لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۵، دورهٔ ۱۳، شمارهٔ ۴، صفحات: ۱۱-۲ .

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر نانوذرات و شدت لیزر در درمان سرطان و تغییرات دمایی بافت پس‌از تابش

مریم علیان‌نژادی [۱]
امیرحسین ملازاده [۲]
مهران مین‌باشی [۲]

خلاصه

مقدمه: هایپرترمی با لیزر یکی از امیدبخش‌ترین شیوه‌های غیرتهاجمی درمان سرطان است. افزودن نانومیله‌های طلا به بافت باعث بهبود قابل توجه در فرآیند درمان می‌شود. 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 شبیه‌سازی و مورد بررسی قرار گرفته است. همچنین در این مقاله برای اولین‌بار توزیع دما در بافت پس‌از توقف تابش لیزر مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: تومور و دامنهٔ فیزیکی به‌صورت استوانه‌هایی به‌ترتیب با شعاع و ارتفاع (۵، ۱۰) و (۱۰، ۲۰) میلی‌متر درنظر گرفته شده و نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و به طور یکنواخت در ناحیهٔ تومور توزیع شده است، سپس ناحیهٔ تومور تحت‌تابش لیزر با شدت $1\ W/cm^2$ قرار گرفته است. شبیه‌سازی‌ها 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 و با روش المان محدود FEM انجام شده است. در شبیه‌سازی‌ها تأثیر پراکندگی نور لیزر، گرمای متابولیک، رسانش بافت و تومور و نیز نرخ پرفیوژن خون در نظرگرفته شده است.

یافته‌ها: نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که بیشترین مقدار افزایش دما در سطح و در مرکز تومور وجود دارد و دما در این ناحیه تا ۹۸ درجهٔ سانتی‌گراد افزایش می‌یابد و با دورشدن از این نقطه در راستای شعاعی و راستای محور z میزان افزایش دما کاهش می‌یابد. همچنین نقطهٔ مرکزی دارای بیشترین شیب افزایش کسر تخریب می‌باشد و این شیب همانند دما با دور شدن از نقطهٔ فوق کاهش می‌یابد. نتایج بررسی تأثیر شدت و زمان تابش لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی در فرآیند درمان دارند به‌طوری‌که انتخاب نادرست آن‌ها می تواند منجربه عدم تخریب کامل تومور شود. همچنین نتایج نشان داد که مقدار دما پس‌از توقف تابش لیزر کاهش پیدا می‌کند و دمای تمام نقاط بافت و تومور پس‌از ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ درجهٔ سانتی‌گراد می‌رسد که دمایی ایمن برای بافت می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فتوترمال تراپی، نانومیله‌های طلا، تومور سرطان پوست، معادلهٔ بیوگرمایی، روش المان محدود

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

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

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

مقدمه

تکثیر غیرعادی سلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشکل منجربه ایجاد تومورهای سرطانی می‌شود. این سلول‌های سرطانی می‌توانند ازطریق عروق لنفاوی به سایر قسمت‌های بدن منتقل گردند و باعث مختل‌شدن عملکرد اعضاء اصلی بدن و حتی مرگ فرد بیمار 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[۱] مایکروویو[۲]و امواج فراصوت با شدت بالا (HIFU)[۱][۳] برای تخریب سلول‌های سرطانی می‌باشد. این سلول‌ها دراثر افزایش دما تخریب می‌شوند، این روش درمان به روش هایپرترمی معروف می‌باشد. .هایپرترمی می‌تواند به‌تنهایی یا به‌همراه سایر روش‌های استاندارد مانند رادیوتراپی و شیمی‌درمانی استفاده شود[۴و۵]. نتایج تحقیقات نشان داده است که سلول‌های تومور در PH پایین‌تری نسبت به سلول‌های سالم قرار دارند و بنابراین حساسیت بیشتری نسبت به اعمال حرارت دارند و سریع‌تر ازبین می‌روند. همچنین قسمت‌هایی از تومور که هیپوکسیک هستند و پرفیوژن و انتقال اکسیژن کمتری به این نواحی اتفاق می‌افتد، سریع‌تر گرم می‌شوند و امکان گرم‌کردن انتخابی تا حدودی 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 می‌باشد و در هایپرترمی با لیزر به‌دلیل جذب پایین 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 می‌شود که می‌تواند به آن اعضا آسیب قابل توجهی وارد کند. خوشبختانه پیشرفت‌های 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 می‌باشند، بنابراین با وارد کردن نانومواد سازگار با ساختار زیستی در ناحیهٔ تومور و تابش نور لیزر می‌توان شرایطی را ایجاد کرد که نور لیزر به مقدار زیاد در ناحیهٔ تومور جذب شود و دما در ناحیهٔ تومور افزایش یابد و تومور سرطانی تخریب شود. دراین‌صورت نیازی به شدت‌های بالای لیزر و زمان‌های بالای تابش وجود ندارد و عملاً بخش ناچیزی از شدت لیزر وارد نواحی دیگر بدن می‌شود[۷۹].

درادامهٔ روند تحقیقات، نانومواد مختلف با شکل و سایز متفاوت برای این منظور مطرح و مورد بررسی قرار گرفتند که ازآن‌جمله می‌توان به نانوپوسته‌ها طلا [۸و۹] و نانومیلهٔ طلا (GNR)[۲] [۱۰۱۲] و نانولوله‌های کربنی[۱۳و۱۴] و نانومکعب‌های طلا[۱۵و۱۶] اشاره کرد. نتایج درمان تومور سرطانی در موش با استفاده از لیزر و نانولوله‌های کربنی نشان داد که تومور کاملاً از بین رفته و موش بهبود کامل یافته است 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 طول‌موج جذب بیشینهٔ نانوپوسته‌ها و نانومیله‌های طلا را می‌توان به سهولت با تغییر نسبت قطر پوسته به قطر هستهٔ نانوپوسته‌ها و نیز نسبت قطر به طول نانومیله‌ها تغییر داد و آن‌را روی طول‌موج خاصی تنظیم کرد. به‌طور متداول جنس و ابعاد نانومواد را طوری انتخاب می‌کنند که بیشترین جذب را در ناحیهٔ NIR و طول‌موج ۷۰۰۲۵۰۰ نانومتر داشته باشد. به این ناحیه از طیف الکترومغناطیسی، نواردرمانی گفته‌می‌شود و برای درمان سرطان مناسب‌تر می‌باشد[۱۸] .ناحیهٔ میانی نوار درمان برای درمان تومور سرطانی با لیزر و نانومواد بسیار مناسب است زیرا در این ناحیه جذب بافت سالم بسیار ناچیز و قابل صرف‌نظر کردن می‌باشد درحالی‌که جذب نانوپوسته‌ها و نانومیله‌ها در این ناحیه زیاد است. درواقع، هرچه به مرزهای نوار درمانی نزدیک می‌شویم، میزان جذب نور افزایش می‌یابد که این افزایش در طول‌موج‌های حدود ۷۰۰۰ نانومتر و کمتر از آن به‌دلیل جذب بالای خون در این ناحیه و در طول‌موج‌های حدود ۲۵۰۰ نانومتر و بیشتر 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 نانوپوسته‌ها دارای جذب بالاتر و تولید گرمای بیشتر در نوار درمانی می‌باشند[۱۹]. بنابراین در این مقاله استفاده از نانومیله‌های طلا برای درمان تومورهای سرطانی ناحیهٔ پوست مورد بررسی قرار گرفته است.

کنترل دما و جلوگیری از افزایش بیش از حد آن در ناحیهٔ تومور و بافت سالم یکی از مهم‌ترین چالش‌های موجود در این حوزه می‌باشند به‌طوری‌که عدم کنترل دقیق آن می‌تواند منجربه آسیب‌های برگشت ناپذیری در بافت سالم و یا عدم نابودی کامل تومور سرطانی شود. عوامل مؤثر در ترموتراپی با نور لیزر و نانومواد عبارت‌انداز: جنس، نوع، غلظت و ابعاد نانومواد، طول‌موج و شدت نور لیزر، نوع بافت سرطانی و بافت سالم اطراف آن و مدت زمان قرار گرفتن بافت در معرض تابش نور لیزر. انتخاب طول‌موج لیزر فرودی با توجه به ناحیه‌ای که بافت سرطانی در آن قرار دارد و نیز مشخصات نانومواد‌ی که تزریق شده‌است، انجام می‌شود اما انتخاب نادرست شدت و یا مدت زمان تابش و نیز غلظت نانو مواد باعث پیشروی فرآیند درمان در جهت معکوس می‌شود، بنابراین تخمین مقادیر مناسب و بررسی نتایج درمان ازطریق شبیه‌سازی و یا آزمایش برروی حیواناتی که دارای بافت مشابه می‌باشند، الزامی است.

۱. HighIntensity Focused Ultrasound

۲. Gold Nanorod

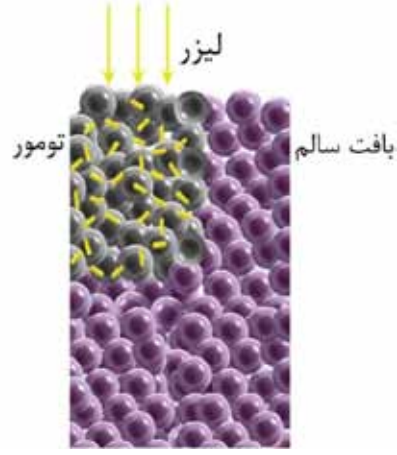
استفاده از شبیه‌سازی عددی این امکان را فراهم می‌کند که درمورد هر نوع تومور سرطانی با هر ابعاد و در هر ناحیه از بدن اطلاعات مناسبی در مورد پارامترهای مؤثر به‌دست آورد و خسارات واردشده به بیمار را به حداقل مقدار ممکن رساند.

درواقع، این مدل‌سازی امکان برنامه‌ریزی پیش‌از شروع درمان را فراهم می‌کند و با استفاده از این شیوه می‌توان تأثیر طیف گسترده‌ای از پارامترهای مؤثر بر فرآیند درمان را بهتر ارزیابی کرد و بهترین شرایط را برای فرآیند درمان انتخاب نمود، درحالی‌که 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 نیز مشخصات بافت سالم اطراف تومور به اندازهٔ کافی 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 درنظرگرفتن 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 درنظرگرفتن 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 تاکنون باتوجه به اطلاعات نویسندگان مورد بررسی قرار نگرفته است. دو فرآیند غالب رسانش و همرفت عملاً می‌توانند باعث انتقال گرما از ناحیهٔ مرکزی تومور شوند و عملاً این امر می‌تواند برروی تخریب سلولی و فرآیند درمان تأثیر قابل توجهی داشته باشد که تاکنون مورد بررسی 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 نتیجه‌گیری 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.

باتوجه به وجود گردش خون در بافت، مدل پنس یک مدل بسیار کارآمد و پذیرفته‌شده در هایپرترمی می‌باشد[۳۰]. در این مدل گردش



شکل۱: نمایش طرح‌وار بافت، تومور و نامیله‌ها

خون در مویرگ‌ها به‌صورت همسانگرد فرض‌شده‌است و جهت جریان خون در نقاط مختلف بافت یکسان است. خونی که در مویرگ‌ها جریان دارد با دمای معمول بدن (۳۵۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد) وارد بافت می‌شود و با آن تبادل گرمایی می‌کند. معادلهٔ زیست گرمایی پنس به‌صورت زیر می‌باشد:

(۱

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

در این معادله پارامترهای T و Tc به‌ترتیب دمای بافت و دمای بدن می‌باشند. 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 می‌باشد. 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 bω نرخ پرفیون خون است. qm و qa به‌ترتیب بیانگر گرمای متابولیک و گرمای ناشی از جذب منبع خارجی می‌باشند که در این مقاله لیزر به‌عنوان منبع خارجی مورد استفاده قرار گرفته است. شدت پرتو در بافت با رابطهٔ (۲) قابل محاسبه است.

$$I_Z\left(\lambda\right) = I_o\left(\lambda\right)\exp^{-\left(\mu_{abs}+\mu_{sca}\right)Z} \qquad (۲$$

که در اینجا I_0 شدت اولیه، I شدت پرتوی لیزر در راستای محور z و μ_{abs} و μ_{sca} 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

طول‌موج ۷۲۵۹۳۵ نانومتر باشد، ضریب جذب و پراکندگی به‌ترتیب برابر با $0/95\ m^1$ و $0/1062 m^1$ می‌باشند[۳۴] درحالی‌که با افزودن GNR با قطر ۵ نانومتر و نسبت قطر به ارتفاع ۳، مقدار ضریب جذب تا $110 m^1$ افزایش و ضریب پراکندگی تا $1 m^1$ ۰/۰۳۷ کاهش یافته است بنابراین افزودن GNR به بافت باعث می‌شود که جذب انرژی پرتو افزایش یابد و بنابراین در این محیط قبل‌از این‌که پرتو توسط بافت پراکنده شود، به‌طور قابل توجهی توسط آن جذب شود[۳۵].

۲-۱ ضرایب نوری نانومیله‌های تعبیه‌شده در بافت

نظریهٔ برهمکنش تابش با نانوذرات که توسط مای[۳] درسال ۱۹۰۸ میلادی ارائه شد، نشان می‌دهد که ضرایب نوری نانوذرات بسیار به طول‌موج تابش بستگی دارد. همچنین ابعاد و شکل نانوذرات و نیز ضریب دی‌الکتریک ماده نیز از عوامل مؤثر بر این ضرایب نوری می‌باشند. درصورتی‌که نانو ذره‌ای به قطر D و ضریب دی‌الکتریک ε در داخل محیطی با ضریب دی‌الکتریک ε_m درنظر گرفته‌شود و تحت تابشی در ناحیهٔ فروسرخ قرار گیرد، دراین‌صورت اگر $D \le \lambda/10$ باشد، نانوذره تحت میدان‌الکتریکی یکنواختی قرار می‌گیرد و مانند یک دوقطبی رفتار می‌کند[۳۶] و به‌دلیل حرکت الکترون آزاد نوار رسانش عملاً مرکز بارهای منفی و مثبت ازهم جدا شده و نانوذره قطبیده می‌شود. در این شرایط می‌توان ضرایب نوری نانوذرات را با دقت مناسبی پیش‌بینی کرد[۳۷]. قطبش(αi) نانومیله‌ای با قطر D و طول L و ضریب دی‌الکتریک ε که در داخل یک محیط با ضریب دی‌الکتریک εm جای‌گذاری‌شده برابر است با:

$$\alpha_i = 4\pi D^2 I\left(\frac{\varepsilon-\varepsilon_m}{3p_i(\varepsilon-\varepsilon_m)+3\varepsilon_m}\right) \qquad (۳$$

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

$$p_1 = \frac{1-x^2}{x^2}\left[\frac{1}{2x}In\left(\frac{1+x}{1-x}\right)-1\right] \qquad (۴$$

که در اینجا x برابر است با:

$$x = \sqrt{1-\left(\frac{D}{l}\right)^2} \qquad (۴الف$$

و برای دو جهت دیگر داریم که:

$$p_2 = p_3 = \frac{1-p_1}{2} \qquad (۴ب$$

ضریب جذب و پراکندگی برای محیطی که در آن نانومیله باکسر حجمی f_v جاسازی شده، از رابطهٔ زیر به‌دست می‌آیند:

$$\mu_{sca} = \frac{16\pi^3 f_v}{18\lambda^4 V_{np}}\left(|\alpha_1|^2+|\alpha_2|^2+|\alpha_3|^2\right) \qquad (۵ الف$$

$$\mu_{abs} = \frac{2\pi f_v}{\lambda V_{np}} imag\left(\frac{\alpha_1}{3}+\frac{\alpha_2}{3}+\frac{\alpha_3}{3}\right) \qquad (۵ ب$$

که در این دو معادله پارامترهای Vnp حجم نانومیله‌ها و λ طول‌موج پرتوی تابشی و image قسمت موهومی عبارت فوق است.

در مواد فلزی نوسانات الکترون‌های آزاد نقش مهمی در خصوصیات نوری و ضریب دی‌الکتریک آن‌ها دارند. به‌طورکلی دو مدل درود[۴] و کریبیج‌ولمر[۵] برای مشخص کردن ضریب دی‌الکتریک استفاده می‌شود. چون مدل درود گذارهای داخل باند را درنظر نمی‌گیرد بنابراین در این مقاله از مدل کریبیج‌ولمر استفاده شده است. ضریب دی‌الکتریک نانومیله برابر است با:

(۶

$$\varepsilon(\omega,D) = \varepsilon(\omega)+\omega_p^2\left(\frac{1}{\omega^2+\Gamma_o^2}-\frac{1}{\omega^2+\Gamma_d^2}\right)+i\frac{\omega_p^2}{\omega}\left(\frac{\Gamma_d}{\omega^2+\Gamma_d^2}-\frac{\Gamma_0}{\omega^2+\Gamma_o^2}\right)$$

که در اینجا

$$\Gamma_d = \Gamma_o + \frac{2Av_F}{D} \qquad (۶ الف$$

$$\omega_p = \sqrt{\frac{n_o e^2}{\varepsilon_o m_e}} \qquad (۶ ب$$

در معادلهٔ فوق، ω فرکانس زاویه‌ای پرتوی تابشی،ωp فرکانس پلاسمونیک الکترون آزاد، n_0 چگالی تعداد الکترون و ε_0 گذردهی خلأ است. همچنین me و e به‌ترتیب جرم و بار الکترون و Γd و Γ۰ به ترتیب ضریب میرایی ناشی از اندازهٔ نانومیله و ضریب میرایی ناشی از برهمکنش‌های مختلف الکترون است. پارامتر A درواقع ثابتی برمبنای مقادیر تجربی است که معمولاً برابر ۱ درنظر گرفته می‌شود.

۲-۲ کسر تخریب سلولی بافت و تومور

برای پیش‌بینی میزان آسیب گرمایی برگشت ناپذیر بافت‌های بیولوژیکی کمیت کسر تخریب سلولی تعریف می‌شود[۳۹و۴۰]. برای محاسبهٔ کسر تخریب حرارتی سلول‌های موجود در تومور و بافت از معادلهٔ آرنیوس استفاده می‌شود. این میزان تخریب Ω به انرژی فعال‌سازی کنش‌های برگشت‌ناپذیر، دما و مدت زمانی که بافت تحت‌تابش قرار گرفته‌است، بستگی دارد. کسر تخریب سلولی Ω برابر است با[۴۱]:

---

۳. Mie

۴. Drude's model

۵. Kreibig-Vollmer model

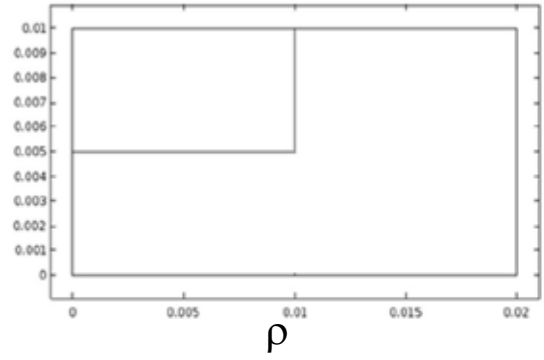
$$\Omega(t) = \int_0^t Ae^{\frac{-E_a}{RT(t)}}dt \quad (۷)$$

کــه در اینجا پارامترهــای Ea و A به‌ترتیب انرژی فعال‌ســازی و فاکتور فرکانســی هســتند. T دمای بافت و R ثابت جهانی گازها است که برابر J/(mol.K) ۸/۳۱۴ 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 پوســت حیواناتی که دارای بافت پوست مشابه انسان هستند، گزارش شده‌است و برای پوست انسان به‌ندرت گزارشی وجود دارد[۴۲].

۳- مدل‌سازی و شرایط مرزی

در ایــن مقاله درمان تومورهای ســرطان پوســت با لیــزر و نانومیله‌های طلا شبیه‌ســازی شده و مورد بررســی قرار گرفته است. در شکل ۲ نمایی از ناحیهٔ دارای ســلول‌های ســرطانی و بافت سالم نشــان داده شده است. همان‌طورکه مشــاهده می‌شــود، دامنهٔ فیزیکی با ضخامت ۱۰ میلی‌متر به عنــوان بافت درنظر گرفته‌شده‌اســت کــه ناحیهٔ ۵ میلی‌متــری بالای آن تومور و ســایر نواحی بافت ســالم می‌باشــند. ناحیهٔ بافــت و تومور درواقع استوانه‌ای‌شــکل است که از دوران شــکل ۲ حول محور z به‌دست می‌آید. در شــکل۲ ســاختار به‌صورت دوبعدی نشان‌داده‌شده‌اســت که این امر به دلیل تقارن‌های موجود در ســاختار و فرآیند درمان اســت. شــدت و طول موج لیزر تابشــی به‌ترتیب ۱ W/cm^2 و ۷۹۶ nm می‌باشد. در بررسی‌ها فرض شده که نانومیله‌ها در ناحیهٔ تومور به‌طور یکنواخت توزیع شده است. همچنین کسرحجمی نانومیله‌های طلا (GNR) یکی از پارامترهای مهم در تعیین میزان جذب انرژی پرتو اســت. در یک دز قابل توجه از نانومیله‌های تزریق شده، کسرحجمی در محدودی۰/۰۱-۰/۰۰۰۰۱ درصد قرار دارد که در این مقاله غلظت نانومیله‌ها ۰/۰۰۱ درصد درنظرگرفته‌شده‌است.

همچنیــن در این مقالــه ضرایب نوری نانومیلهٔ طلا با اســتفاده از تئوری پراکندگی مای محاســبه شد و با انتخاب دقیق قطر نانومیله و نسبت ابعاد آن ضریــب پراکندگی به حداقل و ضریب جذب به حداکثر رســانده شــده اســت. برای بررســی توزیع دما در بافت و تومور معادلات بیوگرمایی پنس



شکل۲: نمایی از ناحیهٔ بافت و تومور

جدول۱: مقادیر کمیت‌های معادلهٔ کریبیج-ولمر[۴۲]

Parameter	Value
Free electron density , n_o	$5.9\times10^{28}/m^3$
Permittivity of vacuum, ε_o	$8.85\times10^{-12}F/m$
Refractive index of air , n_1	1.0003
Refractive index of tissue , n_2	1.45
Charge on electron, e	$1.6\times10^{-19}C$
Mass of electron , m_e	$9.1\times10^{-31}kg$
Fermi velocity υ_F	$1.39\times10^{6}m/s$

به‌همــراه معــادلات ۲ تا ۷ به‌صورت عــددی و با اســتفاده از روش FEM حــل و نتایج مورد بررســی قرار گرفته اســت. باتوجه بــه اینکه وجود لایهٔ چربــی مانند عایق عمل می‌کند، بنابراین بافت به‌صورت یک سیســتم بی درو درنظرگرفته‌شــده و توزیع دمای یکنواخــت و طبیعی بدن (۳۷ درجهٔ ســانتی‌گراد) به‌عنوان شــرط اولیه برای شبیه‌ســازی‌ها مورد استفاده قرار گرفته اســت. مقادیر کمیت‌های به‌کاررفته در شبیه‌ســازی برای محاسبهٔ ضریــب دی‌الکتریــک نانومیله با معادلهٔ کریبیج‌ولمــر [۴۲] و نیز مقادیر و ثابت‌هــای فیزیولوژیکی بافت و تومور به‌ترتیب در جدول ۱ و ۲ ارائه شــده اســت. همچنین پارامترهای معادلهٔ آرنیوس از مرجع [۴۳] برابر اســت با: $Ea = 6.03 \times 10^5$ J/mol و $A = 3.1 \times 10^{98}$.

یافته‌ها

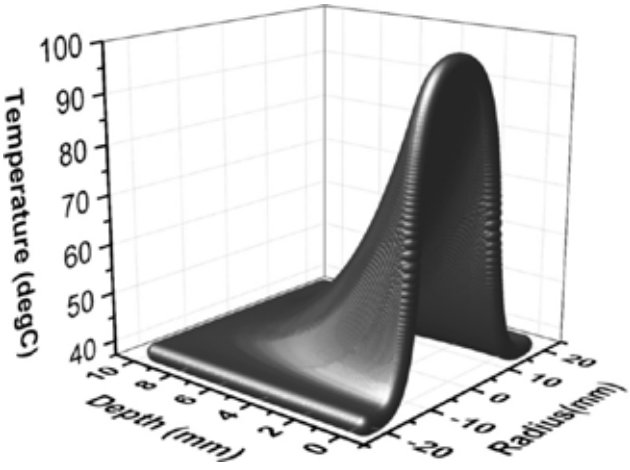
با توجه به مرجع[۳۷] اگر بافت به‌مدت ۴ تا ۶ دقیقه در دمای ۵۰ درجه قرار بگیرد، آســیب جدی می‌بیند و تخریب می‌شــود درحالی‌که اگر بافت حتی یک ســاعت در دمای ۴۴ درجهٔ ســانتی‌گراد باقی بماند، بافت آسیب جدی نخواهد دید. بنابراین به‌وضوح اهمیت بررســی دما مشخص می‌شود زیرا همواره شــرایط دمایی مورد نظر اســت که ناحیــهٔ تومور به‌طور کامل تخریب و بافت سالم کمترین آسیب ممکن را ببینند. در شکل ۳ توزیع سه بعدی دما در ناحیهٔ بافت و تومور با حضور نانومیله‌ها با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و در زمان تابش ۱۱۰s نشان داده شده است. باتوجه به نتایج شکل۳ افزایش دما به‌خوبی فقط به منطقهٔ تومور محدود است و بیشینهٔ دما برابر ۹۸ درجهٔ ســانتی‌گراد می‌باشــد. این افزایش قابل‌توجه دما به این دلیل است که نانو میله‌ها دارای جذب بالا در این طول‌موج می‌باشد و بنابراین دما به‌طور قابل توجهی در ناحیهٔ تومور افزایش می‌یابد و سلول‌های تومور تخریب می‌شوند

جدول۱: مقادیر کمیت‌های معادلهٔ کریبیج-ولمر[۴۲]

parameter	Value
Density of blood, ρ_b	$1000kg/m^3$
Specific heat of blood, C_b	$4.1kj\ kg^{-1}k^{-1}$
Metabolic heat , q_m	$1091W/m^3$
Density of tissue, ρ_t	$1000kg/m^3$
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	$1\times10^{-3}m^3s^{-1}m^{-3}$
Dielectric function of gold, $\varepsilon(at520mn)$	$-4.42+2.53i$
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	$1100kg/m^3$
Specific heat of tumor, C_t	$4.2kj\ kg^{-1}K^1$
Thermal conductivity of tumor, K_t	$0.55Wm^{-1}K^{-1}$
Blood perfusion of tumor w_b	$9.1\times10^{-4}m^3s^{-1}m^{-3}$
Dielectric function of tissue ε_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}

درصورتی‌که اگر نانومیله‌های طلا به ساختار اضافه نمی‌شد و از لیزر فوق با همین شدت استفاده می‌شد، عملاً دمای ناحیهٔ تومور در حد چند درجه افزایش پیدا می‌کرد. همچنین بیشینهٔ دما در (z=۰ و ρ=۰) مشاهده می‌شود. این پدیده به این علت اتفاق می‌افتد که شدت پرتوی 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 جذب‌شده و بیشترین مقدار شدت لیزر و جذب در سطح پوست می‌باشد.

در شکل ۴ به‌منظور وضوح بیشتر و اطلاعات دقیق‌تر از توزیع دما،

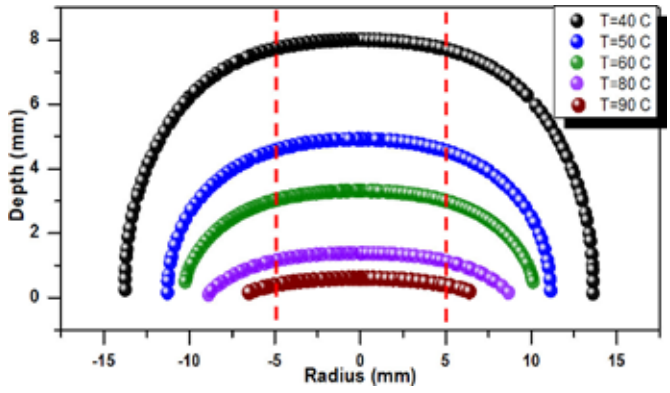


شکل۳: توزیع سه‌بعدی دما در ناحیهٔ تومور و بافت با توزیع یکنواخت نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و شدت تابش $1\ W/cm^2$ در مدت‌زمان تابش ۱۱۰ s

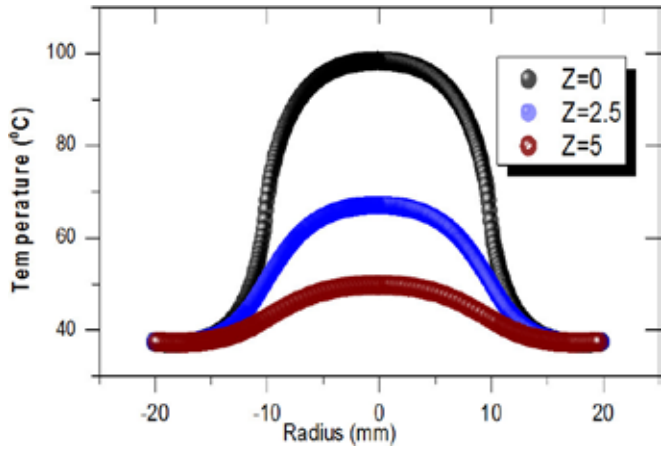
کانتورهای دمایی در عمق‌های مختلف رسم شده است. ناحیهٔ تومور در راستای $\hat{\rho}$ با خط‌چین مشخص شده است. نتایج نشان می‌دهد که بیشتر تابش در لایه‌های بالایی جذب شده و دما در ناحیهٔ تومور بین ۹۸-۵۵ درجهٔ سانتی‌گراد و در ناحیهٔ بافت سالم بین ۵۵-۴۰ درجهٔ سانتی گراد می‌باشد که برای ازبین‌بردن سلول‌های تومور کافی است و به بافت سالم اطراف آن آسیب نمی‌زند. همچنین دما با افزایش عمق کاهش پیدا می‌کند که به‌دلیل کاهش شدت نور لیزر با افزایش عمق بافت است. در شکل ۵ نمودار توزیع شعاعی دما برای سه عمق مختلف z =۰، ۲/۵، ۵ میلی متر نشان‌داده‌شده‌است که مؤید گفته‌های فوق است.

شدت تابشی قابل کنترل است اگر شدت تابش افزایش یابد، باعث می‌شود دما در سطوح بالایی بیشتر شود و این افزایش دما در سطوح بالایی تأثیر قابل ملاحظه‌ای دارد اما در دمای لایه‌های عمیق‌تر 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 حذف تابش و تأثیر آن بر فرآیند درمان است. عملاً در این شرایط اگرچه که تابش لیزر و

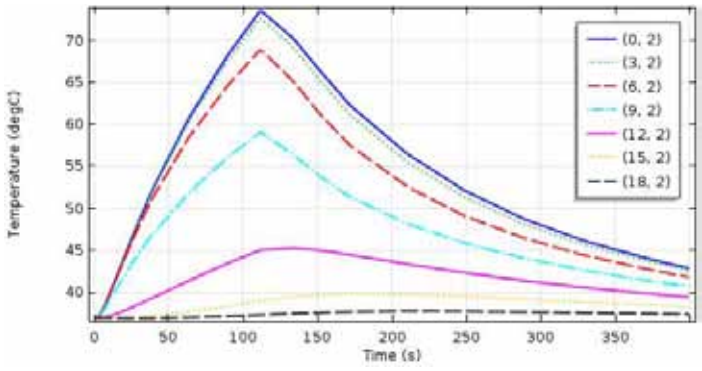


شـکل۴: نمودار کانتورهای دمایی در ناحیهٔ تومور و بافت سـالم در زمان تابش ۱۱۰s، شدت تابش $1\ W/cm^2$ و نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد

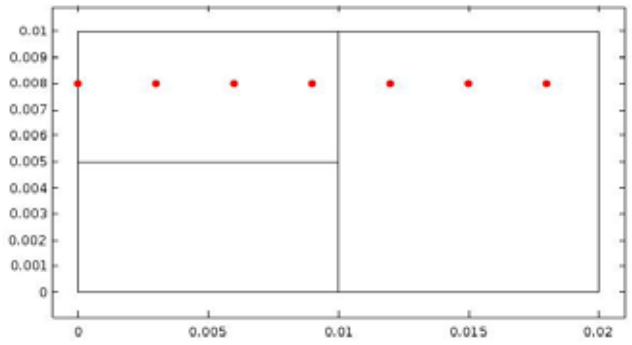


شـکل۵: نمودار توزیع شـعاعی دما در ناحیهٔ تومور و بافت سـالم در زمان تابش ۱۱۰s، شدت تابش $1\ W/cm^2$ و نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد و سه عمق ۵، ۲/۵، ۰ =z میلی‌متر

جذب آن توسط نانومیله‌ها، بافت و تومور وجود ندارد اما، همچنان مکانیسم هـای مختلف ازجمله رسـانش بافت و همرفت ناشـی‌از پرفیـوژن خون و تولید گرمای متابولیک ازجمله مکانیسم‌هایی هستند که برروی توزیع دما تأثیـر قابل توجهی دارند. بنابراین نقاطی بـا ۱۸، ۱۵، ۱۲، ۹، ۶، ۳، ۰ = p میلی‌متر و عمق ۲ میلی‌متر درزمان تابش لیزر و پس‌از خاموشـی آن مورد بررسـی قرار گرفته اسـت. این نقاط در شکل ۵ نشـان داده شده است. در شکل ۶ نمودار دما برحسب زمان برای نقاط شکل ۵ در شرایطی رسم شده است که بافت به‌مدت ۱۱۰ ثانیه تحت تابش لیزر قرار گرفته و سپس لیزر خاموش و تابش متوقف شـده است. نتایج نشان می‌دهد که در تمام نقاط، دما پس‌از خاموش شدن لیزر کاهش می‌یابد که بیانگر این مطلب است که تأثیر همرفت در انتقال گرما از رسـانش بیشتر است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که شیب این تغییرات در نقاط نزدیک به مرکز تومور بیشتر است و با دور شـدن از مرکز این شیب کاهش می‌یابد همچنین این کاهش دما در ناحیهٔ نزدیک به تومور دارای اهمیت بیشتری می‌باشد که دلیل این موضوع این اسـت که در شعاع‌های بیشـتر دما به اندازه‌ای که به بافت آسیب بزند،



شکل۶: الف) نقاط مورد بررسی در عمق ۲ میلی‌متر و ρ = ۰، ۳، ۶، ۹، ۱۲، ۱۵، ۱۸ m میلی‌متر



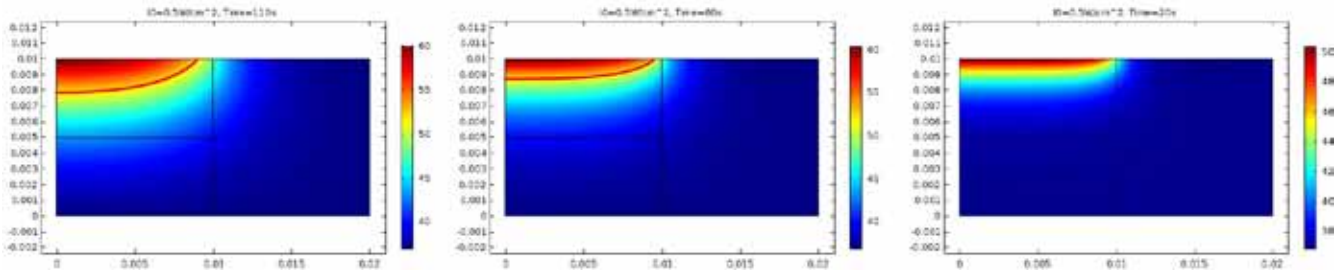
شکل۶: ب) نمودار دما برحسب زمان درطی فرآیند درمان در نقاط شکل ۶-الف.

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

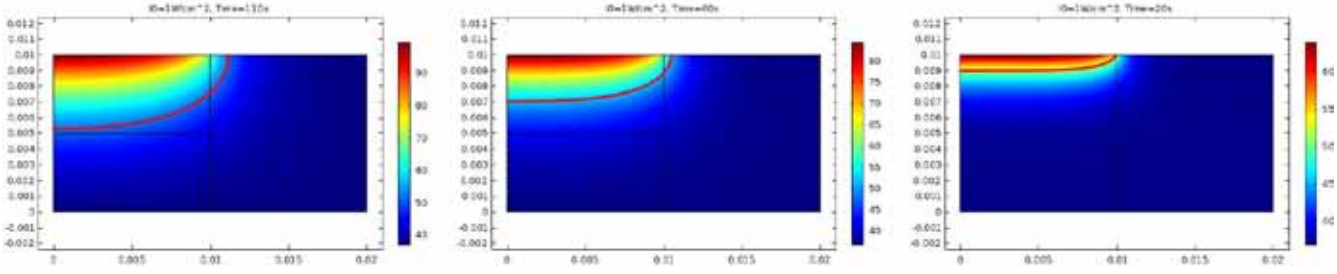
در شـکل‌های ۷ الـف تا ۷ ج نمودارهـای توزیع دمـا به‌ترتیب در چهار شـدت تابـش W/cm^2 ۰/۵، ۱، ۱/۵ = I و زمان‌هـای تابـش ۲۰ و ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه نشـان داده شـده اسـت. ناحیهٔ مرزی کسـر تخریب حرارتی برابر ۱ (Ω=۱) با خط قرمز در شـکل‌ها نشـان داده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شـود، درابتدا دما به اندازه‌ای نیسـت که به بافت آسـیب بزند ولی با گذشـت زمان دما و درنتیجـه ناحیهٔ تخریب کامل افزایش می یابد. همچنین نتایج نشـان می‌دهد که دمای ناشـی از تابـش نور لیزر در ناحیـهٔ تومور و بافـت با افزایش شـدت افزایش می‌یابـد و درنتیجه زمان کمتری برای رسـیدن به دمای فرسایشی مورد نیاز است و در شدت تابش W/cm^2 ۰/۵ و زمان تابش ۲۰ ثانیه عملاً کسـر تخریب حرارتی در تمام نقاط تومور و بافت سالم کمتر از یک است.

نتیجه‌گیری

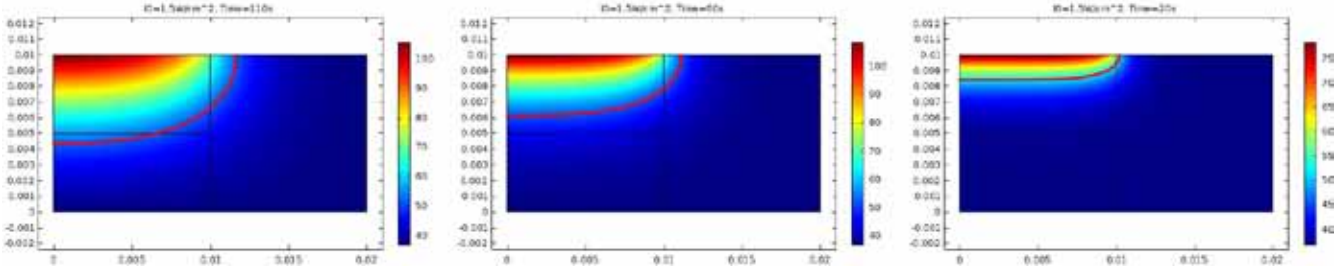
تکثیر غیرعادی سـلول و عدم توانایی بدن در رفع این مشـکل منجر به ایجاد تومرهای سرطانی، مختل‌شدن عملکرد بدن و انتشار سرطان به سایر قسمت‌های بدن می‌شود. شـیوه‌های متداول درمان سرطان دارای عوارض متعددی می‌باشند بنابراین استفاده از لیزر و فتوترمال‌تراپی با لیزر به‌عنوان یک روش امیدوارکننده در حوزهٔ درمان سـرطان مطرح می‌باشـد. در این



شکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت سالم در شدت تابشی ۰/۵ W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کنندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (Ω=۱) است که در ناحیهٔ بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیهٔ پایین آن $\Omega \leq 1$ است.



شکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت سالم در شدت تابشی ۱ W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کنندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (Ω=۱) است که در ناحیهٔ بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیهٔ پایین آن $\Omega \leq 1$ است.



شکل۷: الف) توزیع دما در ناحیهٔ تومور و بافت سالم در شدت تابشی ۱/۵ W/cm^2 و زمان‌های پرتودهی ۲۰، ۶۰ و ۱۱۰ ثانیه. خط قرمز مشخص‌کنندهٔ مرز کسر تخریب حرارتی کامل (Ω=۱) است که در ناحیهٔ بالای آن $\Omega \geq 1$ و در ناحیهٔ پایین آن $\Omega \leq 1$ است.

مقاله درمان سرطان پوست با فتوترمال‌تراپی با نور لیزر و نانومیله‌های طلا با غلظت ۰/۰۰۱ درصد مورد بررسی قرار گرفته است. تومور سرطانی به صورت ناحیهٔ استوانه‌ای با شعاع ۱۰میلی‌متر و ارتفاع ۵ میلی‌متر و دامنهٔ فیزیکی به‌صورت استوانه‌ای با شعاع ۲۰ میلی‌متر و ارتفاع ۱۰ میلی‌متر درنظرگرفته‌شده‌است. محاسبات براساس حل همزمان معادلهٔ بیوگرمایی، معادلهٔ آرنیوس و با درنظرگرفتن جذب نور لیزر در تومور، نانومیله‌های طلا و بافت بیمار و با به‌کاربردن مدل کریبیج‌ولمر انجام شده است. 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 سانتی‌گراد می‌باشد همچنین دما با افزایش عمق و فاصله از مرکز تومور کاهش می‌یابد. نتایج بررسی‌ها برروی شدت و زمان تابش لیزر نشان داد که این دو کمیت تأثیر زیادی روی ناحیهٔ تخریب حرارتی کامل دارد به‌طوری‌که اگر شدت تابش و زمان تابش به‌ترتیب برابر W/cm^2 ۰/۵ و ۲۰ ثانیه انتخاب شود، دمای ایجاد شده به مقدار کافی نیست و تخریب حرارتی در تمام نقاط بافت و تومور کمتر از ۱ است درحالی‌که با شدت W/cm^2 ۱/۵ و ۱۱۰ ثانیه می‌توان تومور را درمان کرد. مسئلهٔ مهم دیگری که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است، بررسی توزیع دما پس‌از توقف تابش است. نتایج نشان داد که دما در تمام نقاط و پس از خاموش شدن لیزر کاهش می‌یابد و شیب این تغییرات در نقاط نزدیک به مرکز تومور بیشتر است و با دور شدن از مرکز این شیب کاهش می‌یابد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که دما پس از ۸۰ ثانیه از توقف تابش به کمتر از ۴۴ درجهٔ سانتی‌گراد می‌رسد.

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 single-walled 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.