را می‌توان از طریق چهار روش مختلف به تومور تحویل داد: تزریق شریانی، تزریق مستقیم به ناحیه تومور، شکل‌گیری ایمپلنت در محل^۵ با استفاده از ژل نانوذرات به دام افتاده [۱۰]، و هدف‌گیری فعال^۶ توسط پوشش با لیگاندهای هدف‌گیری [۱۱]. پس از تحویل نانوذرات مغناطیسی، یک میدان مغناطیسی متناوب برای تولید گرما در نانوذرات با استفاده از تبدیل انرژی بر اساس اصل از دست دادن هیستریزیس^۷ یا آرام سازی نئولیان و براون^۸، فعال می‌شود. در نتیجه، گرما به بافت‌ها منتقل می‌شود و باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود [۲]، [۱۲]. برخی محققان تلاش‌هایی را برای پیش‌بینی غلظت نانوذرات و توزیع دما را در بافت‌های تومور انجام داده‌اند. یو و همکاران [۱۳]، اثرات قطر و زاویه بین انشعاب رگ که در نزدیکی تومور قرار دارد بر دمای تولید شده ناشی از تزریق مستقیم MNPs به داخل تومور را در طول درمان هایپرترمیا سیال مغناطیسی (MFH) را بررسی کرده‌اند. تانگ و همکاران [۱۴]، تاثیر شکل‌های مختلف توزیع MNPs، ناشی از نرخ‌های (سرعت) مختلف حاصل از تزریق مستقیم تجربی بر بخش دارو و میدان دما در طول درمان هایپرترمیا مغناطیسی بررسی کردند. زکریا پور و همکاران [۱۵]، شبیه‌سازی عددی انتشار MNPs در داخل بافت متخلخل با سرعت سیال درون بافتی در توموری با هندسه استوانه‌ای دوبعدی را در طول درمان هایپرترمیا مغناطیسی بررسی کردند. پاول و همکاران [۱۶]، تاثیر یک رگ خونی واقع در کنار تومور و اثر غلظت نانوذرات فرومغناطیس ناشی از تزریق مستقیم بر روی دمای تومور را بررسی کرده‌اند. تانگ و همکاران [۱۷]، با تزریق مستقیم MNPs به مکان‌های مختلف داخل تومور به بررسی عددی میدان دما در هایپرترمیا مغناطیسی با توجه به انتقال و انتشار جرم در بافت میان بافتی پرداخته‌اند. استیفنوی و همکاران [۱۸]، به بررسی عددی وابستگی متقابل غلظت مطلوب ذرات تزریق شده به داخل تومور با نرخ‌های تزریق مختلف و میدان دما با توجه به اثرخنک‌کنندگی توسط جریان خون در طول درمان هایپرترمیا پرداخته‌اند. تحویل مستقیم موضعی از MNPs زمانی ممکن است که محل و اندازه تومور شناخته شده و تومور به راحتی برای تحویل در دسترس است. اشکال اصلی تزریق مستقیم یک توزیع غیر یکنواخت از MNPs در توده تومور است، که منجر به گرمایش غیر یکنواخت تومور می‌شود. تزریق داخل وریدی در مقایسه با تزریق مستقیم، دارای

¹ acidity

² glycolytic

³ Magnetic fluid hyperthermia

⁴ Magnetic nanoparticles

⁵ in situ implant formation

⁶ active targeting

⁷ hysteresis loss

⁸ Néelian and Brownian relaxation

مزیت تهاجمی کمتر است، زیرا که فقط نیاز به تزریق داخل ورید دارد. علاوه بر این، منجر به توزیع یکنواخت تر MNPs در توده تومور می‌شود، از این رو حرارت یکنواخت‌تری داخل تومور ایجاد می‌شود. مزیت دیگر این است که، در واقعیت، می‌تواند به طور انتخابی به تومورها در همه جا در بدن برسد. تزریق شریانی در بررسی درمان‌های تومور مبنی بر داروهای شیمیایی بسیار مورد توجه بوده است. سلطانی و همکاران [۱۹]، اثرات اندازه و شکل تومور بر توزیع دارو را با شبیه سازی جریان میان‌بافتی و فرض اینکه جریانی ذرات دارو همراه با جریانی میان‌بافتی حرکت می‌کنند، در روش تزریق شریانی بررسی کرده‌اند. سفیدگر و همکاران [۲۰]، با اضافه کردن معادله انتقال مواد حل شده به معادلات میان‌بافتی، غلظت دارو در سیال میان‌بافتی، و همچنین اثرات شکل تومور و اندازه بر توزیع دارو با حل همزمان معادلات جریان سیال و انتقال مواد حل شدنی، و اثرات برخی عوامل فیزیکی و یا هندسی بر رسانش دارو در روش تزریق داخل وریدی را بررسی کردند. استیوپرایرت و همکاران [۲۱]، یک مدل سه بعدی، شامل جابه‌جایی، پخش و واکنش پذیری رسانش دارو در هندسه‌ها و اندازه‌های مختلف تومور را بدست آورده‌اند. در این نوع مدلسازی امکان بررسی تاثیر تغییر پارامترهای مربوط به درمان (مانند انواع مختلف داروها و نفوذ پذیری بافت) وجود دارد. در این مقاله، با تزریق MNPs به داخل شریان، انتقال ماده حل شدنی از دیواره رگ‌ها به میان‌بافت به دو طریق پخش و جابه‌جایی صورت می‌پذیرد. با فرض اینکه گرادیان غلظت که ناشی از اختلاف غلظت پلاسما و غلظت میان‌بافتی است منجر به مکانیزم پخش، و حرکت سیال به دلیل گرادیان فشار منجر به انتقال جابه‌جایی مواد حل شدنی می‌شود. برای این منظور، مقدار انتقال ماده بر واحد حجم از میکروگرم‌ها به فضای میان‌بافتی و مقدار نرخ انتقال ماده از فضای میان‌بافتی به سیستم لنفاوی باید در معادلات انتقال و انتشار MNPs لحاظ شود. با وجود این فرض، یک مدلسازی عددی پیچیده ناشی از حل معادلات پیشرفته ریاضی ارائه شده است. در این کار مقدار غلظت پلاسما بر اساس دو نوع تزریق در نظر گرفته شده است: تزریق پیوسته و تزریق توده‌ای. که در سه غلظت پلاسما مختلف، $130 \frac{mol}{m^3}$ ، $150 \frac{mol}{m^3}$ ، $170 \frac{mol}{m^3}$ به اثرات آنها بر مقدار غلظت در مایع میان‌بافتی و میدان دما در طول درمان هایپرترمیا مغناطیسی پرداخته شده و با یکدیگر مقایسه شده‌اند.

۲- تئوری و مدل ریاضی

در این بخش مدل ریاضی مورد نیاز برای شبیه سازی MFH ارائه می‌شود. این مدل شامل انتقال و انتشار MNPs در فضای میان‌بافتی و توصیف فیلد دما ناشی از توزیع MNPs داخل بافت تومور است. در این مدل هر دو مکانیزم انتقال ماده حل شدنی از دیواره رگ‌ها به میان‌بافت یعنی جابه‌جایی و پخش دیده شده است. گرادیان غلظت (اختلاف غلظت پلاسما، C_p ، و غلظت میان‌بافتی، C) منجر به مکانیزم پخش و حرکت سیال میان‌بافت به دلیل گرادیان فشار منجر به انتقال جابه‌جایی MNPs می‌شود.

۲-۱- مدل ریاضی انتقال و انتشار MNPs در فضای میان‌بافتی

۲-۱-۱- معادله تعادل جرم یا پیوستگی

این بخش مدل ریاضی انتقال مایع میان‌بافتی را در مقیاس ماکروسکوپی معرفی می‌شود. از آنجایی که بافت دارای خواص مشابه مواد متخلخل است، رفتار جریان سیال توسط اتصال معادلات حاکم بر جریان سیال

تعریف می‌شود. معادله پیوستگی برای سیال تراکم ناپذیر حالت پایدار در محیط متخلخل با وجود چشمه و چاه جرم به صورت معادله (۱) است [۲۲].

$$\nabla \cdot \mathbf{V} = \phi_B - \phi_L \quad (1)$$

عبارت مربوط به چشمه جریان که همان جریان تراوایی است، از طریق قانون استارلینگ به صورت معادله (۲) قابل محاسبه است. [۲۳]. این قانون بیان‌کننده نقش فشارهای هیدرواستاتیک و اسمزی در عبور جریان از غشاء مویرگ است [۲۴].

$$P_{\text{eff}} = P_V - \sigma_T(\pi_V - \pi_i) \\ \phi_B = L_P \frac{S}{V} [P_{\text{eff}} - P_i] \quad (2)$$

جریان جذب شده توسط سیستم لنف، متناسب با اختلاف فشار بین مایع میان‌بافتی و رگ‌های لنف است. این ترم فقط برای بافت نرمال در نظر گرفته می‌شود، زیرا بافت تومور فاقد سیستم لنفاوی است. بنابراین ترم جریان جذب شده توسط سیستم لنف از رابطه (۳) بدست می‌آید [۲۵]:

$$\phi_L(r) = \begin{cases} \frac{L_{PL} S_L}{V} (P_i - P_L) & \text{Normal tissue} \\ 0 & \text{Tumor tissue} \end{cases} \quad (3)$$

۲-۱-۲- پایستگی ممنتوم یا معادله ناوییر استوکس

معادله پایستگی ممنتوم برای سیال نیوتنی در محیط متخلخل در شکل کلی را می‌توان به صورت زیر نوشت [۲۶]:

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + (\mathbf{V} \cdot \nabla) \mathbf{V} \right) = \nabla \cdot \left[-P_i + \mu(\nabla \mathbf{V} + (\nabla \mathbf{V})^T) - \frac{2}{3} \mu(\nabla \cdot \mathbf{V}) \right] - \left(\frac{\mu}{k} \right) \mathbf{V} + \mathbf{F} \quad (4)$$

بررسی‌ها نشان می‌دهد که به دلیل سرعت پایین، ترم‌های اینرسی موجود در معادله ۴ اهمیت چندانی ندارد [۲۵]، [۲۷]. علاوه بر آن نیروهای حجمی (F) و ترم ویسکوزیته برینکمن ($\frac{2}{3} \mu(\nabla \cdot \mathbf{V})$) دارای مقادیر کمی در مقایسه با سایر عبارات‌ها هستند [۲۸]. همچنین زمان پایداری فشار میان‌بافتی بسیار کوچک است و بنابراین می‌توان جریان میان‌بافتی را به صورت جریان پایدار در نظر گرفت. با توجه به فرضیات ساده‌کننده فوق، معادله داری را می‌توان به منظور برقراری رابطه بین سرعت و فشار میان‌بافتی استفاده نمود. این مدل در مسائل بیولوژیکی بسیار کاربرد دارد [۲۹]، [۳۰]. مشاهدات تجربی داری نشان داد که سرعت سیال در ماده متخلخل، متناسب با گرادیان فشار است، بنابراین سیال در ماده متخلخل به کمک معادله ۵ بیان می‌شود. از آنجایی که سیال درون بافتی یک سیال نیوتنی است و سرعت آن از در بافت کم است، معادله (۴) در حالت پایدار به قانون داری ساده می‌شود [۳۱]:

$$\nabla P_i = - \left(\frac{\mu}{k_p} \right) \mathbf{V} \quad \text{or} \quad \mathbf{V} = -\mathcal{K} \nabla P_i \quad (5)$$

ترکیب معادله (۱) و معادله (۵) برای یک بافت با خواص ایزتروپیک نتیجه می‌دهد:

$$-\mathcal{K} \nabla \cdot (\nabla P_i) = \phi_B - \phi_L \quad (6)$$

با جایگذاری معادلات (۲) و (۳) در معادله (۶) داریم:

$$-\mathcal{K}\nabla^2 P = \begin{cases} \frac{L_{PS}}{V}(P_V - P_I - \sigma_T(\pi_V - \pi_I)) - \frac{L_{PLS_L}}{V}(P_I - P_L) & \text{Normal tissue} \\ \frac{L_{PS}}{V}(P_V - P_I - \sigma_T(\pi_V - \pi_I)) & \text{Tumor tissue} \end{cases} \quad (7)$$

۳-۱-۲- معادله انتشار MNPS

معادله حاکم برای انتقال MNPS در محیط متخلخل (porous media) معادله پخش-جابجایی است و به صورت زیر بیان می‌شود.

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot \nabla C - D\nabla^2 C = \Phi_B - \Phi_L \quad (8)$$

مقدار D توسط معادله استوکس اینستین [۱۳] تخمین زده شده است $D = KT/\pi\mu R$ ، $T = 37^\circ C$ ، $K = 1/10 \times 38^{-23} J/k$ ثابت بولتزمن، $\mu = 10 \times 697^{-3} Pas$ ویسکوزیته دینامیکی، $R = 2/5 nm$ شعاع متوسط نانوذرات است.

مقدار نرخ جریان جذب شده ماده حل شدنی توسط رگ‌های لنف به صورت معادله (۹) است [۳۲]:

$$\Phi_L = \begin{cases} \Phi_L C & \text{Normal tissue} \\ 0 & \text{Tumor tissue} \end{cases} \quad (9)$$

همانطور که اشاره شد نرخ جریان عبوری از مویرگ‌ها وابسته به ترم‌های جابه‌جایی و پخش است. معادلات مختلفی در این مورد وجود دارد. معادله پتلك [۳۳] به دلیل جامع بودن آن در این شبیه‌سازی استفاده شده است:

$$\Phi_B = \Phi_B(1 - \sigma_1)C_P + P \frac{S}{V}(C_P - c) \frac{P_e}{e^{P_e-1}} \quad (10)$$

ترم اول این معادله نشان دهنده مقدار جریان ماده حل‌شده براساس مکانیزم جابه‌جایی و ترم دوم ناشی از گرادیان غلظت (پخش) است. عدد پکلت (P_e) نشان دهنده نسبت مکانیزم‌های جابه‌جایی و پخش نرخ جریان عبوری از دیواره رگ:

$$P_e = \frac{\Phi_B(1-\sigma_1)}{P \frac{S}{V}} \quad (11)$$

با جایگذاری معادله (۹) و (۱۰) در (۸) داریم:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C - \nabla \cdot (\nabla C) \\ \quad + \left(\Phi_B(1 - \sigma_1)C_P + P \frac{S}{V}(C_P - c) \frac{P_e}{e^{P_e-1}} - \Phi_L C \right) \\ \quad \text{Normal tissue} \\ \frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C - \nabla \cdot (\nabla C) \\ \quad + \left(\Phi_B(1 - \sigma_1)C_P + P \frac{S}{V}(C_P - c) \frac{P_e}{e^{P_e-1}} \right) \\ \quad \text{Tumor tissue} \end{array} \right. \quad (12)$$

جدول (۱) پارامترهای مورد نیاز برای تعیین انتقال و انتشار جرم را نشان می‌دهد.

۴-۱-۲- شرایط مرزی

در این مطالعه، توموری که با بافت نرمال محاط شده مدنظر بوده و شکل تومور نیز کروی در نظر گرفته شده است. سه مرز برای هندسه مشخص شده: ۱. مرکز تومور ۲. مرز بین بافت توموری و نرمال که مرز داخلی نامیده می‌شود ۳. مرز در لبه‌ی خارجی هندسه که مرز خارجی نامیده می‌شود.

در مرکز تومور شرط مرزی بدون شار (شرط تقارن) اعمال شده است:

$$\nabla P_i = 0 \quad \text{for } r = 0 \quad (13)$$

$$D\nabla C + VC = 0 \quad \text{for } r = 0 \quad (14)$$

در مرز داخلی شرط پیوستگی برای سرعت (گرادیان فشار براساس معادله (۵)) و فشار برای معادله (۷) و غلظت و شار غلظت برای معادله (۱۲) به عنوان شرط مناسب در نظر گرفته شده است:

$$\begin{cases} -k_i \nabla P_i|_{\Omega^-} = -k_n \nabla P_i|_{\Omega^+} \\ P_i|_{\Omega^-} = P_i|_{\Omega^+} \end{cases} \quad \text{for interstitial flow} \quad (15)$$

$$\begin{cases} (D_{eff}^t \nabla C + VC)|_{\Omega^-} = (D_{eff}^n \nabla C + VC)|_{\Omega^+} \\ C|_{\Omega^-} = C|_{\Omega^+} \end{cases} \quad \text{for solutetransport} \quad (16)$$

که Ω^+ و Ω^- مشخص کننده بافت نرمال و توموری در مرز داخلی هستند. برای مرز خارجی، که فشار میان بافتی ثابت است، شرط مرزی مقدار ثابت اعمال می‌شود [۲۰]:

$$P_i = 0 \quad \text{for outer region} \quad (17)$$

و برای غلظت، شرط مرزی باز استفاده شده است [۳۴]:

$$-n \cdot \nabla C = 0 \quad (18)$$

که n بردار نرمال است.

جدول ۱- خواص مواد مورد استفاده برای مدل سازی رسانش نانوذرات در فضای میان بافتی.

پارامتر	بافت تومور	بافت نرمال	منابع
$\kappa (m^2/Pa \cdot s)$	$4/10 \times 10^{-8}$	$8/10 \times 10^{-9}$	[۳۶]
$D (m^2/s)$	$1/10 \times 3.38 \cdot 10^{-10}$	10×10^{-11}	[۳۶]
σ_T	۰/۸۲	۰/۹۱	[۳۶]
$\frac{S}{V} (m^{-1})$	۲۰۰۰۰	۷۰۰۰	[۳۶]
$L_p (m/Pa \cdot s)$	$2/10 \times 10 \cdot 10^{-11}$	$2/10 \times 70 \cdot 10^{-12}$	[۳۶]
$P_V (Pa)$	۲۰۷۴/۸	۲۰۷۴/۸	[۳۶]
$\pi_V (Pa)$	۲۶۶۰	۲۶۶۰	[۳۶]
$\pi_i (Pa)$	۱۹۹۵	۱۳۳۰	[۳۶]
$[hr] \tau$	۶/۱	۶/۱	[۳۶]
σ_1	۰/۹	۰/۹	[۳۶]
$P (m/s)$	$10 \times 2 \cdot 10^{-6}$	$10 \times 2 \cdot 10^{-8}$	[۳۶]

۲-۱-۵- شرایط اولیه

مقدار اولیه فشار میان بافتی و غلظت صفر در نظر گرفته شده است. مقدار غلظت پلاسما بر اساس دو نوع تزریق در نظر گرفته شده است: تزریق پیوسته و تزریق توده‌ای. در تزریق پیوسته، غلظت پلاسما در حین فرآیند تزریق و شبیه‌سازی ثابت باقی می‌ماند ($C_p = constant$) و در تزریق توده‌ای مقدار غلظت پلاسما به صورت نمایی با زمان کاهش می‌یابد [۳۴]، [۳۵].

$$C_p = C_{p0} e^{-\frac{\ln(0/5)t}{\tau}} \quad (19)$$

τ نیمه عمر پلاسما دارو است.

۲-۲- معادله انتقال حرارت با یولوژیکی^۱ در طول درمان هایپرترمیا

مدل ریاضی برای توصیف میدان دما در بافت‌های سالم و تومور در طول درمان هایپرترمیا با استفاده از معادله اصلاح شده انتقال حرارت با یولوژیکی پنس^۲ [۳۷] به صورت زیر نشان داده شده است:

$$\rho_t c_t \frac{\partial T_t}{\partial t} = \nabla(k_t \nabla T_t) - w_{bt} c_b (T_t - T_b) + Q_{mt} + Q \quad (20)$$

$$\rho_n c_n \frac{\partial T_n}{\partial t} = \nabla(k_n \nabla T_n) - w_{bn} c_b (T_n - T_b) + Q_{mn} \quad (21)$$

$$T(t=0) = 37^\circ\text{C} \quad (22)$$

اندیس‌های t و n در معادلات (۲۰) و (۲۱) به ترتیب مربوط به پارامترهای ناحیه‌های بافت تومور و بافت نرمال است. معادله (۲۲) شرط اولیه است. Q_m ترم تولید حرارت متابولیسم بدن در واحد حجم (همچنین نرخ متابولیسم نامیده می‌شود) (W/m^3)، $Q = SAR \times C$ ، ترم تولید حرارت سیال مغناطیسی تحت میدان مغناطیسی متناوب است (W/m^3)، SAR نرخ جذب ویژه (W/g) است.

با وجود انباشته شدن MNP در ناحیه تومور، خواص ترمودینامیکی تومور تغییر می‌کند. بر اساس نظریه مخلوط مقادیر چگالی، ظرفیت گرمایی ویژه، هدایت حرارتی بعد از تجمع MNP از رابطه زیر بدست می‌آید [۱۸]:

$$\begin{cases} \rho_2 = \rho_{Tumor}(1 - \eta) + \rho_{MNP}\eta \\ c_2 = c_{Tumor}(1 - \eta) + c_{MNP}\eta \\ \frac{1}{k_2} = \frac{(1-\eta)}{k_{Tumor}} + \frac{\eta}{k_{MNP}} \end{cases} \quad (23)$$

η کسر حجمی است، که وابسته به تعداد MNP در واحد حجم (n) و شعاع MNP (R) است. با فرض کروی بودن MNP می‌توان کسر حجمی را به صورت $\eta = n \times (4\pi R^3/3)$ بیان کرد.

عامل اصلی افزایش گرما تولید شده در بافت تومور، وابسته به مایع مغناطیسی تحت میدان مغناطیسی متناوب است. روزنویگ و همکاران [۳۸]، در نتیجه محاسبه پراکندگی قدرت در مایع مغناطیسی در معرض یک میدان مغناطیسی متناوب که در تعیین SAR و نیز عوامل مرتبط با آن که بسیار مهم است، روابط تحلیلی را توسعه داده‌اند. با توجه به مشکلات در دستیابی به مقادیر دقیق برخی از پارامترها در فرمول روزنویگ، از روش‌های آزمایشی برای تعیین SAR مواد مختلف در شرایط مختلف استفاده شده است [۱۳].

¹ Bio-Heat

² Bio-heat penne's

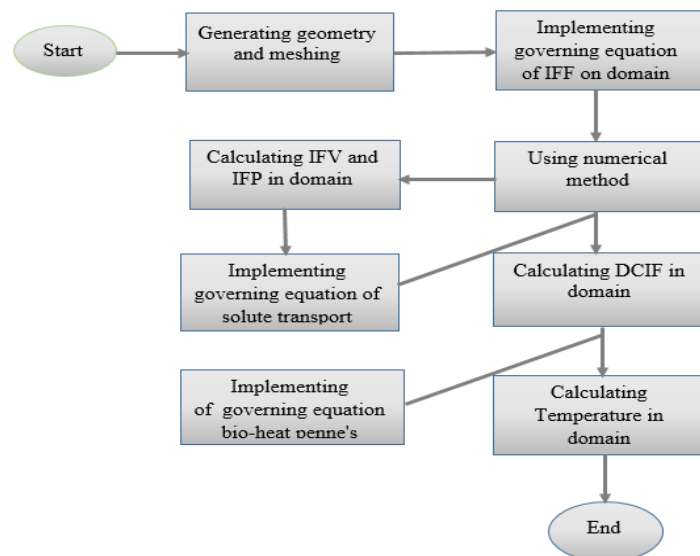
بیشتر مطالعات در محیط آزمایشگاهی بر روی خواص هایپرترمیک IONP برای حداکثر رساندن SAR، پارامتر مورد استفاده برای مقدار بازده ذرات در تبدیل انرژی الکترومغناطیسی به گرما تمرکز کرده‌اند [۱۲]، [۳۹]–[۴۲]. با این حال SAR خاصیت ذاتی نانوذرات نیست، برای IONP معین می‌شود، که به صورت خطی با فرکانس f و قدرت دوم از میدان نیرو $(SAR \propto f \times H^2)$ افزایش می‌یابد [۳۹]. در این مقاله، SAR نانو ذرات مغناطیسی Fe_3O_4 که از روش تجربی، در فرکانس $f = 523 \text{ KHZ}$ و دامنه میدان مغناطیسی $H = 10 \text{ KA m}^{-1}$ ، برابر 20 W/g بدست آمده است [۴۳] مورد استفاده قرار گرفته است. پارامترهای مورد نیاز برای مدل انتقال حرارت بیولوژیکی در جدول (۲) ارائه شده است.

۲-۲-۱-هندسه مسئله

هندسه مورد استفاده در این مطالعه، توموری با شعاع 8 mm در بافت نرمالی با ابعاد $40 \times 40 \text{ mm}$ در نظر گرفته شده است. که با وجود شبکه مویرگی پیچیده، مدلسازی عددی را در دو قسمت معادلات انتقال و انتشار MNPs و معادله انتقال حرارت بیولوژیکی پنس با استفاده از روش عددی المان محدود حل شده و نتایج حاصل از حل عددی در بخش ۳ بررسی خواهد شد. الگوریتم حل عددی به کار رفته در این مقاله در شکل (۱) نشان داده شده است.

جدول ۲- خواص کامپوزیتی مورد استفاده برای حل معادله انتقال حرارت زیستی [۱۷]، [۱۸].

پارامتر	بافت تومور	بافت نرمال	خون	Fe_3O_4
$\rho (\text{kg}/\text{m}^3)$	۱۰۶۰	۱۰۶۴	۱۰۵۰	۵۱۸۰
$k (\text{W}/\text{m} \text{ } ^\circ\text{C})$	۰/۵۲	۰/۵۹	۰/۵۱	۴۰
$c (\text{J}/\text{kg} \text{ } ^\circ\text{C})$	۳۵۴۰	۴۱۸۰	۴۱۸۰	۴۰۰۰
$w_b (1/\text{s})$	۰/۰۱۳۳۳	۰/۰۰۶۶۷	-	-
$Q_m (\text{W}/\text{m}^3)$	۵۷۹۰	۶۸۴	-	-

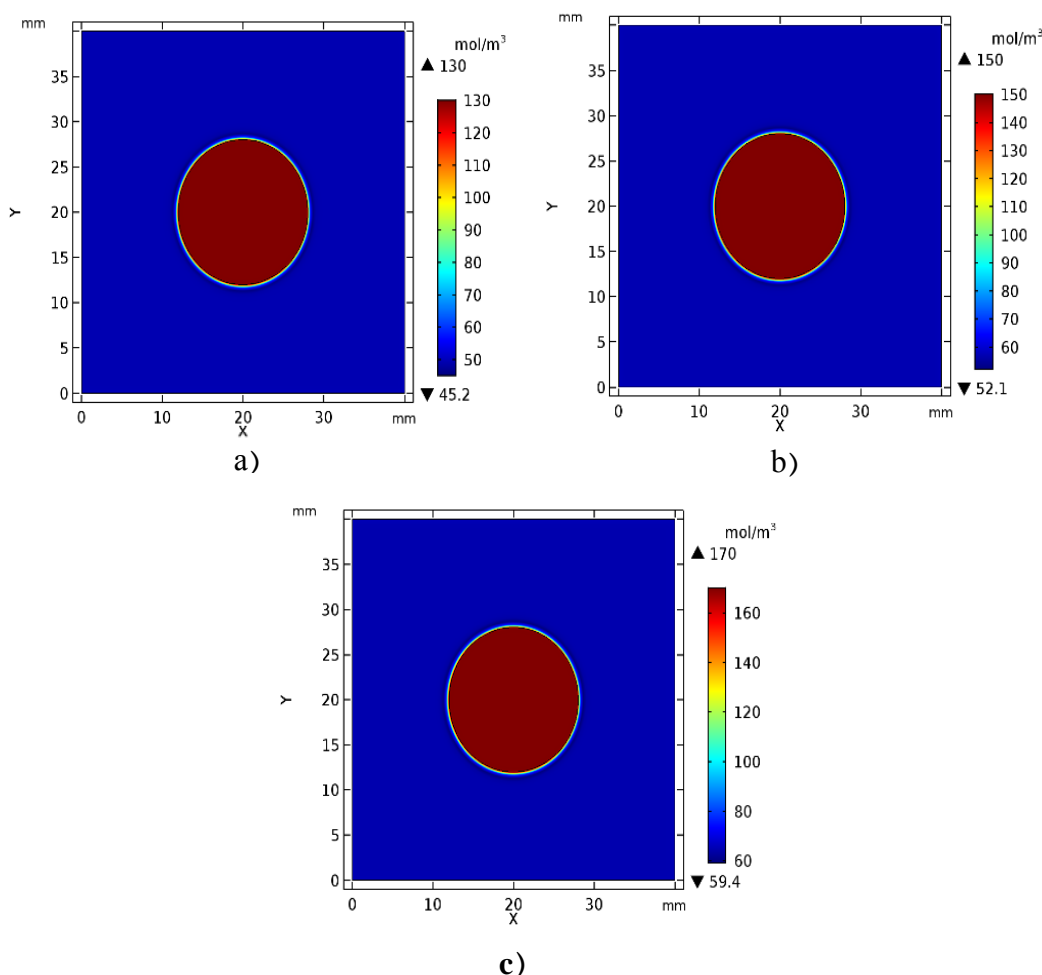


شکل ۱- الگوریتم شبیه سازی عددی حل مسئله.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تعیین غلظت مایع میان بافتی ناشی از غلظت پلاسما بر اساس تزریق پیوسته

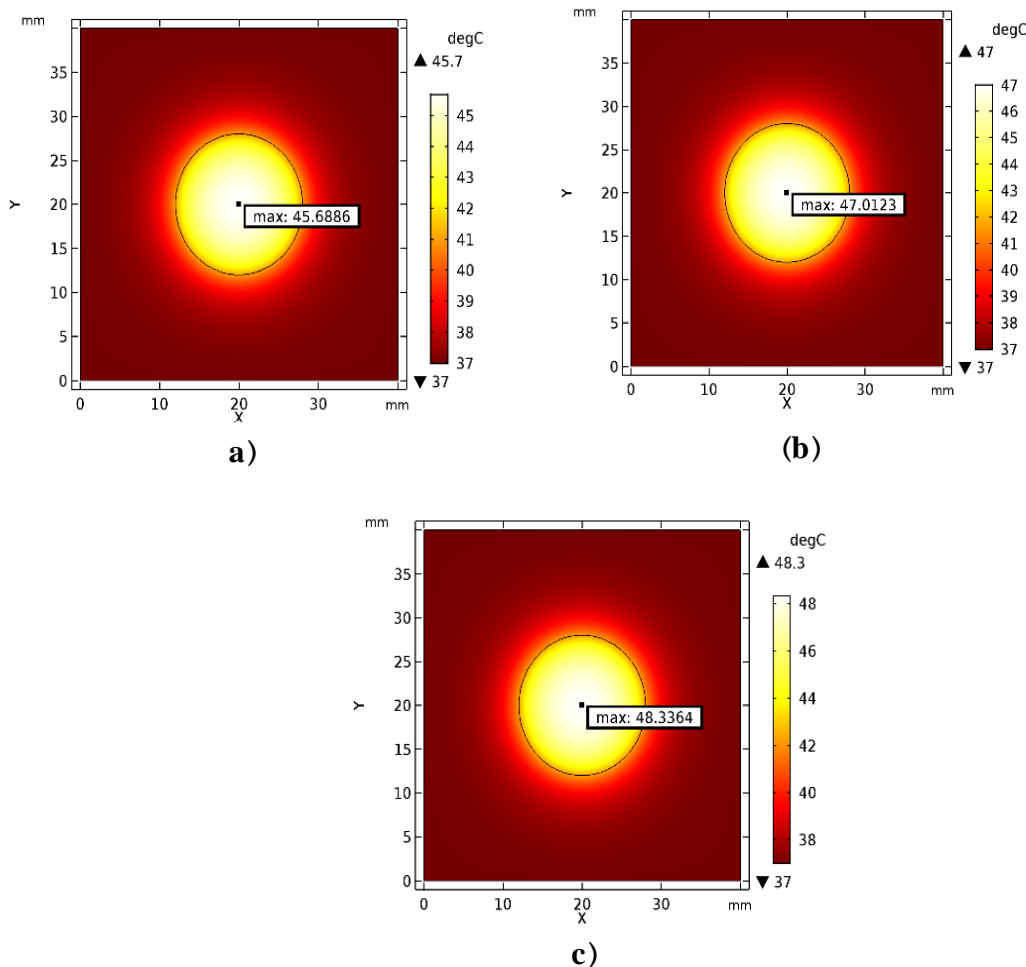
MNPs در جریان خون تزریق می‌شود و با گردش خون به بافت هدف تحویل داده می‌شود. برای تسریع در تحویل، MNPs به شریان‌های تغذیه در منطقه تحت پوشش تومور تزریق می‌شوند. انتقال ماده حل‌شده از دیواره رگ‌ها به فضایی میان‌بافتی به دلیل وجود گرادیان غلظت که ناشی از اختلاف غلظت پلاسما و غلظت میان‌بافتی است منجر به پخش MNPs در فضایی میان‌بافتی تومور می‌شود. در شکل (۲) نتایج حاصل از حل معادلات بخش ۱-۲ در سه مقدار مختلف غلظت پلاسما (Cp)، $130 \frac{mol}{m^3}$ ، $150 \frac{mol}{m^3}$ ، $170 \frac{mol}{m^3}$ بر اساس تزریق پیوسته، مقدار غلظت MNPs در فضایی میان‌بافتی تومور را مشاهده می‌کنیم.



شکل ۲- غلظت میان بافتی در روش تزریق پیوسته در زمان $S = 3600$ در سه مقدار غلظت اولیه (a) $C_p = 130$ ، (b) $C_p = 150$ و (c) $C_p = 170$.

۳-۲- توصیف فیلد دما بر اساس تزریق پیوسته

هنگامی که MNPs به صورت تزریق پیوسته در فضایی میان بافتی تومور انباشته شده، با اعمال امواج مغناطیسی متناوب، MNPs امواج مغناطیسی را دریافت کرده و آن را تبدیل به انرژی حرارتی می‌کند. برای این منظور، معادلات بخش ۲-۲ به روش المان محدود حل شده است. در شکل (۳) دما تولید شده در سه غلظت $130 \frac{mol}{m^3}$ ، $150 \frac{mol}{m^3}$ و $170 \frac{mol}{m^3}$ در بافت تومور مشاهده می‌کنیم. با اعمال امواج مغناطیسی متناوب در مدت زمان درمان $3600s$ ، با تزریق $130 \frac{mol}{m^3}$ مقدار دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $45/7^\circ C$ ، و با تزریق $150 \frac{mol}{m^3}$ دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $47^\circ C$ ، در حالی که با تزریق $170 \frac{mol}{m^3}$ دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $48/3^\circ C$ می‌رسد. مشاهده می‌کنیم، در روش تزریق پیوسته در غلظت $150 \frac{mol}{m^3}$ و $170 \frac{mol}{m^3}$ دمای بافت از محدوده درجه حرارت درمان ($40-46^\circ C$) [۵]-[۶] تجاوز کرده است و به بافت سالم اطراف تومور آسیب وارد می‌کند که با مقدار تزریق غلظت اولیه، درجه حرارت بافت قابل کنترل است.

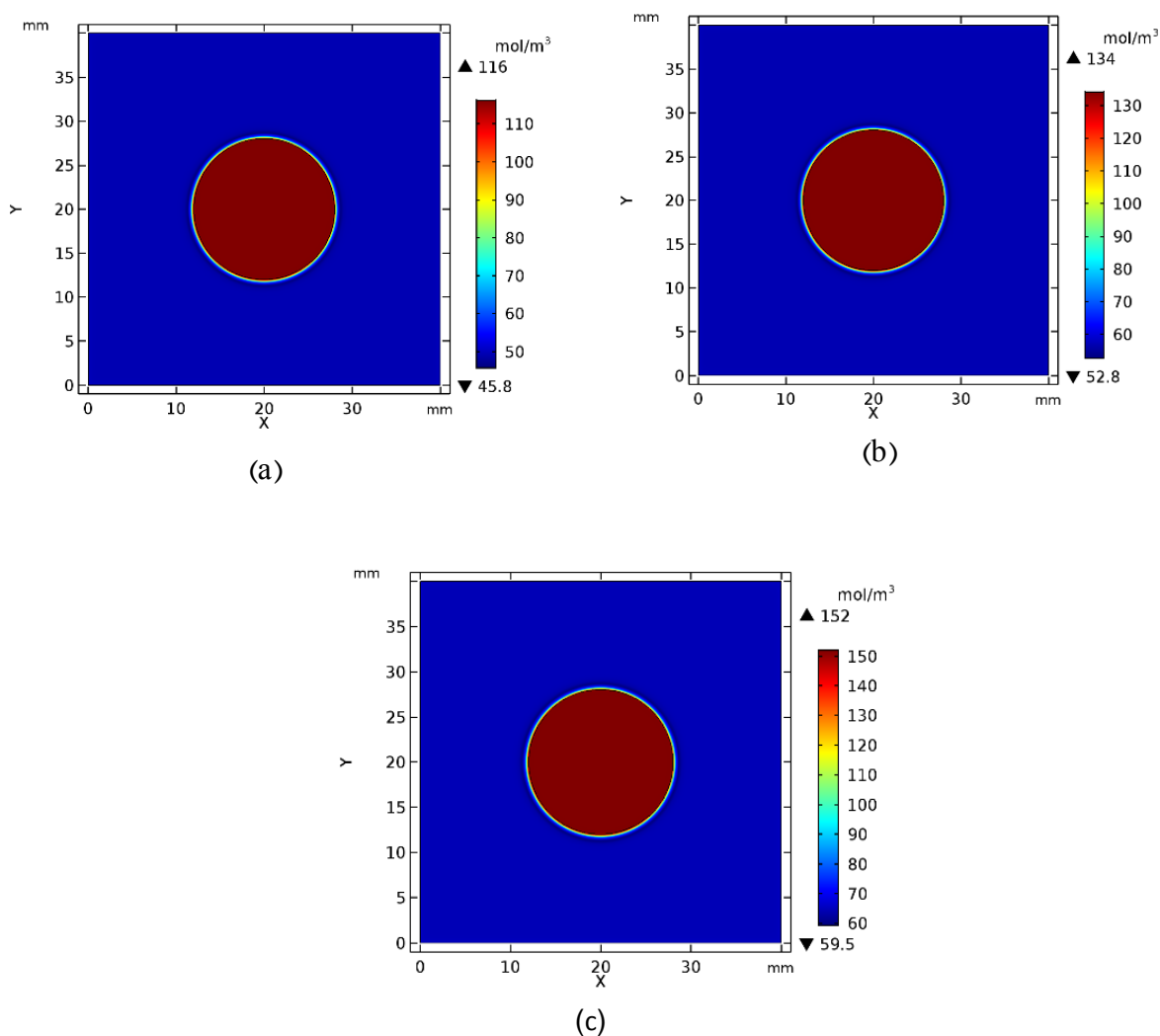


شکل ۳- توزیع دما در روش تزریق پیوسته در زمان $3600s$ در سه مقدار غلظت اولیه (a) $C_p=130$ ،

(b) $C_p=150$ و (c) $C_p=170$.

۳-۳- تعیین غلظت مایع میان بافتی ناشی از غلظت پلازما بر اساس تزریق توده‌ای

در شکل (۴) نتایج حاصل از حل معادلات بخش ۲-۲ در سه مقدار مختلف غلظت پلازما (C_{p0})، $۱۳۰ \frac{mol}{m^3}$ ، $۱۵۰ \frac{mol}{m^3}$ ، $۱۷۰ \frac{mol}{m^3}$ بر اساس تزریق توده‌ای، مقدار غلظت MNPs در فضایی میان‌بافتی تومور را مشاهده می‌کنیم. در مدت زمان ۳۶۰۰ s پس از تزریق $۱۳۰ \frac{mol}{m^3}$ ، مقدار ماکزیمم غلظت MNPs انباشته شده در تومور به $۱۱۶ \frac{mol}{m^3}$ و با تزریق $۱۵۰ \frac{mol}{m^3}$ ، مقدار ماکزیمم غلظت MNPs انباشته شده در تومور به $۱۳۴ \frac{mol}{m^3}$ ، در حالی با تزریق $۱۷۰ \frac{mol}{m^3}$ ، مقدار ماکزیمم غلظت MNPs انباشته شده در تومور به $۱۵۲ \frac{mol}{m^3}$ می‌رسد. و علت آن این است که در روش تزریق توده‌ای، مقدار غلظت پلازما MNPs به صورت نمایی با زمان کاهش می‌یابد و از طریق شبکه مویرگی از بافت نرمال گذشته و در بافت تومور انباشته می‌شود.



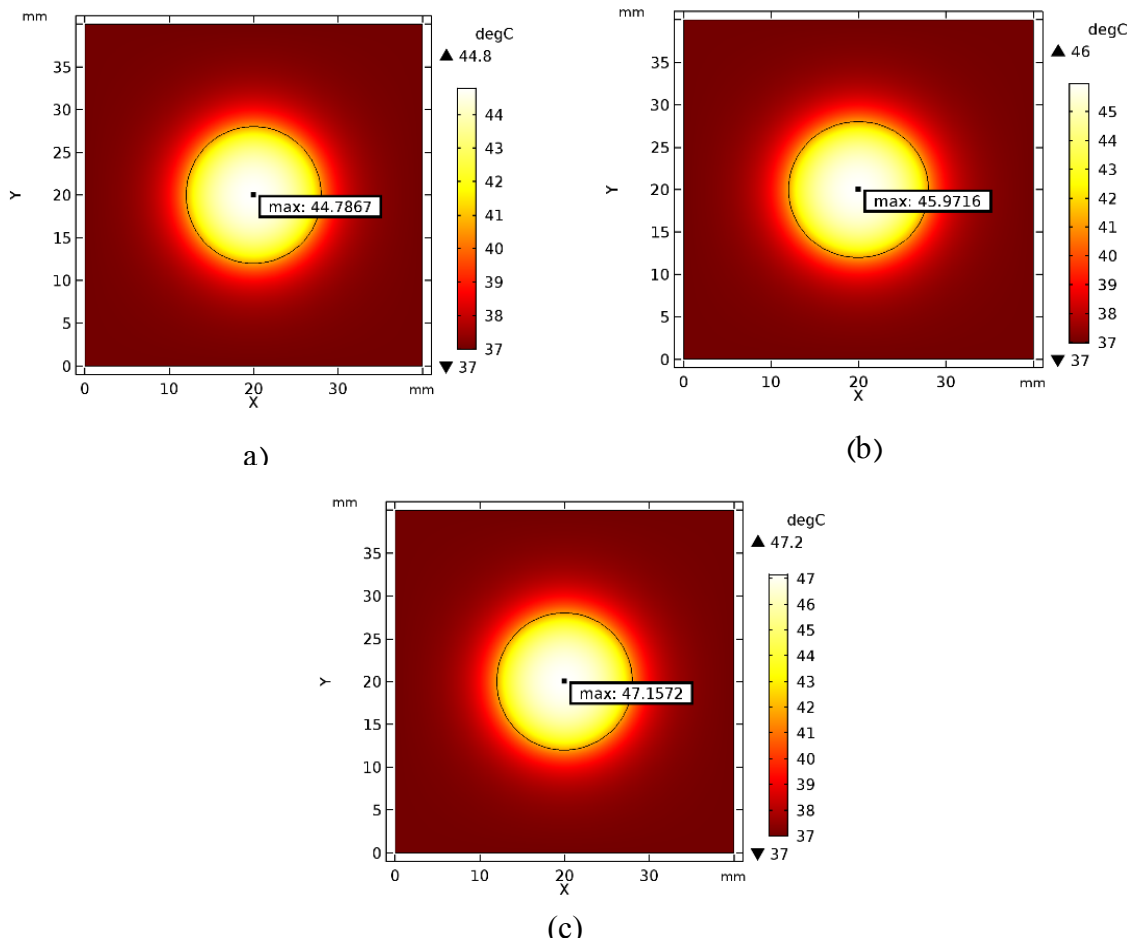
شکل ۴- غلظت میان بافتی در روش تزریق توده‌ای در زمان ۳۶۰۰ s در سه مقدار غلظت اولیه: (a) $C_{p0}=130$ ،

(b) $C_{p0}=150$ و (c) $C_{p0}=170$.

۳-۴- توصیف فیلد دما بر اساس تزریق توده‌ای

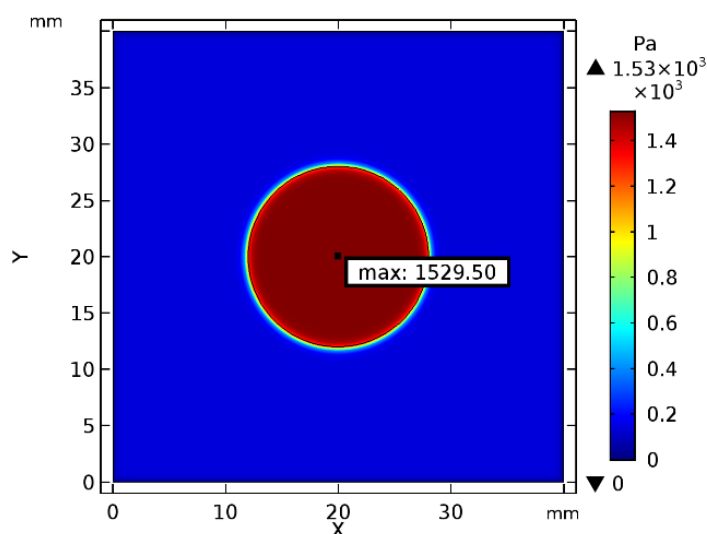
هنگامی که MNPs به صورت تزریق توده‌ای در فضای میان‌بافتی تومور انباشته شده، با اعمال امواج مغناطیسی متناوب در مدت زمان درمان ۳۶۰۰ s، MNPs امواج مغناطیسی را دریافت کرده و آن را تبدیل به انرژی حرارتی می‌کند. در شکل (۵) دما تولید شده در سه غلظت $۱۳۰ \frac{mol}{m^3}$ ، $۱۵۰ \frac{mol}{m^3}$ ، $۱۷۰ \frac{mol}{m^3}$ در بافت تومور مشاهده می‌کنیم. با تزریق $۱۳۰ \frac{mol}{m^3}$ مقدار دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $۴۴/۸ \text{ } ^\circ\text{C}$ و با تزریق $۱۵۰ \frac{mol}{m^3}$ دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $۴۶ \text{ } ^\circ\text{C}$ ، در حالی که با تزریق $۱۷۰ \frac{mol}{m^3}$ دمای ماکزیمم ایجاد شده در مرکز تومور به $۴۷/۲ \text{ } ^\circ\text{C}$ می‌رسد. در روش تزریق توده‌ای در غلظت $۱۷۰ \frac{mol}{m^3}$ دمای بافت از محدوده درجه حرارت درمان ($۴۰-۴۶ \text{ } ^\circ\text{C}$) [۵]-[۶] تجاوز کرده است و به بافت سالم اطراف تومور آسیب وارد می‌کند که با مقدار تزریق غلظت اولیه، درجه حرارت بافت قابل کنترل است.

شکل (۶) توزیع فشار در فضای میان‌بافتی داخل تومور را نشان می‌دهد، این فشار مستقل از نوع تزریق است. مقدار فشار موثر فضای میان‌بافتی و توزیع غلظت میان‌بافتی ناشی از غلظت پلاسما در دو روش تزریق پیوسته و تزریق توده‌ای در این مدل‌سازی با کار سفیدگر و همکاران [۲۰] نیز سازگار است.



شکل ۵- توزیع دما در روش تزریق توده‌ای در مدت زمان ۳۶۰۰s در سه مقدار غلظت اولیه: (a) $C_{P0}=130$.

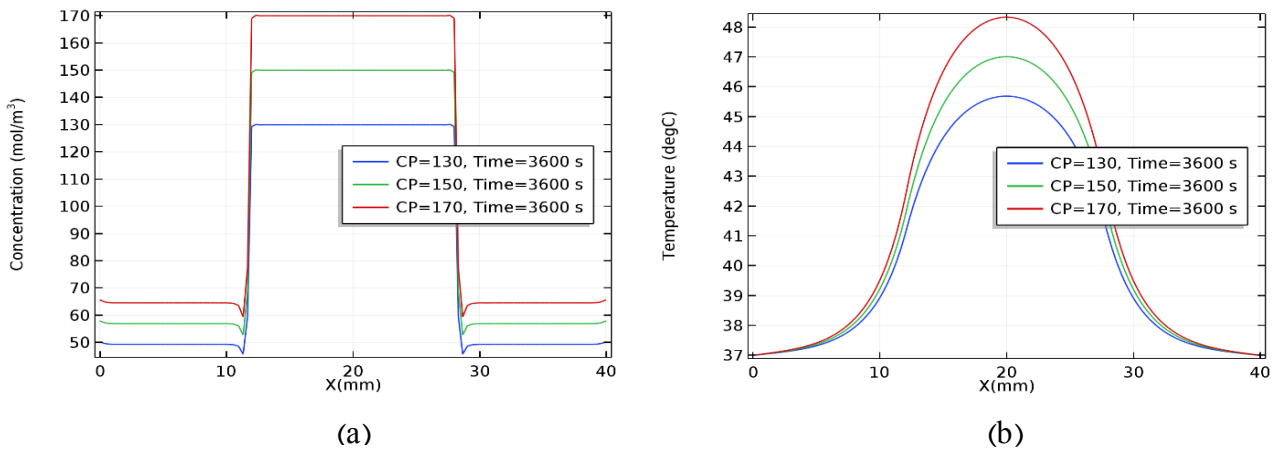
(b) $C_{P0}=150$ و (c) $C_{P0}=170$.



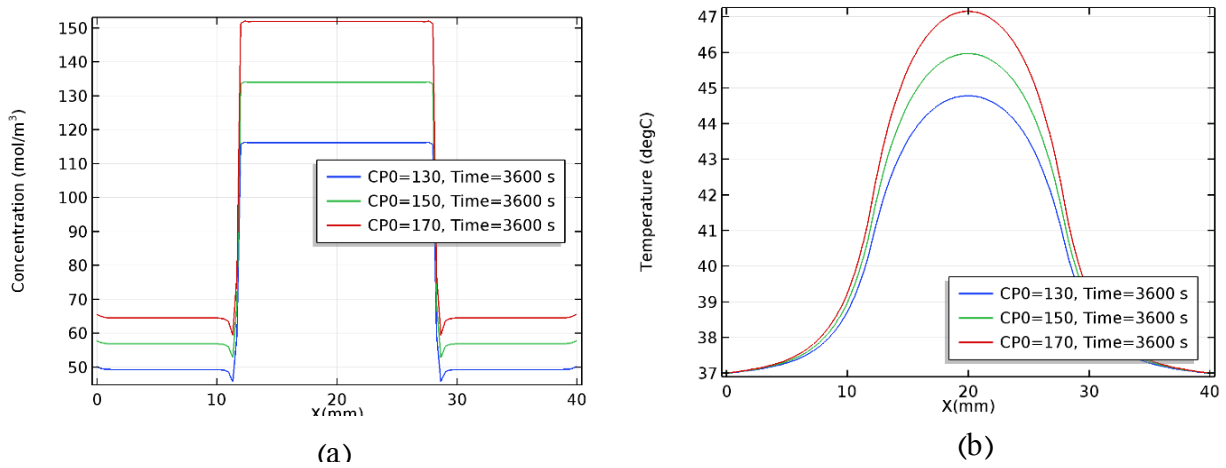
شکل ۶- توزیع فشار در روش‌های تزریق پیوسته و توده‌ای.

شکل (a-۷) نمودار مقدار غلظت مایع میان‌بافتی در روش تزریق پیوسته در مقادیر مختلف را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود در طول ۸ mm که شعاع تومور است با گذشت ۳۶۰۰ s تقریباً کل مقدار CP از طریق شبکه مویرگی از بافت نرمال گذشته و در بافت تومور به صورت یکنواخت انباشته می‌شود. شکل (b-۷) میدان دما در روش تزریق پیوسته در مقادیر مختلف را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود هر چه از بافت نرمال به بافت تومور نزدیک می‌شود، مقدار دما افزایش پیدا کرده و در طول ۸ mm که ناحیه بافت تومور است شیب نمودار میدان دما تندتر شده و در نهایت مقدار ماکزیمم دما در مرکز تومور که ناشی از تجمع MNPs در محدوده تومور است، ایجاد می‌شود. و همچنین با افزایش CP، از $130 \frac{mol}{m^3}$ به $150 \frac{mol}{m^3}$ و از $150 \frac{mol}{m^3}$ به $170 \frac{mol}{m^3}$ ، مقدار دما در تومور به میزان $1/3^\circ C$ افزایش پیدا خواهد کرد. و می‌توان نتیجه گرفت که مقدار دما بسیار وابسته به مقدار غلظت MNPs انباشته شده در تومور است.

در شکل (a-۸) نمودار غلظت مایع میان‌بافتی در هر سه تزریق توده‌ای در مقادیر مختلف $130 \frac{mol}{m^3}$ ، $150 \frac{mol}{m^3}$ ، $170 \frac{mol}{m^3}$ را در مدت زمان ۳۶۰۰ s نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود با روش تزریق توده‌ای از $130 \frac{mol}{m^3}$ غلظت پلاسما تقریباً ۸۹٪/۲۳، و از $150 \frac{mol}{m^3}$ غلظت پلاسما تقریباً ۸۹٪/۳۳، و از $170 \frac{mol}{m^3}$ غلظت پلاسما تقریباً ۸۹٪/۴۱، در فضای میان‌بافتی تومور انباشته می‌شود و علت آن این است که در تزریق توده‌ای مقدار غلظت پلاسما به صورت نمایی با زمان کاهش می‌یابد. در شکل (b-۸) نمودار میدان دما در هر سه تزریق توده‌ای در مقادیر مختلف $130 \frac{mol}{m^3}$ ، $150 \frac{mol}{m^3}$ ، $170 \frac{mol}{m^3}$ را در مدت زمان ۳۶۰۰ s نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود در مرکز بافت نرمال و بافت تومور، در جهت محدوده تومور مقدار دما افزایش پیدا کرده که ناشی از تجمع MNPs در فضای داخل تومور است. و همچنین با افزایش CP، از $130 \frac{mol}{m^3}$ به $150 \frac{mol}{m^3}$ و از $150 \frac{mol}{m^3}$ به $170 \frac{mol}{m^3}$ ، مقدار دما در تومور به میزان $1/2^\circ C$ افزایش پیدا خواهد کرد. این نتایج نشان می‌دهد که غلظت بالاتر مایع مغناطیسی برای رسیدن به درجه حرارت بالاتر در طول درمان هایپرترمیا مفید است.



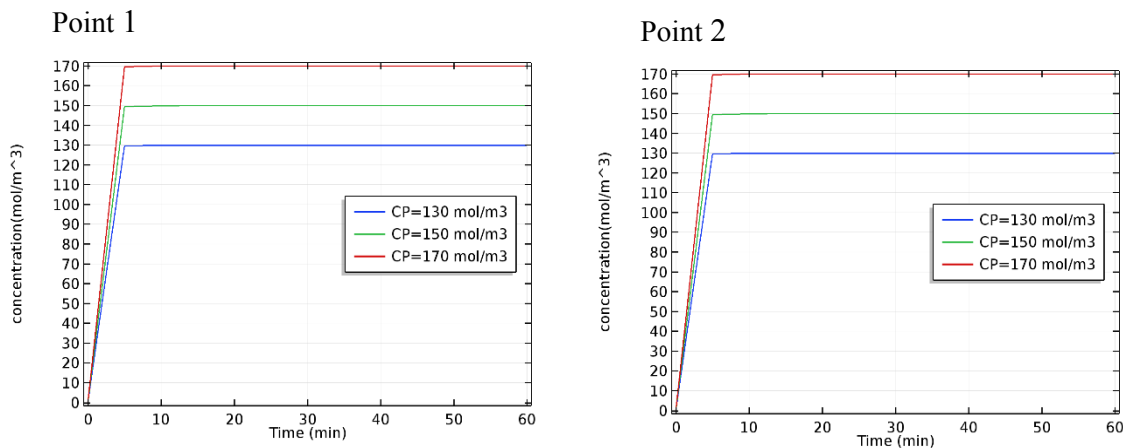
شکل ۷- (a) نمودار غلظت میان‌یافتی و (b) میدان دما در روش تزریق پیوسته.



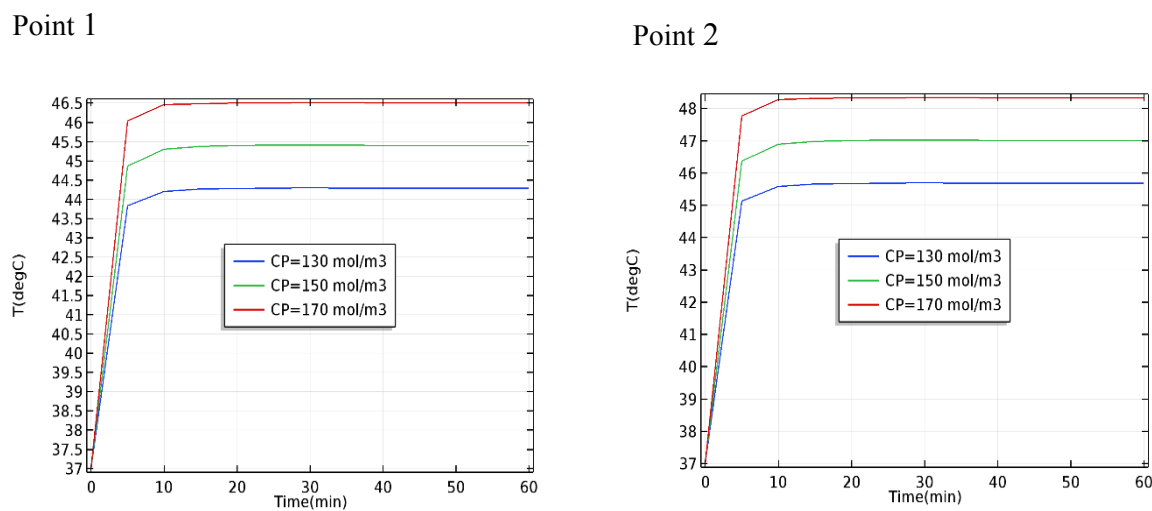
شکل ۸- (a) نمودار غلظت میان‌یافتی و (b) میدان دما در روش تزریق توده‌ای

تغییرات غلظت و دما در دو نقطه $x=20\text{mm}$ و $x=15\text{mm}$ در شکل‌های بعدی نشان داده شده است. تغییرات غلظت در هر دو نقطه دارای تغییرات یکسانی برای روش‌های تزریق مورد بررسی است. اما توزیع دما در این نقاط با یکدیگر متفاوت است. این موضوع به این دلیل است که در مورد غلظت عامل اثرگذار نرخ جریان دارو از مویرگ‌ها به داخل بافت است که منجر به توزیع یکنواخت و بهتر دارو می‌شود. اما در مورد توزیع دما، ترم پخش حرارتی عامل غالب در توزیع دما است که به همین دلیل در مرکز تومور که محل تقارن است بیشترین مقدار را دارد و با فاصله‌گیری از آن کاهش می‌یابد. همانطور که انتظار می‌رود در تزریق پیوسته توزیع دمایی یکنواختی در طول زمان در مقایسه با تزریق توده‌ای داریم. توزیع غلظت و دما در طول زمان در نقاط اشاره شده برای تزریق پیوسته در شکل (۸-۹) نشان داده شده است.

توزیع غلظت و دما در طول زمان در نقاط اشاره شده برای تزریق توده‌ای در شکل (۱۱-۱۰) نشان داده شده است. فشار میان بافتی برای نقاط اشاره شده در شکل (۱۱) ارائه شده است. لازم به توضیح است که با توجه به وابستگی فشار فقط به معادلات جریان سیال (معادله داریسی) مستقل از نوع تزریق است.

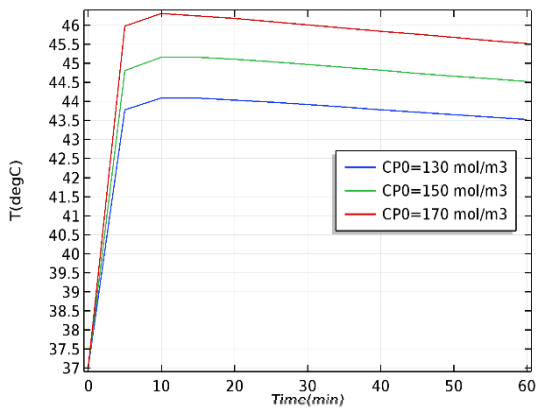


شکل ۸- غلظت میان بافتی در روش تزریق پیوسته در مدت زمان ۳۶۰۰ S در نقاط point1(x=15mm) و point2 (x=20mm)

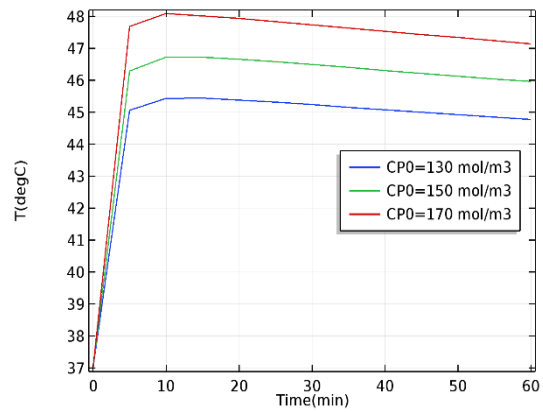


شکل ۹- توزیع دما در روش تزریق پیوسته در مدت زمان ۳۶۰۰ S در نقاط point1(x=15mm) و point2(x=20mm)

Point1

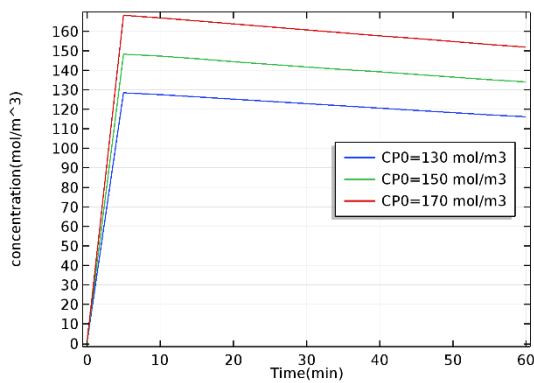


Point2

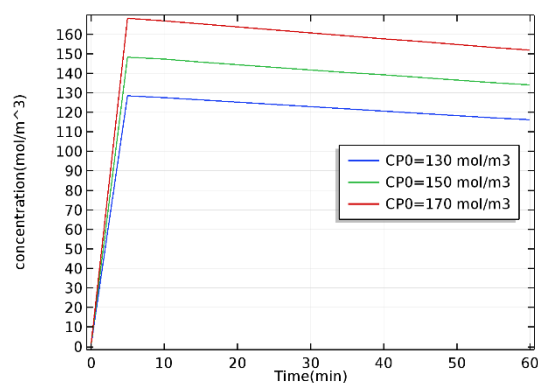


شکل ۱۱- توزیع دما در روش تزریق توده‌ای در مدت زمان ۳۶۰۰ s در نقاط point1(x=15mm) و point2(x=20mm)

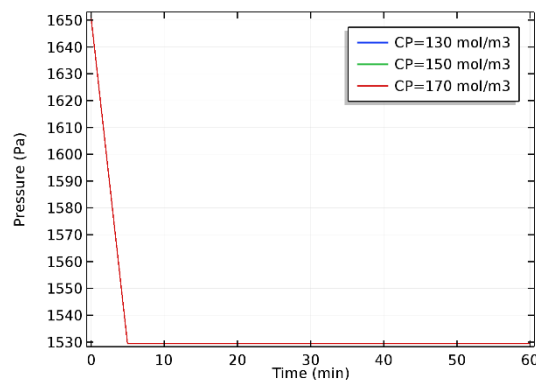
Point1



Point2



شکل ۱۰- غلظت میان بافتی در روش تزریق توده‌ای در مدت زمان ۳۶۰۰ s در نقاط point1(x=15mm) و point2(x=20mm)



شکل ۱۱- توزیع فشار در مدت زمان ۳۶۰۰ s در نقاط point1(x=15mm) و point2(x=20mm):

(A) تزریق پیوسته و (B) روش تزریق توده‌ای

۴- نتیجه گیری

در این مقاله به منظور بررسی اثر تزریق شریانی به عنوان روش رسانش دارو به تومور برای MNPs، معادلات ریاضی مبتنی بر جریان سیال و توزیع ماده حل شدنی مورد بررسی قرار گرفت. این معادلات که شامل معادله پیوستگی ریال ممنتوم، معادله پخش و جابه جایی انتقال جرم و همچنین معادله انتقال حرارت بایولوژیکی است توسط روش عددی المان محدود حل شده اند. در مقایسه با تزریق موضعی این نتایج حاصل شده است:

۱- با استفاده از تزریق شریانی، MNPs در داخل فضای میان بافتی تومور یکنواخت توزیع شده است.
 ۲- مقدار حرارت تولید شده در داخل تومور بیشتر از بافت سالم اطراف و ماکزیمم درجه حرارت در مرکز تومور تولید شده است.

۳- مقدار تجمع MNPs داخل بافت تومور در تزریق پیوسته بیشتر از تزریق توده ای مشاهده شد و علت آن این است که در تزریق توده ای مقدار غلظت پلاسما به صورت نمایی با زمان کاهش می یابد. و همچنین مقدار حرارت تولید شده در داخل تومور در تزریق پیوسته بیشتر از تزریق توده ای است.

۴- درجه حرارت میدان دما در بافت نرمال و تومور قابل کنترل است. تعیین میدان دما به دو فاکتور غلظت مایع میان بافتی و SAR (نرخ جذب ویژه) بسیار وابسته است. تعیین مقدار SAR، نانوذرات مغناطیسی که به صورت تجربی بدست خواهد آمد به عواملی همچون اندازه نانو ذرات مغناطیسی و مقدار دامنه مغناطیسی که از خارج بدن اعمال می شود، وابسته است که نانوذرات مغناطیسی با دریافت امواج مغناطیسی، آن را تبدیل به انرژی حرارتی می کنند و باعث تخریب سلول های تومور می شوند.

مراجع

- [1] Salunkhe, A.B., Khot, V.M., and Pawar, S.H., "Magnetic Hyperthermia with Magnetic Nanoparticles: A Status Review", *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Vol. 14, No. 5, pp. 572-594, (2014).
- [2] Ng, E.Y.K., and Kumar, S.D., "Physical Mechanism and Modeling of Heat Generation and Transfer in Magnetic Fluid Hyperthermia through Néelian and Brownian Relaxation: A Review", *Biomed Eng Online*, Vol. 16, No. 1, pp. 1-22, (2017).
- [3] Stewart, J.R., "Past Clinical Studies and Future Directions", *Cancer Research*, Vol. 44, No. October, pp. 4902-4905, (1984).
- [4] Zee, J. Van Der, "Review Heating the Patient: A Promising Approach?", *Annals of Oncology*, Vol. 13, No. 8, pp. 1173-1184, (2002).
- [5] Javidi, M., Heydari, M., Karimi, A., Haghpanahi, M., Navidbakhsh, M., and Razmkon, A., "Evaluation of the Effects of Injection Velocity and Different Gel Concentrations on Nanoparticles in Hyperthermia Therapy", *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, Vol. 4, No. 4, pp. 151-162, (2014).

- [6] Gupta, P.K., Singh, J., and Rai, K.N., "Numerical Simulation for Heat Transfer in Tissues during Thermal Therapy", *Journal of Thermal Biology*, Vol. 35, No. 6, pp. 295-301, (2010).
- [7] Brown, S.L., Hunt, J.W., and Hill, R.P., "Differential Thermal Sensitivity of Tumour and Normal Tissue Microvascular Response During Hyperthermia", *International Journal of Hyperthermia*, Vol. 8, No. 4, pp. 501-514, (1992).
- [8] Westermark, N., "The Effect of Heat Upon Rat-Tumors 1", *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, Vol. 52, No. 3, pp. 257-322, (1927).
- [9] Gerweck, L.E., "At Elevated Modification of Cell Lethality Temperatures the PH Effect", *Radiation Research*, Vol. 70, No. 1, pp. 224-235, (2014).
- [10] Le Renard, P.E., Jordan, O., Faes, A., Petri-Fink, A., Hofmann, H., Rüfenacht, D., Bosman, F., Buchegger, F., and Doelker, E., "The in Vivo Performance of Magnetic Particle-loaded Injectable, in Situ Gelling, Carriers for the Delivery of Local Hyperthermia", *Biomaterials*, Vol. 31, No. 4, pp. 691-705, (2010).
- [11] Ito, A., Shinkai, M., Honda, H., and Kobayashi, T., "Medical Application of Functionalized Magnetic Nanoparticles", *Journal of Bioscience and Bioengineering*, Vol. 100, No. 1, pp. 1-11, (2005).
- [12] Kumar, C.S.S.R., and Mohammad, F., "Magnetic Nanomaterials for Hyperthermia-based Therapy and Controlled Drug Delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol. 63, No. 9, pp. 789-808, (2011).
- [13] Yue, K., Yu, C., Lei, Q., Luo, Y., and Zhang, X., "Numerical Simulation of Effect of Vessel Bifurcation on Heat Transfer in the Magnetic Fluid Hyperthermia", *Applied Thermal Engineering*, Vol. 69, No. 1-2, pp. 11-18, (2014).
- [14] Tang, Y., dong, Jin, T., and Flesch, R.C.C., "Impact of Different Infusion Rates on Mass Diffusion and Treatment Temperature Field During Magnetic Hyperthermia", *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 124, pp. 639-645, (2018).
- [15] Zakariapour, M., Hamedi, M.H., and Fatouraei, N., "Numerical Investigation of Magnetic Nanoparticles Distribution Inside a Cylindrical Porous Tumor Considering the Influences of Interstitial Fluid Flow", *Transport in Porous Media*, Vol. 116, No. 1, pp. 251-274, (2017).
- [16] Pavel, M., and Stancu, A., "Ferromagnetic Nanoparticles Dose Based on Tumor Size in MFH Cancer Therapy", Vol. 192, No. 2007, pp. 2009, (2009).
- [17] Tang, Y., and Flesch, R.C.C., "Numerical Investigation of Temperature Field in Magnetic Hyperthermia Considering Mass Transfer and Diffusion in Interstitial Tissue", *Journal of Physics D: Applied Physics*, pp. aa9b9a, (2018).
- [18] Astefanoaei, I., Dumitru, I., Chiriac, H., and Stancu, A., "Thermofluid Analysis in Magnetic Hyperthermia using Low Curie Temperature Particles", *IEEE Transactions on Magnetics*, Vol. 52, No. 7, (2016).
- [19] Soltani, M., and Chen, P., "Effect of Tumor Shape and Size on Drug Delivery to Solid Tumors", *Journal of Biological Engineering*, Vol. 6, No. 4, pp. 4, (2012).

- [20] Sefidgar, M., Soltani, M., Raahemifar, K., Bazmara, H., Nayinian, S., and Bazargan, M., "Effect of Tumor Shape, Size, and Tissue Transport Properties on Drug Delivery to Solid Tumors", *Journal of Biological Engineering*, Vol. 8, No. 1, pp. 12, (2014).
- [21] Steuperaert, M., Falvo D'Urso Labate, G., Debbaut, C., De Wever, O., Vanhove, C., Ceelen, W., and Segers, P., "Mathematical Modeling of Intraperitoneal Drug Delivery: Simulation of Drug Distribution in a Single Tumor Nodule", *Drug Delivery*, Vol. 24, No. 1, pp. 491-501, (2017).
- [22] Sefidgar, M., Soltani, M., Raahemifar, K., and Bazmara, H., "Effect of Fluid Friction on Interstitial Fluid Flow Coupled with Blood Flow Through Solid Tumor Microvascular Network", *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, Vol. 2015, No. Article ID 673426, (2015).
- [23] Soltani, M., Sefidgar, M., Bazmara, H., Casey, M.E., Subramaniam, R.M., Wahl, R.L., and Rahmim, A., "Spatiotemporal Distribution Modeling of PET Tracer Uptake in Solid Tumors", *Annals of Nuclear Medicine*, Vol. 31, No. 2, pp. 109-124, (2017).
- [24] Michel, C.C., "Starling: The Formulation of His Hypothesis of Microvascular Fluid Exchange and Its Significance after 100 Years", *Experimental Physiology*, Vol. 82, No. 1, pp. 1-30, (1997).
- [25] Ribba, B., Saut, O., Colin, T., Bresch, D., Grenier, E., and Boissel, J.P., "A Multiscale Mathematical Model of Avascular Tumor Growth to Investigate the Therapeutic Benefit of Anti-invasive Agents", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 243, No. 4, pp. 532-541, (2006).
- [26] Vafai, K., "*POROUS Media, Application in Biological Systems and Biotechnology*", Taylor and Francis, New York, (2011).
- [27] Dormann, S., and Deutsch, A., "Modeling of Self-organized Avascular Tumor Growth with a Hybrid Cellular Automaton", in *Silico Biology*, Vol. 2, No. 3, pp. 393-406, (2002).
- [28] Arifin, D.Y., Wang, C., and Smith, K.A., "Patient-specific Chemotherapeutic Drug Delivery to Brain Tumors Brain Tissue Tumor Ventricle", *Mimics Innovation Awards*, pp. 1-9, (2007).
- [29] Alazmi, B., and Vafai, K., "Constant Wall Heat Flux Boundary Conditions in Porous Media under Local Thermal Non-equilibrium Conditions", *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 45, No. 15, pp. 3071-3087, (2002).
- [30] Khanafer, K., Bull, J.L., Pop, I., and Berguer, R., "Influence of Pulsatile Blood Flow and Heating Scheme on the Temperature Distribution During Hyperthermia Treatment", *International Journal of Heat and Mass Transfer*, Vol. 50, No. 23-24, pp. 4883-4890, (2007).
- [31] Sefidgar, M., Soltani, M., Raahemifar, K., Sadeghi, M., Bazmara, H., Bazargan, M., and Mousavi Naenian, M., "Numerical Modeling of Drug Delivery in a Dynamic Solid Tumor Microvasculature", *Microvascular Research*, Vol. 99, No. 0, pp. 43-56, (2015).

- [32] Shojaee, P., Niroomand-Oscuii, H., Sefidgar, M., and Alinezhad, L., "Effect of Nanoparticle Size, Magnetic Intensity, and Tumor Distance on the Distribution of the Magnetic Nanoparticles in a Heterogeneous Tumor Microenvironment", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 498, pp. 166089, (2020).
- [33] Patlak, C.S., Goldstein, D.A., and Hoffman, J.F., "The Flow of Solute and Solvent Across a Two-Membrane System", *Journal of Theoretical Biology*, Vol. 5, No. 3, pp. 426-442, (1963).
- [34] Orlanski, I., "A Simple Boundary Condition for Unbounded Hyperbolic Flows", *Journal of Computational Physics*, Vol. 21, No. 3, pp. 251-269, (1976).
- [35] Tenn, C.C., Mikler, J.R., Hill, I., Weatherby, K., Garrett, M., Caddy, N., Stewart, C., Huang, C.N.K.Y., Troyer, J., Lundy, P.M., and Sawyer, T.W., "Recombinant Human Butyrylcholinesterase as a Therapeutic Agent to Counteract the Effects of VX Toxicity in Domestic Swine", *J. Med CBR Def*, Vol. 6, pp. 1-20, (2008).
- [36] Sefidgar, M., Soltani, M., Bazmara, H., Mousavi, M., Bazargan, M., and Elkamel, A., "Interstitial Flow in Cancerous Tissue: Effect of Considering Remodeled Capillary Network", *Journal of Tissue Science & Engineering*, Vol. 4, No. 3, pp. 1-8, (2014).
- [37] Pennes, H.H., "Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm", *Journal of Applied Physiology*, Vol. 1, No. 2, pp. 93-122, (1948).
- [38] Rosensweig, R.E., "Heating Magnetic Fluid with Alternating Magnetic Field", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 252, pp. 370-374, (2002).
- [39] Fortin, J.P., Wilhelm, C., Servais, J., Ménager, C., Bacri, J.C., and Gazeau, F., "Size-sorted Anionic Iron Oxide Nanomagnets as Colloidal Mediators for Magnetic Hyperthermia", *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 129, No. 9, pp. 2628-2635, (2007).
- [40] Kallumadil, M., Tada, M., Nakagawa, T., Abe, M., Southern, P., and Pankhurst, Q.A., "Suitability of Commercial Colloids for Magnetic Hyperthermia", *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 321, No. 10, pp. 1509-1513, (2009).
- [41] Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U.O., and Mahmoudi, M., "Magnetic Fluid Hyperthermia: Focus on Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles", *Advances in Colloid and Interface Science*, Vol. 166, No. 1-2, pp. 8-23, (2011).
- [42] Huber, D.L., "Synthesis, Properties, and Applications of Iron Nanoparticles", *Small*, Vol. 1, No. 5, pp. 482-501, (2005).
- [43] Cervadoro, A., Giverso, C., Pande, R., Sarangi, S., Preziosi, L., Wosik, J., Brazdeikis, A., and Decuzzi, P., "Design Maps for the Hyperthermic Treatment of Tumors with Superparamagnetic Nanoparticles", *PLoS ONE*, Vol. 8, No. 2, pp. 1-14, (2013).
- [44] Gupta, P., Singh, J., and Rai, K., "Numerical Simulation for Heat Transfer in Tissues during Thermal Therapy", *J. Therm Biol*, Vol. 35, No. 6, pp. 295-301, (2010).

فهرست نمادهای انگلیسی

MFH:	هایپرترمیا مایع مغناطیسی
MNPs:	نانو ذرات مغناطیسی
IONP:	نانو ذرات اکسید آهن
V:	سرعت سیال جریان میان بافتی (IFV) (m/s)
L _p :	ضریب رسانش هیدرولیکی از دیوار مویرگ ($m/Pa s$)
$\frac{S}{V}$:	مساحت سطح بر واحد حجم بافت (m^{-1})
P _V :	فشار خون در میکروگ (Pa)
P _I :	فشار سیال میان بافتی (IFP) (Pa)
$\frac{L_{pL}S_L}{V}$:	ضریب فیلتراسیون رگ لنف ($m s/kg$)
P _L :	فشار هیدرواستاتیک رگهای لنف (Pa)
k _p :	نفوذپذیری محیط متخلخل (m^2)
F:	نیروهای حجم
C:	غلظت ماده حل شدنی در سیال میان بافتی (DCIF) (mol/m^3)
D:	ضریب نفوذ موثر مایع مغناطیسی در بافت (m^2/s)
C _p :	غلظت ماده حل شدنی در پلاسما (mol/m^3)
c _n :	ظرفیت گرمایی ویژه بافت نرمال ($J/kg \text{ } ^\circ C$)
c _t :	ظرفیت گرمایی ویژه بافت توموری ($J/kg \text{ } ^\circ C$)
c _b :	ظرفیت گرمایی ویژه خون ($J/kg \text{ } ^\circ C$)
k:	هدایت حرارتی ($W/m \text{ } ^\circ C$)
P:	ضریب نفوذپذیری IONPs در میکروگ ها (m/s)
$\frac{S}{V}$:	مساحت سطح میکروگ بر واحد حجم تومور (m^{-1})
P _e :	عدد پکلت
SAR:	نرخ جذب ویژه (W/g)
T _b :	دمای خون (K)
w _b :	نرخ پرفیوژن خون ($1/s$)

نمادهای یونانی

Φ _B :	ترم نرخ جریان از میکروگ ها به بافت و یا بالعکس (S^{-1})
Φ _L :	ترم جریان جذب شده توسط سیستم لنف (S^{-1})
σ _T :	ضریب بازتاب اسمزی

π_V :	فشار اسمزی میکروورگ (Pa)
π_i :	فشار اسمزی میان بافتی (Pa)
ρ :	چگالی (kg/m^3)
μ :	ویسکوزیته (Pa s)
\mathcal{K} :	هدایت هیدرولیکی درون بافتی ($\text{m}^2/\text{Pa s}$)
Φ_B :	مقدار انتقال ماده بر واحد حجم از میکروورگ‌ها به فضای میان بافتی ($\text{mol}/(\text{m}^3 \text{ s})$)
Φ_L :	مقدار نرخ انتقال ماده از فضای میان بافتی به سیستم لنفاوی ($\text{mol}/(\text{m}^3 \text{ s})$)
σ_1 :	ضریب بازتابش فیلتراسیون
τ :	نیمه عمر پلازما دارو

Abstract

In the treatment of magnetic hyperthermia (MFH), tumor cells are degraded under the heat generated by magnetic nanoparticles (MNPs) under an intermittent magnetic field. The function of MFH treatment depends on factors such as concentrations and the distribution of MNPs within the tumor's interstitial space. A prominent method for the accumulation of MNPs within the tumor area is arterial infusion. In this study, a complex numerical model based on the solution of advanced mathematical equations, by injection of MNPs into the arteries, the transfer of a soluble substance from the wall to the arteries through the presence of a concentration gradient due to the difference in plasma concentration and interfacial concentration leads to the diffusion mechanism, And fluid movement due to the pressure gradient leads to the displacement of MNPs. For this purpose, in three constant concentrations of plasma, $130 \frac{mol}{m^3}$, $150 \frac{mol}{m^3}$, $170 \frac{mol}{m^3}$, based on two continuous injections and mass injections, their effects on the concentration of the antifungal fluid and The temperature field is treated during hyperthermia magnetic therapy.