لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۵، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۴، صفحات: ۲–۲.

مقاله يژوهثي

بررسـی تأثیر نانوذرات و شـدت لیزر در درمان سرطان و تغییرات دمایی بافت پساز تابش

خلاصه

مقدمه: هایپرترمی با لیزر یکی از امیدبخش ترین شیوههای غیرتهاجمی درمان سرطان است. افزودن نانومیلههای طلا به بافت باعث بهبود قابل توجه در فرآیند درمان می سود. کنترل دما بهمنظور افزایش دما و حفظ بافت سالم درطی فرآیند درمان الزمی است. در این مقاله فرآیند درمان سرطان پوست با لیزر و نانومیلههای طلا شبیه سازی و مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین در این مقاله برای اولین بار توزیع دما در بافت پس از توقف تابش لیزر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: تومور و دامنهٔ فیزیکی به صورت استوانه هایی به ترتیب با شعاع و ارتفاع (۵ ۱۰،) و (۲۰، ۲۰) میلی متر درنظر گرفته شده و نانومیله های طلا با غلظت ۲۰/۰۰ درصد و به طور یکنواخت در ناحیهٔ تومور توزیع شده است، سپس ناحیهٔ تومور تحت تابش لیزر با شدت ۱ W/cm⁷ قرار گرفته است. شبیه سازی ها بر اساس حل همزمان معادلهٔ بیو گرمایی، معادلهٔ آرنیوس و با درنظر گرفتین جذب نور لیزر در تومور، نانومیله های طلا و بافت بیمار و با به کاربردن مدل کریبیچولمر و با روش المان محدود FEM انجام شده است. در شبیه سازی ها تأثیر پراکندگی نور لیزر، گرمای متابولیک، رسانش بافت و تومور و نیز نرخ پرفیوژن خون در نظر گرفته شده است.

یافته ها: نتایج تحقیقات نشان می دهد که بیشترین مقدار افزایش دما در سطح و در مرکز تومور وجود دارد و دما در این ناحیه تا ۹۸ درجهٔ سانتی گراد افزایش می یابد و با دورشدن از این نقطه در راستای شعاعی و راستای محور z میزان افزایش دما کاهش می یابد. همچنین نقطهٔ مرکزی دارای بیشترین شیب افزایش کسر تخریب می باشد و این شیب همانند دما با دور شدن از نقطهٔ فوق کاهش می یابد. نتایج بررسی تأثیر شدت و زمان تابش لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی در فرآیند درمان دارند به طوری که انتخاب نادرست آن ها می تواند منجربه عدم تخریب کامل تومور شود. همچنین نتایج نشان داد که مقدار دما پس از توقف تاب ش لیزر کاهش پیدا می کند و دمای تمام نقاط بافت و تومور پس از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ درجهٔ سانتی گراد می رسد که دمایی ایمن برای بافت می باشد.

واژههای کلیدی: فتوترمال تراپی، نانومیلههای طلا، تومور سرطان پوست، معادلهٔ بیو گرمایی، روش المان محدود مریم علیاننژادی ^۱ امیرحسین ملازاده ^۲ مهران مینباشی ^۲

 ۱۰. استادیار گروه فیزیک اتمی، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

 کارشناسی ارشد فیزیک حالت جامد، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران، ایران

نویسندهٔ مسئول: مریم علیاننژادی، تلفن: ۰۹۳۹۵۰۱۶۷۳۱ یستالکترونیک:m_aliannezhadi@semnan.ac.ir

تکثیر غیرعادی سلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشکل منجربه ایجاد تومورهای سرطانی می شود. این سلول های سرطانی می توانند ازطریق عروق لنفاوی به سایر قسمتهای بدن منتقل گردند و باعث مختل شدن عملكرد اعضاء اصلى بدن و حتى مرك فرد بيمار شوند. تمام سلولهای بدن چه سلولهای طبیعی و چه غیر طبیعی به گرما حساس هستند، بنابراین یک شیوهٔ رایج برای درمان تومورهای سرطانی استفاده از منابع مختلف گرما مثل لیزر [1] مایکروویو [۲]و امواج فراصوت با شدت بالا (HIFU)⁽[۳] برای تخریب سلولهای سرطانی می باشد. این سلولها دراثر افزایش دما تخریب می شوند، این روش درمان به روش هایپرترمی معروف میباشد. .هایپرترمی میتواند بهتنهایی یا بههمراه سایر روشهای اســتاندارد مانند رادیوتراپی و شــیمیدرمانی استفاده شـود[۴و۵]. نتایج تحقیقات نشان داده است که سلولهای تومور در PH پایین تری نسبت به سلولهای سالم قرار دارند و بنابراین حساسیت بیشتری نسبت به اعمال حرارت دارند و سريعتر ازبين مي وند. همچنين قسمتهايي از تومور که هیپوکسیک هستند و پرفیوژن و انتقال اکسیژن کمتری به این نواحی اتفاق می افتد، سریعتر گرم می شوند و امکان گرم کردن انتخابی تا حدودي فراهم است[۶].

استفاده از هریک از منابع گرمایش فوق دارای مزایا و معایب خاص خود میباشد. استفاده از لیزر برای درمان سرطان نسبت به سایر روشها دارای عوارض کمتری است و دوران نقاهت کمتری دارد، بنابراین مورد توجه خاص قرار گرفته است. اساس این فرآیند تبادل حرارتی بین پرتوی لیزر و ناحیهٔ تومور می باشد و در هاییر ترمی با لیزر به دلیل جذب یایین نور لیزر در ناحیهٔ تومور، عملاً شدتهای بالای نور لیزر و زمان تابش زیاد مورد نیاز است و همچنین نور جذبنشده وارد نواحی بعدی بدن در مسیر انتشار خود می شود که می تواند به آن اعضا آسیب قابل توجهی وارد کند. خوشـبختانه پیشـرفتهای اخیر در زمینهٔ نانوفناوری و نانوبیوتکنولوژی دریچهٔ جدیدی را در حوزهٔ درمان غیرتهاجمی تومورهای سرطانی با لیزر گشوده است. نانومواد دارای جذب بالای نور لیزر در نواحی مرئی و مادون قرمز می باشند، بنابراین با وارد کردن نانومواد سازگار با ساختار زیستی در ناحیهٔ تومور و تابش نور لیزر می توان شرایطی را ایجاد کرد که نور لیزر به مقدار زياد در ناحيهٔ تومور جذب شود و دما در ناحيهٔ تومور افزايش يابد و تومور سرطانی تخریب شود. دراین صورت نیازی به شدتهای بالای لیزر و زمانهای بالای تابش وجود ندارد و عملاً بخش ناچیزی از شدت لیزر وارد نواحي ديگر بدن مي شود [٧٩].

درادامهٔ روند تحقیقات، نانومواد مختلف با شــکل و سـایز متفاوت برای این منظور مطرح و مورد بررسـی قرار گرفتند کـه از آنجمله میتوان به

نانوپوسته ها طلا [۸و۹] و نانومیلهٔ طلا (GNR) [۱۰۱۲] و نانولوله های کربنے [۱۴و۱۳] و نانومکعبهای طلا [۱۵و۱۶] اشارہ کرد. نتایج درمان تومور سـرطانی در موش با اسـتفاده از لیزر و نانولولههای کربنی نشـان داد کــه تومـور کاملاً از بین رفته و موش بهبود کامل یافته اسـت و فقط زخمی سطحی روی پوست آن مشاهده شد [۱۷]. بیشتر تحقیقات در این حوزه برروی نانومواد طلا متمرکز شده است که دلیل این امر سازگاری خوب این ماده با بافت بدن است. نتایج تحقیقات برروی طلا نشان داد که طول موج جذب بیشینهٔ نانوپوستهها و نانومیلههای طلا را میتوان به سهولت با تغيير نسبت قطر پوسته به قطر هستهٔ نانوپوستهها و نيز نسبت قطر به طول نانوميلهها تغيير داد و أنرا روى طولموج خاصى تنظيم كرد. به طور متداول جنس و ابعاد نانومواد را طورى انتخاب مى كنند كه بیشترین جذب را در ناحیهٔ NIR و طول موج ۷۰۰۲۵۰۰ نانومتر داشته باشد. به این ناحیه از طیف الکترومغناطیسی، نواردرمانی گفتهمی شود و برای درمان سرطان مناسبتر می باشد [۱۸] .ناحیهٔ میانی نوار درمان برای درمان تومور ســرطانی با لیزر و نانومواد بســیار مناسب است زیرا در این ناحیه جذب بافت سالم بسیار ناچیز و قابل صرفنظر کردن می باشد درحالي كه جذب نانوپوسته ها و نانوميله ها در اين ناحيه زياد است. درواقع، هرچه به مرزهای نوار درمانی نزدیک می شویم، میزان جذب نور افزایش می یابد که این افزایتش در طول موجهای حدود ۷۰۰۰ نانومتر و کمتر از آن بهدلیل جذب بالای خون در این ناحیه و در طول موجهای حدود ۲۵۰۰ نانومتر و بیشـتر از آن بهدلیل جذب بالای نور لیزر توسط رطوبت موجود در بافت میباشد. نتایج بررسیها برروی نانوپوستهها و نانومیله های طلا نشان داد که نانومیلهها نسبت به نانویوستهها دارای جذب بالاتر و تولید گرمای بیشتر در نوار درمانی می باشند [۱۹]. بنابراین در این مقاله استفاده از نانومیلههای طلا برای درمان تومورهای سرطانی ناحیهٔ پوست مورد بررسی قرار گرفته است.

کنت رل دما و جلوگی ری از افزایش بیش از حد آن در ناحیهٔ تومور و بافت سالم یکی از مهم ترین چالش های موجود در این حوزه می باشند به طوری که عدم کنترل دقیق آن می تواند منجربه آسیب های برگشت ناپذیری در بافت سالم و یا عدم نابودی کامل تومور سرطانی شود. عوامل مؤثر در ترموتراپی با نور لیزر و نانوم واد عبارتانداز: جنس، نوع، غلظت و ابعاد نانومواد، طول موج و شدت نور لیزر، نوع بافت سرطانی و بافت سالم اطراف آن و مدت زمان قرار گرفتن بافت در معرض تابش نور لیزر. انتخاب طول موج لیزر فرودی با توجه به ناحیه ای که بافت سرطانی در آن قرار دارد و نیز مشخصات نانوموادی که تزریق شده است، انجام می شود اما انتخاب نادرست شدت و یا مدت زمان تابش و نیز غلظت نانو می مواد باعث پیشروی فرآیند درمان در جهت معکوس می شود، بنابراین تخمین مقادیر مناسب و بررسی نتایج درمان از طریق شبیه سازی و یا آزمایش برروی حیواناتی که دارای بافت مشابه می باشند، الزامی است.

Gold Nanorod .Y

HighIntensity Focused Ultrasound .

استفاده از شبیهسـازی عددی این امکان را فراهم میکند که درمورد هر نوع تومور ســرطانی با هر ابعاد و در هر ناحیه از بدن اطلاعات مناســبی در مورد پارامترهای مؤثر بهدســت آورد و خسارات واردشده به بیمار را به حداقل مقدار ممکن رساند.

درواقع، این مدلسازی امکان برنامه ریزی پیشاز شروع درمان را فراهم می کند و با استفاده از این شیوه می توان تأثیر طیف گستردهای از پارامترهای مؤثر بر فرآیند درمان را بهتر ارزیابی کرد و بهترین شـرایط را برای فرآیند درمان انتخاب نمود، درحالی که عملاً انجام فرآیند درمان بدون شبیهسازی و یا بررسی آزمایشگاهی و بدون برآورد دارای ریسک بالا میباشد. بنابراین پژوهشهای زیادی درراستای شبیهسازی و بررسی تأثیر نانومواد در فرآیند درمان سرطان با لیزر انجام شده است [۲۰۲۳]، در این پژوهشها متأسفانه به نقش ضرایب نوری نانومواد بخصوص GNR و نيز مشخصات بافت سالم اطراف تومور به اندازهٔ كافی پرداخته نشده است و بیشتر تحقیقات برروی نانوپوستهها که ضریب پراکندگی آنها بیشتر از ضریب جذب آنهاست، متمرکز شده است[۲۴]. همچنین، در بسیاری از موارد شبیهسازیها بهشیوهای نسبتاً ساده و با درنظر گرفتن تومور و بدون توجه به اهمیت بافت سالم اطراف آن انجام شده است[۲۵] و تأثیر پارامترهای مهمی مثل جنس، شکل، اندازه و ابعاد نانومواد و مشخصات پرتوی لیزر تابششده همچنان بهطور کامل بررسی نشده است و شبیه سازی در حوزهٔ درمان تومور سرطانی با لیزر و نانومواد از موضوعات روز تحقیقات در حوزهٔ بینالمللی میباشد [۲۶۲۹]. در این مقاله فرآیند درمان تومور سرطان پوست با لیزر و نانومیلههای طلا انباشتهشده در ناحیهٔ تومور و با درنظر گرفتن بافت سالم اطراف تومور شبیهسازی و مورد بررسی قرار گرفته است. نکتهٔ مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، تغییرات توزیع دما پساز اتمام تابش نور لیزر است که تاكنون باتوجه به اطلاعات نویسندگان مورد بررسی قرار نگرفته است،. دو فرآیند غالب رسانش و همرفت عملاً می توانند باعث انتقال گرما از ناحیهٔ مرکزی تومور شوند و عملاً این امر میتواند برروی تخریب سلولی و فرآيند درمان تأثير قابل توجهي داشته باشد كه تاكنون مورد بررسي قرار نگرفته است. در این مقاله درابتدا مبانی و تئوری فرآیند درمان بهاختصار بیان شده و در قسمت بعد مدلسازی و شرایط مرزی بیان شده است سپس نتایج، شبیهسازی و درنهایت نتیجه گیری کلی ارائه شده است.

مبانی و تئوری

بهطور کلی اساس درمان تومور سرطانی با لیزر و نانوذرات، برهمکنش نور لیزر و جذب آن توسط نانومواد موجود در ناحیهٔ تومور و افزایش دما در ناحیهٔ تومور میباشد که منجر به تخریب سلولهای سرطانی و تومور میشود. نمایی از این فرآیند در شکل (۱) نشان داده شده است.

باتوجـه به وجـود گردش خـون در بافت، مدل پنس یک مدل بسـیار کارآمد و پذیرفتهشـده در هایپرترمی میباشد[۳۰]. در این مدل گردش



شكل۱: نمایش طرحوار بافت، تومور و نامیلهها

خون در مویرگها بهصورت همسانگرد فرض شده است و جهت جریان خون در نقاط مختلف بافت یکسان است. خونی که در مویرگها جریان دارد با دمای معمول بدن (۳۵۳۷ درجهٔ سانتی گراد) وارد بافت می شود و با آن تبادل گرمایی می کند. معادلهٔ زیست گرمایی پنس به صورت زیر می باشد:

$$\rho_t C_t \frac{\partial T}{\partial t} = K_t \left(\nabla^2 T \right) + \omega_b \rho_b C_b \left(T_c - T \right) + q_m + q_a$$

در این معادله پارامترهای T و Tc بهترتیب دمای بافت و دمای بدن می باشند. در جملهٔ سمت چپ تساوی پارامتر ظرفیت گرمایی ویژهٔ بافت و چگالی بافت است. جملهٔ اول در سمت راست تساوی بیانگر انتقال انرژی گرمایی ازطریق رسانش و Kt ضریب رسانش بافت می باشد. جملهٔ دوم مربوط به فرآیند همرفت و تبادل گرمایی خون با بافت است. پارامترهای Cb و بهترتیب مربوط به ظرفیت گرمایی ویژه و چگالی خون و bd نرخ پرفیون خون است. qn و مرابع بیانگر گرمای متابولیک و گرمای ناشی از جذب منبع خارجی می باشند که در این مقاله لیزر به عنوان منبع خارجی مورد استفاده قرار گرفته است. شدت پرتو در بافت با رابطهٔ (۲) قابل محاسبه است.

$$I_{Z}(\lambda) = I_{o}(\lambda) \exp^{-(\mu_{abs} + \mu_{sca})Z}$$
(Y

که در اینجا Io شــدت اولیه، I شــدت پرتوی لیزر در راستای محور z و µabs و µsca بهترتیب ضرایب جذب و پراکندگی بافت میباشند.

بهطور کلی وقتی بافت فاقد نانومواد در معرض تابش الکترومغناطیسی در نوار درمانی قرار بگیرد، مقدار انرژی جذبشده توسط بافت بسیار ناچیز است[۳۳] و بهطور نوعی درصورتیکه پرتوی تابشی در محدودهٔ

طول موج ۷۲۵۹۳۵ نانومتر باشد، ضریب جذب و پراکندگی بهترتیب برابر با GNR و ۱/۹۵ ۳^۱ میباشـند[۳۴] درحالی که با افزودن GNR با قطر ۵ نانومتر و نسبت قطر به ارتفاع ۲، مقدار ضریب جذب تا ۱۱۰۳ افزایـش و ضریب پراکندگی تا ۱۳^۱ ۲۰۳۷ کاهش یافته اسـت بنابراین افزودن GNR به بافت باعث می شود که جذب انرژی پرتو افزایش یابد و بنابراین در این محیط قبل از این که پرتو توسط بافت پراکنده شود، به طور قابل توجهی توسط آن جذب شود [۳۵].

۲-۱ ضرایب نوری نانومیلههای تعبیهشده در بافت

نظریهٔ برهمکنش تابش با نانوذرات که توسط مای⁷ درسال ۱۹۰۸ میلادی ارائه شد، نشان میدهد که ضرایب نوری نانوذرات بسیار به طول موج تابش بستگی دارد. همچنین ابعاد و شکل نانوذرات و نیز ضریب دیالکتریک ماده نیز از عوامل مؤثر بر این ضرایب نوری می باشند. درصورتی که نانو ذرهای به قطر D و ضریب دیالکتریک ٤ در داخل محیطی با ضریب دیالکتریک m^3 در نظر گرفته شود و تحت تابشی در ناحیهٔ فروسرخ قرار گیرد، در این صورت اگر $\lambda/10 \ge D$ باشد، نانوذره تحت میدان الکتریکی یکنواختی قرار می گیرد و مانند یک دوقطبی رفتار می کند [۳۶] و به دلیل حرکت الکترون آزاد نوار رسانش عملاً مرکز بارهای منفی و مثبت ازهم جدا شده و نانوذره قطبیده میشود. در این شرایط می توان ضرایب نوری با نوزرات را با دقت مناسبی پیش بینی کرد [۳۷]. قطبش(آم) نانومیله ای با قطر D و طول L و ضریب دی الکتریک ٤ که در داخل یک محیط با

$$\alpha_{i} = 4\pi D^{2} I \left(\frac{\varepsilon - \varepsilon_{m}}{3p_{i} \left(\varepsilon - \varepsilon_{m} \right) + 3\varepsilon_{m}} \right)$$
 (r

که اندیس ۳و۲و۱ = i بیانگر تعداد محورهای مختصات است. همچنین عامل هندسی p_i برابر است با:

$$p_{1} = \frac{1 - x^{2}}{x^{2}} \left[\frac{1}{2x} In \left(\frac{1 + x}{1 - x} \right) - 1 \right]$$
(f)

که در اینجا x برابر است با:

$$x = \sqrt{1 - \left(\frac{D}{l}\right)^2} \tag{1}$$

و برای دو جهت دیگر داریم که:

$$p_2 = p_3 = \frac{1 - p_1}{2} \tag{9}$$

ضریب جـذب و پراکندگی برای محیطـی که در آن نانومیله باکسـر حجمی f_v جاسازی شده، از رابطهٔ زیر بهدست میآیند:

$$\mu_{sca} = \frac{16\pi^{3} f_{v}}{18\lambda^{4} V_{np}} \left(\left| \alpha_{1} \right|^{2} + \left| \alpha_{2} \right|^{2} + \left| \alpha_{3} \right|^{2} \right) \qquad (\Delta$$

$$\mu_{abs} = \frac{2\pi f_v}{\lambda V_{np}} imag\left(\frac{\alpha_1}{3} + \frac{\alpha_2}{3} + \frac{\alpha_3}{3}\right) \qquad (\downarrow \lambda)$$

که در این دو معادله پارامترهای Vnp حجم نانومیلهها و ل طول موج پرتوی تابشی و image قسمت موهومی عبارت فوق است.

در مـواد فلزی نوسـانات الکترونهای آزاد نقـش مهمی در خصوصیات نـوری و ضریـب دیالکتریک آنهـا دارند. بهطورکلی دو مـدل درود[†] و کریبیجولمر^۵ برای مشـخص کردن ضریب دیالکتریک استفاده میشود. چـون مدل درود گذارهای داخل بانـد را درنظر نمی گیرد بنابراین در این مقاله از مدل کریبیجولمر استفاده شده است. ضریب دیالکتریک نانومیله برابر است با:

$$\varepsilon(\omega, D) = \varepsilon(\omega) + \omega_p^2 \left(\frac{1}{\omega^2 + \Gamma_o^2} - \frac{1}{\omega^2 + \Gamma_d^2}\right) + i \frac{\omega_p^2}{\omega} \left(\frac{\Gamma_d}{\omega^2 + \Gamma_d^2} - \frac{\Gamma_o}{\omega^2 + \Gamma_o^2}\right)$$

$$\varepsilon(\omega, D) = \varepsilon(\omega) + \omega_p^2 \left(\frac{1}{\omega^2 + \Gamma_o^2} - \frac{1}{\omega^2 + \Gamma_o^2}\right)$$

$$\Gamma_d = \Gamma_o + \frac{2Av_F}{D}$$
 (الف)

$$\omega_p = \sqrt{\frac{n_o e^2}{\varepsilon_o m_e}} \tag{(.5)}$$

در معادلـهٔ فـوق، w فرکانـس زاویـهای پرتوی تابشـی،w فرکانس پلاسـمونیک الکتـرون آزاد، n_0 چگالی تعداد الکترون و σ گذردهی خلأ اسـت. همچنیـن me و e بهترتیب جرم و بار الکتـرون و Γd و Γ به ترتیب ضریب میرایی ناشـی از اندازهٔ نانومیله و ضریب میرایی ناشـی از برهمکنشهای مختلف الکترون اسـت. پارامتـر A درواقع ثابتی برمبنای مقادیر تجربی است که معمولاً برابر ۲ درنظر گرفته می شود.

۲-۲ کسر تخریب سلولی بافت و تومور

برای پیشبینی میرزان آسیب گرمایی برگشت ناپذیر بافتهای بیولوژیکی کمیت کسر تخریب سلولی تعریف می شود [۳۹و ۴۰]. برای محاسبهٔ کسر تخریب حرارتی سلولهای موجود در تومور و بافت از معادلهٔ آرنیوس استفاده می شود. این میزان تخریب Ω به انرژی فعالسازی کنشهای برگشتناپذیر، دما و مدت زمانی که بافت تحت تابش قرار گرفته است، بستگی دارد. کسر تخریب سلولی Ω برابر است با [۱۹]:

Drude's model .۴

Kreibig−Vollmer model .∆

Parameter	Value
Free electron density , n_o	5.9×10 ²⁸ / m ³
Permittivity of vacuum, \mathcal{E}_o	$8.85 \times 10^{-12} F / m$
Refractive index of air , \boldsymbol{n}_1	1.0003
Refractive index of tissue , n_2	1.45
Charge on electron, ${\cal C}$	$1.6 \times 10^{-19}C$
Mass of electron , m_e	$9.1 \times 10^{-31} kg$
Fermi velocity D_F	$1.39 \times 10^6 m/s$

جدول۱: مقادیر کمیتهای معادلهٔ کریبیج-ولمر]۴۲[

بههمراه معادلات ۲ تا ۷ به صورت عددی و با استفاده از روش FEM حل و نتایج مورد بررسی قرار گرفته است. باتوجه به اینکه وجود لایهٔ چربی مانند عایق عمل میکند، بنابراین بافت به صورت یک سیستم بی درو درنظر گرفته شده و توزیع دمای یکنواخت و طبیعی بدن (۳۷ درجهٔ سانتی گراد) به عنوان شرط اولیه برای شبیه سازی ها مورد استفاده قرار گرفته است. مقادیر کمیت های به کاررفته در شبیه سازی برای محاسبهٔ ضریب دی الکتریک نانومیله با معادلهٔ کریبیچولمر [۲۴] و نیز مقادیر و ثابت های فیزیولوژیکی بافت و تومور به ترتیب در جدول ۱ و ۲ ارائه شده است. همچنین پارامترهای معادلهٔ آرنیوس از مرجع [۳۳] برابر است با: $A = 3.1 \times 10^{98}$ و

يافتهها

با توجه به مرجع [۳۷] اگر بافت بهمدت ۴ تا ۶ دقیقه در دمای ۵۰ درجه قرار بگیرد، آسـیب جدی می بیند و تخریب می شـود درحالی که اگر بافت حتی یک سـاعت در دمای ۴۴ درجهٔ سـانتی گراد باقی بماند، بافت آسیب جدی نخواهد دید. بنابراین به وضوح اهمیت بررسـی دما مشخص می شود زیرا همواره شـرایط دمایی مورد نظر اسـت که ناحیـهٔ تومور به طور کامل تخریب و بافت سالم کمترین آسیب ممکن را ببیند. در شکل ۳ توزیع سه بعدی دما در ناحیهٔ بافت و تومور با حضور نانومیله ها با غلظت ۲۰۰۱ درصد دما به خوبی فقط به منطقهٔ تومور محدود است و بیشینهٔ دما برابر ۸۸ درجهٔ سانتی گراد می باشـد. این افزایش قابل توجه دما به این دلیل است که نانو میله ها دارای جذب بالا در این طول موج می باشد و بنابراین دما به طور قابل توجهی در ناحیهٔ تومور افزایش می یابد و سلول های تومور تخریب می شوند

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

که در اینجا پارامترهای Ea و A بهترتیب انرژی فعالسازی و فاکتور فرکانسی هستند. T دمای بافت و A ثابت جهانی گازها است که برابر /J (mol.K) میباشد. اگر Ω بزرگتر از یک باشد یعنی بافت تخریب شده و اگر کمتر از یک باشد یعنی بافت آسیب جدی ندیده است. ثابتهای معادلهٔ آرنیوس معمولاً روی پوست حیواناتی که دارای بافت پوست مشابه انسان هستند، گزارش شدهاست و برای پوست انسان بهندرت گزارشی وجود دارد[۲۴].

۳- مدلسازی و شرایط مرزی

در ایسن مقاله درمان تومورهای سسرطان پوست با لیسزر و نانومیلههای طلا شبیه سازی شده و مورد بررسی قرار گرفته است. در شکل ۲ نمایی از ناحیهٔ دارای سلولهای سسرطانی و بافت سالم نشان داده شده است. همان طور که مشاهده می شسود، دامنهٔ فیزیکی با ضخامت ۱۰ میلی متر به عنوان بافت در نظر گرفته شده است که ناحیهٔ ۵ میلی متری بالای آن تومور و سایر نواحی بافت سالم می باشند. ناحیهٔ بافت و تومور درواقع استوانه ای شکل است که از دوران شکل ۲ حول محور Z به دست می آید. در شکل ۲ ساختار به صورت دوبعدی نشان داده شده است. شدت و طول دلیل تقارنهای موجود در ساختار و فرآیند درمان است. شدت و طول فرض شده که نانومیله ها در ناحیهٔ تومور به طور یکنواخت توزیع شده است. همچنین کسر حجمی نانومیله های طلا (GNR) یکی از پارامترهای مهم در توریق شده، کسر حجمی در محدودی ۱۰/۰۰ درصد قرار دارد که تزریق شده، کسر حجمی در محدودی ۱۰/۰۰ درصد قرار دارد که

همچنین در این مقاله ضرایب نوری نانومیلهٔ طلا با استفاده از تئوری پراکندگی مای محاسبه شد و با انتخاب دقیق قطر نانومیله و نسبت ابعاد آن ضریب پراکندگی به حداقل و ضریب جذب به حداکثر رسانده شده است. برای بررسی توزیع دما در بافت و تومور معادلات بیوگرمایی پنس



شکل۲: نمایی از ناحیهٔ بافت و تومور

درصورتی که اگر نانومیله های طلا به ساختار اضافه نمی شد و از لیزر فوق با همین شدت استفاده می شد، عملاً دمای ناحیهٔ تومور در حد چند درجه افزایش پیدا می کرد. همچنین بیشینهٔ دما در (τ=z و τ=) مشاهده می شود. این پدیده به این علت اتفاق می افتد که شدت پر توی لیزر در مرکز تومور بیشینهٔ مقدار را دارد و علاوه براین با انتشار نور لیزر در داخل تومور و بافت عملاً بخشی از شدت لیزر جذب شده و بیشترین مقدار شدت لیزر و جذب در سطح پوست می باشد.

در شــكل ۴ بهمنظـور وضوح بيشــتر و اطلاعات دقيق تـر از توزيع دما،



شــکل۳: توزیع ســهبعدی دما در ناحیهٔ تومور و بافت با توزیع یکنواخت نانومیلههای طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و شدت تابش ۱W/cm^۲ ۱ در مدتزمان تابش ۱۱۰ s

کانتورهای دمایی در عمقهای مختلف رسم شده است. ناحیهٔ تومور در راستای *p* با خطچین مشخص شده است. نتایج نشان می دهد که بیشتر تابش در لایههای بالایی جذب شده و دما در ناحیهٔ تومور بین ۹۸– ۵۵ درجهٔ سانتی گراد و در ناحیهٔ بافت سالم بین ۵۵–۴۰ درجهٔ سانتی گراد می باشد که برای از بین بردن ساول های تومور کافی است و به بافت سالم اطراف آن آسیب نمی زند. همچنین دما با افزایش عمق کاهش پیدا می کند که به دلیل کاهش شدت نور لیزر با افزایش عمق بافت است. در شکل ۵ نمودار توزیع شعاعی دما برای سه عمق مختلف ۵ ۲/۵، با عری متر نشان داده شده است که مؤید گفته های فوق است.

شدت تابشی قابل کنترل است اگر شدت تابش افزایش یابد، باعث می شود دما در سطوح بالایی بیشتر شود و این افزایش دما در سطوح بالایی تأثیر قابل ملاحظهای دارد اما در دمای لایه های عمیق تر تأثیر زیادی نخواهد داشت.

نکتهٔ مهم دیگری که تاکنون مورد بررسی قرار نگرفته است توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت پساز خاموش شدن لیزر و حدف تابش و تأثیر آن بر فرآیند درمان است. عملاً در این شرایط اگرچه که تابش لیزر و

	47]	يبيج-ولمر ا	معادلهٔ کر	کمیتھای	مقادير	مدول۱:
--	-----	-------------	------------	---------	--------	--------

	······································
parameter	Value
Density of blood, ρ_b	$1000 kg / m^3$
Specific heat of blood, C_{b}	$4.1kj \ kg^{-1}k^{-1}$
Metabolic heat , q_{π}	$1091W / m^3$
Density of tissue, ρ_{t}	$1000 kg / m^3$
Specific heat of tissue, C_t	$4.2kj \ kg^{-1}K^{-1}$
Thermal conductivity of tissue, K_t	$0.55Wm^{-1}K^{-1}$
Blood perfusion of tissue W_b	$1 \times 10^{-3} m^3 s^{-1} m^{-3}$
Dielectric function of gold,	-4.42 + 2.53i
$\varepsilon(at520mn)$	
Refractive index of tissue n_2	1.45
Absorption coefficient of GNR	12.1 mm ⁻¹
Scattering coefficient of GNR	0.05 mm ⁻¹
Density of tumor, ρ_t	1100kg / m ³
Absorption coefficient of GNR	12.1 mm ⁻¹
Scattering coefficient of GNR	0.05 mm ⁻¹
Density of tumor, ρ_t	$1100 kg / m^3$
Specific heat of tumor, C_i	$4.2kj \ kg^{-1}K^{-1}$
Thermal conductivity of tumor,	$0.55Wm^{-1}K^{-1}$
Κ,	
Blood perfusion of tumor W_b	$9.1 \times 10^{-4} m^3 s^{-1} m^{-3}$
Dielectric function of tissue \mathcal{E}_m	2.10
Refractive index of air n_1	1.0333
Absorption coefficient of tumor	0.006 mm ⁻¹
Scattering coefficient of tumor	0.325 mm ⁻¹



شــکل۴: نمودار کانتورهای دمایی در ناحیهٔ تومور و بافت ســالم در زمان تابش ۱۱۰ه. شدت تابش W/cm^۲ و نانومیلههای طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد



شــکل۵: نمودار توزیع شــعاعی دما در ناحیهٔ تومور و بافت ســالم در زمان تابش ۱۱۰۰، شدت تابش ۱W/cm^۲ و نانومیلههای طلا با غلظت ۰۰۰۱ درصد و سه عمق ۲۵،۵ Z = ۰ ، رایمتر

جذب آن توسط نانومیله ها، بافت و تومور وجود ندارد اما، همچنان مکانیسم های مختلف از جمله رسانش بافت و همرفت ناشان پرفیوژن خون و تولید گرمای متابولیک از جمله مکانیسم هایی هستند که برروی توزیع دما تأثیر قابل توجهی دارند. بنابراین نقاطی با ۱۵، ۱۸، ۱۸، ۹۰ - p میلی متر و عمق ۲ میلی متر درزمان تابش لیزر و پساز خاموشی آن مورد بررسی قرار گرفته است. این نقاط در شکل ۵ نشان داده شده است. در شکل ۶ نمودار دما بر حسب زمان برای نقاط شکل ۵ در شرایطی رسم شده است که بافت بهمدت ۱۱۰ ثانیه تحت تابش لیزر قرار گرفته و سپس لیزر دما پس از خاموش مدونا می بیا تابش لیزر قرار گرفته و سپس لیزر تأثیر همرفت در انتقال گرما از رسانش بیشتر است. همچنین نتایج نشان می دهد که شیب این تغییرات در نقاط نزدیک به مرکز تومور بیشتر است و با دور شدن از مرکز این شیب کاهش می باید همچنین این کاهش دما در ناحیهٔ نزدیک به تومور دارای اهمیت بیشتری می باشد که دلیل این موضوع





شکل۶: ب) نمودار دما برحسب زمان درطی فرآیند درمان در نقاط شکل ۶-الف.

افزایش نیافته است. همچنین دما پساز ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ سانتی گراد میرسد که دمایی ایمن برای بافت میباشد.

در شکلهای ۷ الف تا ۷ ج نمودارهای توزیع دما بهترتیب در چهار شدت تابش ۲ الف تا ۷ ج نمودارهای توزیع دما بهترتیب در چهار شدت تابش ۲ سرت ۱۱۰۵ سرت ۱۱۰۵ می دری کسر تخریب حرارتی برابر ۱ ($(-\Omega)$) با خط قرمز در شکلها نشان داده شده است. همان طور که ملاحظه می شود، درابتدا دما به اندازهای نیست که به بافت آسیب بزند ولی با گذشت زمان دما و درنتیجه ناحیهٔ تخریب کامل افزایش می بابد. همچنین نتایج نشان می دهد که دمای ناشی از تابش نور لیزر در ناحیهٔ تومور و بافت با افزایش شدت افزایش مییابد و درنتیجه زمان کمتری برای رسیدن به دمای فرسایشی مورد نیاز است و در شدت تابش کمتری برای رسیدن به دمای فرسایشی مورد نیاز است و در شدت تابش نقاط تومور و بافت سالم کمتر از یک است.

نتيجەگىرى

تکثیر غیرعادی سلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشکل منجر به ایجاد تومرهای سرطانی، مختل شدن عملکرد بدن و انتشار سرطان به سایر قسمتهای بدن می شود. شیوههای متداول درمان سرطان دارای عوارض متعددی می باشند بنابراین استفاده از لیزر و فتوتر مال تراپی با لیزر به عنوان یک روش امیدوار کننده در حوزهٔ درمان سرطان مطرح می باشد. در این



شــکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت ســالم در شــدت تابشــی ^۲ W/cm ۹/۰ و زمانهای پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص کنندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (۱–Ω) است که در ناحیهٔ بالای آن ۱ ≤ Ω و در ناحیهٔ پایین آن ۱ ≥ Ω است.



شکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت سالم در شدت تابشی ^۱ W/cm^۷ و زمانهای پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص کنندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (۱۹Ω) است که در ناحیهٔ بالای آن ۱ ≤ Ω و در ناحیهٔ پایین آن ۱ ≥ Ω است.



شــکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت ســالم در شــدت تابشــی ^۲ W/cm و زمانهای پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص *ک*نندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (۱-Ω) است که در ناحیهٔ بالای آن ۱ ≤ Ω و در ناحیهٔ پایین آن ۱ ≥ Ω است.

مقاله درمان سرطان پوست با فتوترمال تراپی با نور لیزر و نانومیلههای طلا با غلظت ۲۰۰۱ درصد مورد بررسـی قرار گرفته اسـت. تومور سرطانی به صورت ناحیهٔ اسـتوانهای با شـعاع ۱۰میلیمتر و ارتفاع ۵ میلیمتر و دامنهٔ فیزیکی بهصورت اسـتوانهای با شـعاع ۲۰میلیمتر و ارتفاع ۱۰ میلیمتر درنظر گرفتهشدهاسـت. محاسبات براساس حل همزمان معادلهٔ بیوگرمایی، معادلهٔ آرنیوس و با درنظرگرفتن جذب نور لیزر در تومور، نانومیلههای طلا و بافت بیمار و با به کاربردن مدل کریبیجولمر انجام شـده اسـت. در شبیه سازیها تأثیر پراکندگی نور لیزر، گرمای متابولیک، رسانش بافت و تومور و نیز تغییرات نرخ پرفیوژن خون با دما درنظرگرفتهشدهاست. بررسیها برروی توزیع دما نشان داد که بیشترین دما در مرکز تومور و در سطح قرار دارد که برابر با ۹۸ درجهٔ سانتی گراد میباشد همچنین دما با افزایش عمق و فاصله از مرکز تومور کاهش مییابد. نتایج بررسـیها برروی شـدت و زمان تابش

لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی روی ناحیهٔ تخریب حرارتی W/ کامل دارد به طوری که اگر شدت تابش و زمان تابش به تر تیب برابر /W و ۲۰ ثانیه انتخاب شود، دمای ایجاد شده به مقدار کافی نیست تو تخریب حرارتی در تمام نقاط بافت و تومور کمتر از ۱ است در حالی که با شدت V/ می از ۱ است در حالی که با شدت V/ می از ۲۰ ثانیه می توان تومور را درمان کرد. مسئلهٔ مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، بررسی توزیع دما پس از توقف تابش است. نتایج نشان داد که دما در تمام نقاط بافت و تومور کمتر از ۲ ماست در حالی که مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، بررسی توزیع دما پس از توقف تابش است. نتایج نشان داد که دما در تمام نقاط و پس مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. بررسی توزیع دما پس از توقف تابش است. نتایج نشان داد که دما در تمام نقاط و پس از خاموش شدن لیزر کاهش می یابد و شیب این تغییرات در نقاط نزدیک مهمچنین نتایج نشان می دهد که دما پس از موقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه از ۲۰ ثانیه از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه کار ۲۰ ثانیه از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه تابش به کنار می در در در از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه تا توقف تابش به کمتر از ۲۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۲۰ درجهٔ سانتی گراد می رسد.

References:

1. Shan GS, Liu XM, Che HJ, Yu JS, Chen XD, Yao Y, Qi LM, Chen ZJ. Investigation of laser heating effect of metallic nanoparticles on cancer treatment. IOP Conf Series: Materials Science and Engineering 2016; 137: 012013.

2. TAKOOK P. Towards a microwave hyperthermia system for head and neck tumors. Department of Signals and Systems CHALMERS UNIVERSITY OF TECHNOLOGY Goteborg Sweden 2016.

3. VanOsdol J, Ektate K, Ramasamy S, Maples D, Collins W, Malayer J, Ranjan A. Sequential HIFU heating and nanobubble encapsulation provide efficient drug penetration from stealth and temperature sensitive liposomes in colon cancer. Journal of Controlled Release 2017; 247: 55–63.

4. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H. Hyperthermia in combined treatment of cancer. Lancet Oncol 2002; 3: 487–97.

5. Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology. Int J Hyperthermia 2001; 17: 1–18.

6. Gerweck LE, Richards B. Influence of pH on the thermal sensitivity of cultured human glioblastoma cells. Cancer Res 1981; 41: 845–9.

7. Parakhonskiy BV, Gorin DA, Ba^{*}umler H, Skirtach AG. Temperature rise around nanoparticles. J Therm Anal Calorim 2017; 127: 895–904.

8. Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100: 13549–54.

9. Chun-Wen Hsiao, Er-Yuan Chuang, Hsin-Lung Chen, Dehui Wan, Chiranjeevi Korupalli, Zi-Xian Liao, Ya-Ling Chiu, Wei-Tso Chia, Kun-Ju Lin e, Hsing-Wen Sung. Photothermal tumor ablation in mice with repeated therapy sessions using NIR-absorbing micellar hydrogels formed in situ. Biomaterials 2015; 56: 26-35.

10. Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near infrared region by using gold nanorods. J Am Chem Soc 2006; 128: 2115–20.

11. Huff TB, Tong L, Zhao Y, Hansen MN, Cheng JX, Wei A. Hyperthermia effects of gold nanorods on tumor

cells. Nanomedicine 2007; 2: 125-32.

12. Choi WI, Kim JY, Kang C, Byeon CC, Kim YH, Tae G. Tumor regression in vivo by photothermal therapy based on Gold-nanorod loaded functional nanocarriers. ACS Nano 2011; 5: 1995–2003.

13. Zhou F, Xing D, Ou Z, Wu B, Resasco DE, Chen WR. Cancer photothermal therapy in the near-infrared region by using single-walled carbon nanotubes. J Biomed Opt 2009; 14: 021009.

14. Kam NWS, O'Connell M, Wisdom JA, Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near infrared agents for selective cancer cell destruction. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 11600–5.

15. Chen J, Wiley B, Li ZY, Campbell D, Saeki F, Cang H. Gold nanocages: Engineering their structure for biomedical applications. Adv Mater 2005; 17: 2255–61.

16. Hu M, Petrova H, Chen J, McLellan JM, Siekkinen AR, Marquez M. Ultrafast laser studies of the photothermal properties of gold nanocages. J Phys Chem B 2006; 110: 1520–4.

17. Xiaoyuan Liang, Wenting Shang, Chongwei Chi, Chaoting Zeng, Kun Wang, Chihua Fang, Qingshan Chen, Huiyu Liu, Yingfang Fan, Jie Tian b. Dye-conjugated singlewalled carbon nanotubes induce photothermal therapy under the guidance of near-infrared imaging. Cancer Letters 2016; 383: 243-9.

18. Mobley J, Vo-Dinh T. Optical properties of tissues. In: VoDinh T, editor. Biomedical Photonics Handbook. Boca Raton, FL: CRC Press 2003; 2–38.

19. Maltzahn GV, Park J, Agrawal A, Bandaru NK, Das SK, Sailor MJ. Computationally guided photothermal tumor therapy using long-circulating gold nanorod antennas. Cancer Res 2009; 69: 3892–900.

20. Xu X, Meade A, Bayazitoglu Y. Numerical investigation of nanoparticle-assisted laser-induced interstitial thermotherapy toward tumor and cancer treatments. Lasers Med Sci 2011; 26: 213–22.

21. Vera J, Bayazitoglu Y. A note on laser penetration in nanoshell deposited tissue. Int J Heat Mass Transf 2009; 52: 3402–6.

22. Eillot AM, Schwartz JS, Wang J, Shetty AM,

Bougoyne C, O'Neal D. Quantitative comparison of delta P1 versus optical diffusion approximations for modeling near-infrared gold nanoshell heating. Med Phys 2009; 36: 1351–8.

23. Feng Y, Fuentes D, Hawkins A, Bass J, Rylander MN, Eillot A. Nanoshell-mediated laser surgery simulation for prostate cancer treatment. Eng Comput 2009; 25: 3–13.

24. Elliott AM, Shetty AM, Wang J, Hazle JD, Staffor RJ. Use of gold nanoshells to constrain and enhance laser thermal therapy of metastatic liver tumours. Int J Hyperthermia 2010; 26: 434–40.

25. Huang H, Rege K, Heys JJ. Spatiotemporal temperature distribution and cancer cell death in response to extracellular hyperthermia induced by gold nanorods. ACS Nano 2010; 4: 2892–900.

26. BrunoAB, Maurente A, Lamien B, Orlande HRB. Numerical simulation of nanoparticles assisted laser photothermal therapy: a comparison of the P1-approximation and discrete ordinate methods. Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, February 2017; 39(2): 621–30.

27. Kumar P, Srivastava R. Nanomedicine for Cancer Therapy. Part of the series SpringerBriefs in Applied Sciences and Technology 2016; 1-68.

28. Li Ling Yeo E, U-Jin Cheah J, Jing Hui Neo D, Ing Goh W, Kanchanawong P, Chee Soo K, Soo Ping Thong P, Chen Yong Kah J. Exploiting the protein corona around gold nanorods for low-dose combined photothermal and photodynamic therapy. Royal Society of chemistry 2017; 5: 254-68.

29. Paridaa S, Maitib C, Rajesha Y, K Deya K, Pala I, Parekha A, Patrac R, Dharab D, Kumar Duttac P, Mandala M.Gold nanorod embedded reduction responsive block copolymer micelle-triggered drug delivery combined with photothermal ablation for targeted cancer therapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects 2017; 3039–52.

30. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. J Appl Physiol 1948; 1: 93–122.

31. Baish JW. Microvascular heat transfer. In: Bronzino JD, editor. The Biomedical Engineering Handbook 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000.

32. Stolwijk JA. Mathematical models of thermal regulation. Ann NY Acad Sci 1980; 335: 98–106.

33. Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin VV. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. J Phys D: Appl Phys 2005; 38: 2543–55.

34. Tseng SH, Grant A, Durkin AJ. In vivo determination of skin near-infrared optical properties using diffuse optical spectroscopy. J Biomed Opt 2008; 13: 014016.

35. Jacques SL. Role of tissue optics and pulse duration on tissue effects during high-power laser irradiation. Appl Opt 1993; 32: 2447–54.

36. Bohren CF, Huffman D. Absorption and Scattering of Light by Small Particles. New York: Wiley 1983.

37. Maier SA. Plasmonics Fundamentals and Applications. New York: Springer Science 2007.

38. Nardine S.Abadeer, Catherine, J. Murphy. Recent Progress in Cancer Thermal Therapy using Gold Nanoparticles. The Journal of Physical Chemistry 2016.

39. N.T. Wright, On a relationship between the Arrhenius parameters from thermal damage studies, J. Biomech. Eng 2003; 125: 300–4.

40. Diller KR, Pearce JA. Issues in modeling thermal alterations in tissues, Annals of the NEW YORK Academy of Sciences 1999; 888: 153–64.

41. Patel NV, Jethwa PR, Shetty A, Danish SF. Does the real-time thermal damage estimate allow for estimation of tumor control after MRI-guided laserinduced thermal therapy? Initial experience with recurrent intracranial ependymomas, J. Neurosurg. Pediatr 2015; 15: 363–71.

42. Li W, Luo XY. An invariant-based damage model for human and animal skins, Ann. Biomed. Eng 2016; 1–14.

43. Soni S, Tyagi H, TaylorRA, Kumar A. EFFECT OF NANOPARTICLE CONCENTRATION ON THERMAL DAMAGE IN NANOPARTICLE-ASSISTED THERMAL THERAPY. Proceedings of the ASME 2016 5th International Conference on Micro/Nanoscale Heat and Mass Transfer ,January 4-6, 2016, Biopolis, Singapore.