



**TÜMÖRLERİN HİPERTERMİ TEDAVİSİNDE NANOPARTİKÜL
DAĞILIMININ SAYISAL İNCELENMESİ**

Burak TIĞLI

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
MAKİNA MÜHENDİSLİĞİ ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2019

Burak TIĞLI tarafından hazırlanan “TÜMÖRLERİN HİPERTERMİ TEDAVİSİNDE NANOPARTİKÜL DAĞILIMININ SAYISAL İNCELENMESİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi MAKİNA MÜHENDİSLİĞİ Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Oğuz TURGUT

Makina Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.

Başkan: Prof. Dr. Nuri YÜCEL

Makina Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Prof. Dr. Haşmet TÜRKOĞLU

Makina Mühendisliği Ana Bilim Dalı, Çankaya Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

13/12/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Burak TIĞLI

13/12/2019

TÜMÖRLERİN HİPERTERMİ TEDAVİSİNDE NANOPARTİKÜL DAĞILIMININ SAYISAL İNCELENMESİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Burak TIĞLI

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2019

ÖZET

Hipertermi tedavisi kanserli dokuyu yok etmek için etkili bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde çevredeki sağlıklı dokuda minimum zarar oluşturmak suretiyle tümör sıcaklığı kanserli dokuyu öldürecek kadar artırılır. Kanserli dokuları yok etmek için yapılan hipertermi tedavisi habis (ölümcül) tümörler için oldukça etkili bir tedavi yöntemidir. Hipertermi tedavisinin amacı tümör sıcaklığını üniform ve hızlı bir şekilde yükseltmek ve çevredeki sağlıklı doku hasarını en aza indirerek kanserli dokuları en kısa sürede yok etmektir. Bunun için üniform olarak tümörlü dokunun ısıtılıp, kısa sürede yok edilmesi için doku içerisine enjekte edilen nanopartiküllerden yararlanılır. Bu çalışmanın amacı, dünyada tıbbi uygulaması olan fakat ülkemizde henüz uygulanmayan hipertermi tedavisindeki sürecin bir parçası olan, tümör içerisine enjekte edilen nanopartikülün tümörlü ve sağlıklı dokudaki optimal difüzyon süresine ve parçacık hız dağılımına olan etkisini sayısal olarak incelemektir. Nanopartikül difüzyonu iki boyutlu olarak incelenmiştir. Çalışma sonlu elemanlar yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sağlıklı doku ve tümörün dairesel olduğu kabul edilmiştir. Sayısal çalışmada incelenen parametreler doku içerisine enjekte edilen partikülün çapı, dokunun (akışkanın) sıcaklığı, akışkanın viskozitesi ve partikülün doku içerisindeki difüzyonu için geçen zamandır. Enjekte edilen partikül çapı olarak 100, 200, 400, 600 ve 800 nanometre seçilmiştir. Akışkan sıcaklığı olarak ise 310, 313 ve 316 K değerleri alınmıştır. Akışkan viskozitesi olarak 1×10^{-5} , 2×10^{-5} , 3×10^{-5} , 4×10^{-5} ve 5×10^{-5} Pa.s seçilmiştir. Nanopartikülün tümörlü ve sağlıklı dokudaki dağılımı 0, 15, 30, 60, 100 ve 300 s için incelenmiştir. Sonuçlar enjekte edilen partikül çapının ve akışkan viskozitesinin artması ile doku içerisindeki nanopartikül konsantrasyonunun arttığını göstermiştir. Fakat, artan akışkan sıcaklığı ile ise partikül konsantrasyonunun azaldığı görülmüştür. Ayrıca, artan difüzyon süresi ile partikül konsantrasyonunun arttığı gözlenmiştir. Mevcut çalışma sonuçlarının bilim insanlarına ve doktorlara kanser tedavisinde yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Bilim Kodu : 91412
Anahtar Kelimeler : Sayısal analiz, Nanopartikül, Kütle transferi, Kanserli doku
Sayfa Adedi : 59
Danışman : Doç. Dr. Oğuz TURGUT

NUMERICAL ANALYSIS OF THE DISTRIBUTION OF NANOPARTICLES IN THE TREATMENT OF HYPERTHERMIA OF TUMORS

(M. Sc. Thesis)

Burak TIĞLI

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

December 2019

ABSTRACT

Hyperthermia treatment is an effective treatment method for destroying cancerous tissue. In this method, the tumor temperature is increased so as to kill the cancerous tissue by creating minimal damage to the surrounding healthy tissue. Treatment of hyperthermia to destroy cancerous tissues is a highly effective treatment for malignant tumors. The aim of hyperthermia treatment is to increase tumor temperature uniformly and quickly to eliminate cancerous tissues as soon as possible by minimizing the damage to surrounding healthy tissue. For this purpose, nanoparticles injected into tissue are used to heat the tumor tissue uniformly and to eliminate tumor in a short time. The aim of this study is to quantitatively investigate the effect of nanoparticle injected into the tumor on optimal diffusion time and particle velocity distribution in tumor and healthy tissue, which is a part of the treatment of hyperthermia, which has medical applications in the world but has not been applied in our country yet. Two dimensional nanoparticle diffusion is investigated. The study is carried out using finite element method. Healthy tissue and tumor are considered as circular. The parameters studied in the numerical study are the diameter of the particle injected into the tissue, the temperature of the tissue (fluid), the viscosity of the fluid, and the time taken for the diffusion of the particle in the tissue. 100, 200, 400, 600 and 800 nanometers are selected as the injected particle diameter. 310, 313 and 316 K values are taken as the fluid temperature. Fluid viscosity is selected as 1×10^{-5} , 2×10^{-5} , 3×10^{-5} , 4×10^{-5} and 5×10^{-5} Pa.s. The distribution of nanoparticles in tumor and healthy tissue is examined for 0, 15, 30, 60, 100 and 300 s. The results have shown that the nanoparticle concentration in the tissue increases with increasing injected particle diameter and fluid viscosity. However, it has been observed that particle concentration decreases with increasing fluid temperature. It is also observed that particle concentration increases with increasing diffusion time. The results of the present study are thought to help scientists and doctors in the treatment of cancer.

Science Code : 91412
Key Words : Numerical analysis, Nanoparticle, Mass transfer, Cancerous tissue
Page Number : 59
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Oğuz TURGUT

TEŞEKKÜR

Tez kapsamında bilgisi, tecrübeleriyle ve her zaman desteğiyle değerli hocam Doç. Dr. Oğuz TURGUT'a teşekkürlerimi sunarım. Yüksek lisans sürecinde destek olan aileme ve bilgisayar programı konusunda Eren TÜRKOĞLU'na (Politecnico di Milano) teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR ÖZETİ	3
3. SAYISAL AKIŞKANLAR DİNAMİĞİ YÖNTEMİ	7
3.1. Giriş	7
3.2. Fiziksel ve Matematiksel Modelin Tanımlanması	7
3.3. Ağ (Hücre) Yapısı	10
3.4. Sayısal Sonuçların Doğrulanması	13
4. SAYISAL ÇÖZÜM SONUÇLARI	15
4.1. Doku Sıcaklığının Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi	15
4.2. Partikül Çapı Değişiminin Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi ..	25
4.3. Viskozite Değişiminin Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi	38
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Dairesel sağlıklı doku ile çevrelenmiş dairesel bir tümörün iki boyutlu görünümü	8
Şekil 3.2. Hesaplama alanındaki tipik hücre yapısının görünümü	11
Şekil 3.3. Farklı hücre sayılarında $t=60$. saniyedeki konsantrasyon ve parçacık hız dağılımlar	12
Şekil 3.4. Doğrulama çalışmasının gösterilmesi	14
Şekil 4.1. 310 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	16
Şekil 4.2. 313 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	17
Şekil 4.3. 316 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	18
Şekil 4.4. $t=60$. saniyedeki konsantrasyon dağılımları	19
Şekil 4.5. 310 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi	21
Şekil 4.6. 313 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi	22
Şekil 4.7. 316 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi	23
Şekil 4.8. $t=60$. saniyede partikül dağılımları	24
Şekil 4.9. Partikül çapı 100 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	26
Şekil 4.10. Partikül çapı 200 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	27
Şekil 4.11. Partikül çapı 400 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	28
Şekil 4.12. Partikül çapı 600 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	29
Şekil 4.13. Partikül çapı 800 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	30
Şekil 4.14. $t=60$ s sonraki partikül konsantrasyonunun farklı partikül çaplarındaki görünümü	31
Şekil 4.15. Partikül çapı 100 nm için partikül hızının zamanla değişimi	32
Şekil 4.16. Partikül çapı 200 nm için partikül hızının zamanla değişimi	33
Şekil 4.17. Partikül çapı 400 nm için partikül hızının zamanla değişimi	34
Şekil 4.18. Partikül çapı 600 nm için partikül hızının zamanla değişimi	35

Şekil	Sayfa
Şekil 4.19. Partikül çapı 800 nm için partikül hızının zamanla değişimi	36
Şekil 4.20. Farklı partikül çaplarında $t=60$. saniyedeki dokudaki partikül hızı	37
Şekil 4.21. $\mu=1 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	39
Şekil 4.22. $\mu=2 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	40
Şekil 4.23. $\mu=3 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	41
Şekil 4.24. $\mu=4 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	42
Şekil 4.25. $\mu=5 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi	43
Şekil 4.26. $t=60$. saniyede partikül viskozite değerinin partikül konsantrasyonu üzerindeki etkisi	44
Şekil 4.27. $\mu=1 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi	46
Şekil 4.28. $\mu=2 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi	47
Şekil 4.29. $\mu=3 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi	48
Şekil 4.30. $\mu=4 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi	49
Şekil 4.31. $\mu=5 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi	50
Şekil 4.32. $t=60$ s sonunda farklı viskozite değerleri için doku içerisindeki partikül hızı	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklamalar
c	Konsantrasyon, mol/m ³
d_p	Partikül çapı, m
D	Difüzyon katsayısı, m ² /s
k_b	Boltzmann sabiti, J/K
m_p	Partikül kütlesi, kg
p	Ortalama basınç, Pa
t	Zaman, s
T	Sıcaklık, K
Δt	Zaman adımı, s
u	Durgun bir arka plan akışkan hızı, m/s
v	Partikül hızı, m/s
x,y	Kartezyen koordinat sistemi, m
δ	Dirac delta fonksiyonu, -
μ	Akışkan dinamik viskozitesi, Pa·s
ρ	Yoğunluk, kg/m ³
ζ	Bağımsız vektör, -
τ_p	Parçacık hızı tepki süresi, s

1. GİRİŞ

Kanser, Dünyada ölüm nedenleri açısından ikinci sırada gelmektedir. Tahmini 9.6 milyon kişi 2018 yılında hayatını kanserden kaybetmiştir. Genel olarak, altı ölümden yaklaşık bir tanesi kanserden kaynaklanmaktadır [1]. Kanser ana tedavi tipleri kemoterapi, radyasyon terapisi, cerrahi ve ek termal tedavilerdir.

Hipertermi, vücudun ısı düzeni sistemi arızalandığında oluşur ve bu durum ciddi doku hasarına veya ölüme neden olabilecek tıbbi bir acil durum olan vücut dokusunun aşırı ısınmasına neden olur. Bununla birlikte kontrollü durumlarda hipertermi katı kanserler gibi hastalıkların tedavisi için bir terapi olarak kullanılabilir. Isıl terapi tüm tümör dokularına aşırı soğuk (kriyoterapi) veya aşırı sıcak (hipertermi) şeklinde uygulanmaktadır. Sıcaklık artışı belirli bir bölgeyle sınırlandırılabilir, böylece sağlıklı dokudaki hasar en aza indirilirken tümör dokusu hasar görmektedir veya tahrip olmaktadır [2].

Son zamanlarda, özellikle alternatif manyetik alanlarla ısıtılan manyetik nano parçacıkların kullanılmasıyla kanser dokularına yönelik hipertermi, yeni bir kanser tedavi yöntemi olarak kullanılmıştır. Hipertermi tedavi yönteminde sağlıklı dokuya minimum zarar vererek tümörlü dokunun kısa sürede yok edilmesi amaçtır. Bu amaca ulaşabilmek için ise tümörlü dokunun kısa sürede yüksek sıcaklığa çıkarılması istenir. Bunun için ise doku içerisine enjekte edilen nanopartikülerden yararlanılır.

Bu çalışmada, hipertermi tedavisi için ön hazırlık olan doku içerisine nanopartikül enjekte edilmesi ve nanopartikülün doku içerisindeki dağılımı sayısal olarak incelenmiştir. Çalışmada kullanılan temel parametreler doku içerisine enjekte edilen nanopartikülün çapı, akışkanın viskozitesi, akışkanın sıcaklığı ve difüzyon için gerekli zamandır.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

Bu bölümde literatürde yer alan tümör tedavisi için yapılan deneysel ve sayısal çalışmalar incelenmiştir.

Araştırmalar yüksek sıcaklıkların kanser dokularına zarar verebileceğini ve genellikle normal dokulara en az düzeyde zarar verebileceğini göstermiştir.

Ultrason, lazerler ve manyetik nanopartiküllerin ısıtılması dahil tümörlerin tedavisi için hipertermi uygulamasının birkaç farklı tekniği vardır. Arzu edilen ısıtma aralıklarına bağlı olarak tedaviler iki dakikadan birkaç saate kadar her yerde 40-50 °C sıcaklıkta meydana gelir [2-8]. Daha yüksek ısıtma aralıkları için manyetik alan genliği ve frekansı genellikle kısa işlem süreleri gerektiren daha güçlü ayarlarla değiştirilebilir; daha hafif ısıtma aralıkları daha düşük güçlü manyetik alanlar ve daha uzun ısıtma süreleri gerektirir [6, 8]. Hafif hipertermi tedavileri (40-43 °C) ısı şokuna neden olur ve doku döngüsünde patojenik dokuların daha hızlı denatürasyonuna ve dolayısıyla radyasyona maruz kaldığında daha hızlı doku ölümüne yol açan değişikliklere neden olur [9]. Bununla birlikte, 43 °C ve üzeri sıcaklıklar nekroz veya doğrudan doku ölümüne izin verir. Bu sadece onu yok etmenin aksine bazı tümör dokusunun tamamen öldürülmesini sağlar [9]. 50 °C' nin üzerindeki sıcaklıklar pıhtılaşmaya neden olur. 60-90 °C sıcaklıklar ısıl ablasyona neden olur ve 200 °C civarında ise doku şarjına yol açar [10]. Tümör sıcaklığı nekroz sıcaklıklarına yükselse ve tamamen tahrip olsa bile, tümör boyutunu küçültmek ve maksimum miktarda tümör dokusuna zarar vermek, hemen hemen her zaman nanopartikül hipertermi tedavisini takip eden radyasyon tedavisi veya kemoterapi ile başarılı bir şekilde ilerlemek için önemlidir [10]. Klinik olarak çeşitli hayvan türlerinde ve ayrıca insanlarda kemoterapi ile birlikte tipik terapötik aralıktaki hiperterminin tek başına herhangi bir tedaviden daha yüksek sağ kalım seviyelerine yol açtığı gösterilmiştir [11,12].

Manyetik sıvı hiperterminin hedef doku içindeki sıcaklık dağılımının doğru bir şekilde belirlenmesi termal dozun hassas kontrolü ve tek tip ısıtmanın doğru olmasından dolayı klinik tedavilerde yaygın olarak uygulanmamaktadır [6]. Çoğu araştırma ve klinik uygulamalar manyetik sıvıların ısıtma etkileri ve özgül emme oranları üzerine odaklanmıştır [13].

Kanser tedavisi için manyetik sıvı hipertermi klinik uygulamalarında, normal dokuyu korurken tümöre maksimum hasar sağlamak çok önemlidir. Manyetik sıvı hipertermisinde manyetik nanopartiküller tümöre iletilir. Günümüzde partikülleri bir tümöre vermek için iki teknik kullanılmaktadır. Birincisi, onları, arteri besleyen arter yoluyla tümör vaskülatürüne ulaştırmaktır. Bununla birlikte, bu yöntem zayıf perfüze tümörler için etkili değildir. Ayrıca, düzensiz şekli olan bir tümör için yetersiz parçacık hız dağılımı tümörde yetersiz ısıtma dozuna veya normal dokunun aşırı ısınmasına neden olabilir. İkinci yaklaşım ise, onları doğrudan tümörlerde doku dışı boşluğa enjekte etmektir. Ferro sıvının enjeksiyonundan sonra doku içinde dağılırlar. Eğer tümör düzensiz bir şekle sahipse hedef bölgenin tamamını kaplamak için çok bölgeli enjeksiyon kullanılabilir [14].

Salloum vd. agaroz jeli kullanılarak hayvan dokusundaki manyetik partikül difüzyonu üzerinde yapılan deneylerde jelde geçişi incelemek ve lokal kan perfüzyon hızının verilen nano-sıvı miktarını değerlendirmek için çalışma yapmışlardır [15].

Canlı dokularda ısı transferi için matematiksel modellerin geliştirilmesi çeşitli biyologlar, doktorlar, matematikçiler ve ayrıca mühendisler için ilgi konusu olmuştur. Vasküler yapı ve dokular arasındaki ısı etkileşiminin doğru bir şekilde açıklanması tümör gibi ölümcül hastalıkların tedavisinde tıbbi teknolojinin ele geçirilmesi için gereklidir [14, 16-18].

Maeda vd. yaptıkları çalışmada arttırılmış geçiş ve alıkonma etkisini arttırmak için metot geliştirmişlerdir. Nanopartiküllerin tümör dokusunda sağlıklı dokuya göre daha fazla birikme eğilimi gösterdiği ifade edilmiştir [19].

Wang yaptığı sayısal çalışma PC3, DU145 ve LAPC4 tümör dilimlerindeki farklı nanoparçacık dağılımlarının görüntülerine dayanmaktadır. Konsantre bir nanopartikül hızının, hastalıklı dokuya zarar vermenin üniform dağılımdan daha iyi bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir [20].

Salloum yaptıkları deneysel ve sayısal çalışmada nanoparçacık enjekte edilen sıçan uzvunun içindeki enjeksiyon bölgesi çevresindeki sıcaklık dağılımını ölçmüşlerdir. Enjeksiyon miktarı daha büyük olduğunda nanoparçacıkların enjeksiyon bölgesi çevresinde daha konsantre olduğu gözlenmiştir [21].

Birçok deneysel çalışmanın yanı sıra tümör tedavisinde sayısal çalışmaların önemi ve konuyla ilgili farklı sayısal yaklaşımlar kullanılarak açıklanmıştır. Emery ve Sekins [22], Trakic ve diğerleri [23] ve Samaras ve diğerleri [24] sonlu elemanlar metodunu kullanarak sayısal çalışma yapmışlardır. Rossi ve Rabin [25] sonlu elemanlar metodu kullanarak sayısal bir çalışma sunmuşlardır. Deng ve Liu [26] cilt yüzeyindeki biyo ısı transferini araştırmak için Monte Carlo yöntemini sayısal olarak kullanmıştır. Golneshan ve Lahonian [27] silindirik biyolojik dokularda manyetik akışkan hipertermi tedavisini kullanarak sıcaklık artışını incelemek için Lattice Boltzmann modelini kullanmışlardır. Araştırmaların birçoğunda nanoparçacıkların homojen dağılımlarına odaklanılmıştır.

Bu çalışmada ise sırasıyla 1,0 mm çapındaki sağlıklı doku ve içerisinde bulunan 0,50 mm çapındaki tümörlü doku iki boyutlu sayısal olarak incelenmiştir. Bahsedilen model için elde edilen sonuçlar literatürde yer alan sayısal sonuçlar ile kıyaslanmıştır. Sağlıklı ve tümörlü doku için sıcaklık (310 K, 313 K, 316 K), nanopartikül çapı (100 nm (nanometre), 200 nm, 400 nm, 600 nm, 800 nm) ve dinamik viskozitenin (1×10^{-5} Pa·s, 2×10^{-5} Pa·s, 3×10^{-5} Pa·s, 4×10^{-5} , 5×10^{-5} Pa·s) konsantrasyon ve parçacık dağılımlarına etkisi sayısal olarak incelenmiştir.

3. SAYISAL AKIŞKANLAR DİNAMİĞİ YÖNTEMİ

3.1. Giriş

Mühendislik çalışmalarında teorik, sayısal ve deneysel yöntemler kullanılarak farklı çalışmalar yapılmaktadır. Deneysel çalışmalar pahalı ve zorluk içeren çalışmalar içerir. Sayısal çalışmalar ise deneysel çalışmalar ile desteklenir. Sayısal çalışmalar zamandan kazandırır, fakat güçlü bilgisayarlara da ihtiyaç duyulmaktadır.

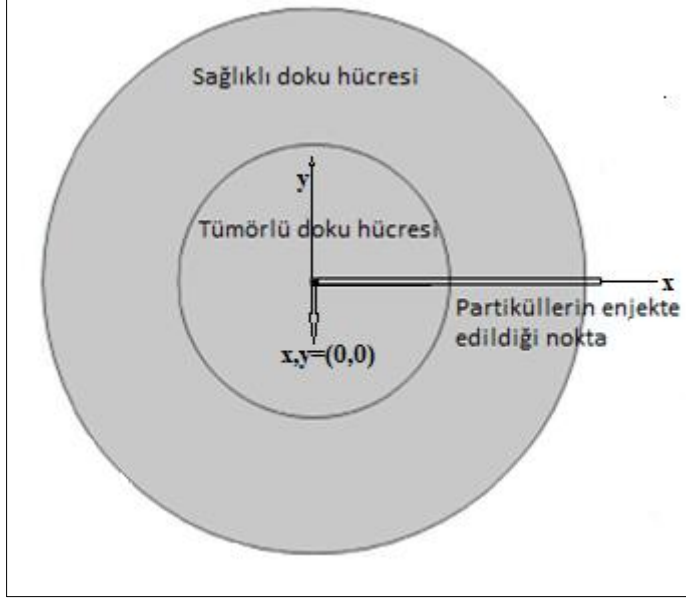
Yapılan mevcut sayısal çalışmada hesaplamalı akışkanlar dinamiği yazılımlarından biri olan geniş çözüm kapasitesine sahip bir ticari yazılım kullanılmıştır. Problem geometrisi, fiziksel parametrelerin tanımlanması ve ağ yapısı ile çözümlemeler bu programda yapılmıştır.

Bu bölümün amacı, simülasyonların gerçekleştirilmesi için sonlu eleman tabanlı bir hesaplama tabanlı modelleme ve simülasyon yazılımının problem çözümünde kullanılmasıdır.

3.2. Fiziksel ve Matematiksel Modelin Tanımlanması

Sayısal çalışma sırasıyla 1 mm çapındaki sağlıklı doku ve içerisinde 0,50 mm çapında tümörlü doku bulunan model için iki boyutlu olarak gerçekleştirilmiştir. Modelin iki boyutlu görünümü Şekil 3.1’de verildiği gibidir. Şekil 3.1’de görüldüğü gibi sağlıklı ve tümörlü doku küresel biçimlidir. Sağlıklı doku ve tümörlü doku eş merkezlidir. Koordinat eksenleri şekil üzerinde gösterildiği gibidir. Şekil 3.1’de görüldüğü üzere tümör ve sağlıklı dokunun merkezinden $(x,y) = (0,0)$ nanopartiküller enjekte edilmektedir. Doku içerisine enjekte edilen partikül sayısı 5000’dir. Enjekte edilen partiküller $(0, 0)$ noktasından her yöne radyal olarak dışarı doğru yayılır. Partiküller doku içerisine 100 nm, 200 nm, 400 nm, 600 nm ve 800 nm çaplarında enjekte edilmiştir. Böylece doku içerisine enjekte edilen partikül çapının konsantrasyon ve parçacık hız dağılımına etkisi incelenmiştir. Yine enjekte edilen partiküllerin doku içerisindeki konsantrasyonu ve hız dağılımı 1×10^{-5} Pa·s, 2×10^{-5} Pa·s, 3×10^{-5} Pa·s ve 4×10^{-5} ve 5×10^{-5} Pa·s dinamik viskozite değerleri için incelenmiştir. Sağlıklı doku sıcaklığı yaklaşık olarak 310 K civarındadır. Tümörlü dokunun

sıcaklığı ise bu değerden yüksek bir değer almaktadır. Bu nedenle mevcut çalışmada doku sıcaklığının 310 K, 313 K ve 316 K değerlerinde olması durumundaki partikül konsantrasyonu ve parçacık hız dağılımı için çalışmalar gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Dairesel sağlıklı doku ile çevrelenmiş dairesel bir tümörün iki boyutlu görünümü

Kütle difüzyon denklemi şu şekildedir;

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (-D \nabla c) = 0 \quad (3.1)$$

Burada; c (mol/m³) konsantrasyon ve D (m²/s) difüzyon katsayısıdır. Kütle difüzyon katsayısı ise şu şekilde hesaplanır.

$$D = \frac{k_b T}{3\pi\mu d_p} \quad (3.2)$$

Burada k_b (J/K) Boltzmann sabiti, T (K) mutlak akışkan sıcaklığı, μ (Pa.s) akışkan dinamik viskozitesi ve d_p (m) nanopartikül çapıdır.

Yukarıda bahsedilen korunum denklemlerinin çözülebilmesi için sınır şartları aşağıda verilmiştir.

Başlangıç konsantrasyonu $(x,y)=(0,0)$ 'da bir Dirac delta fonksiyonu δ ile verilmektedir:

$$C_0=\delta(0,0) \quad (3.3)$$

Başlangıçtaki konsantrasyon C_0 sınırsızdır ve her yerde sıfırdır, öyle ki yüzey başlangıç noktasını içeren herhangi bir bölge üzerinde bütünleşmektedir. Çünkü bir noktada sonsuz derecede büyük olan bir başlangıç koşulu kullanılan model için pratik değildir. İlk konsantrasyonun yerine orijini çevreleyen küçük bir alanda çok büyük bir sonlu değer verilmiştir.

İç bölgeden (tümörlü bölge) dış bölgeye (sağlıklı doku) difüzyon ile iletim olasılığı şöyle tanımlanır:

$$\alpha = \frac{\int_O cdS}{\int_I cdS + \int_O cdS} \quad (3.4)$$

Burada I iç alanı (tümörlü doku) ve O dış alanı (sağlıklı doku) belirtmektedir.

Difüzyon ayrıca partikül bazlı bir yaklaşım kullanılarak modellenenebilir. Brownian ve sürüklenme kuvveti kombinasyonu parçacıkların yüksek yoğunluklu bölgelerden düşük yoğunluklu bölgelere difüzyonuna yol açar. Hareket denklemleri şu şekildedir;

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(m_p v) &= F_D + F_B \\ F_D &= \left(\frac{1}{\tau_p}\right)m_p(u - v) \\ \tau_p &= \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu} \end{aligned} \quad (3.5)$$

Bu Stokes'un sürüklenme kanunudur. Akışkandaki parçacıkların göreceli Reynolds sayısı küçük olduğunda uygundur. Sıvının durgun olması nedeniyle bu örnekte Stokes sürüklenme yasası geçerlidir.

Denklem 3.5’de m_p (kg) partikül kütleleridir. v (m/s) partikül hızıdır. F_D ile F_B sırasıyla sürüklenme kuvveti ile Brownian kuvvetini ifade etmektedir. u (m/s) durgun bir arka plan akışkanını temsil eden sıfıra ayarlanan sıvı hızını göstermektedir. τ_p ise parçacık hızı tepki süresidir.

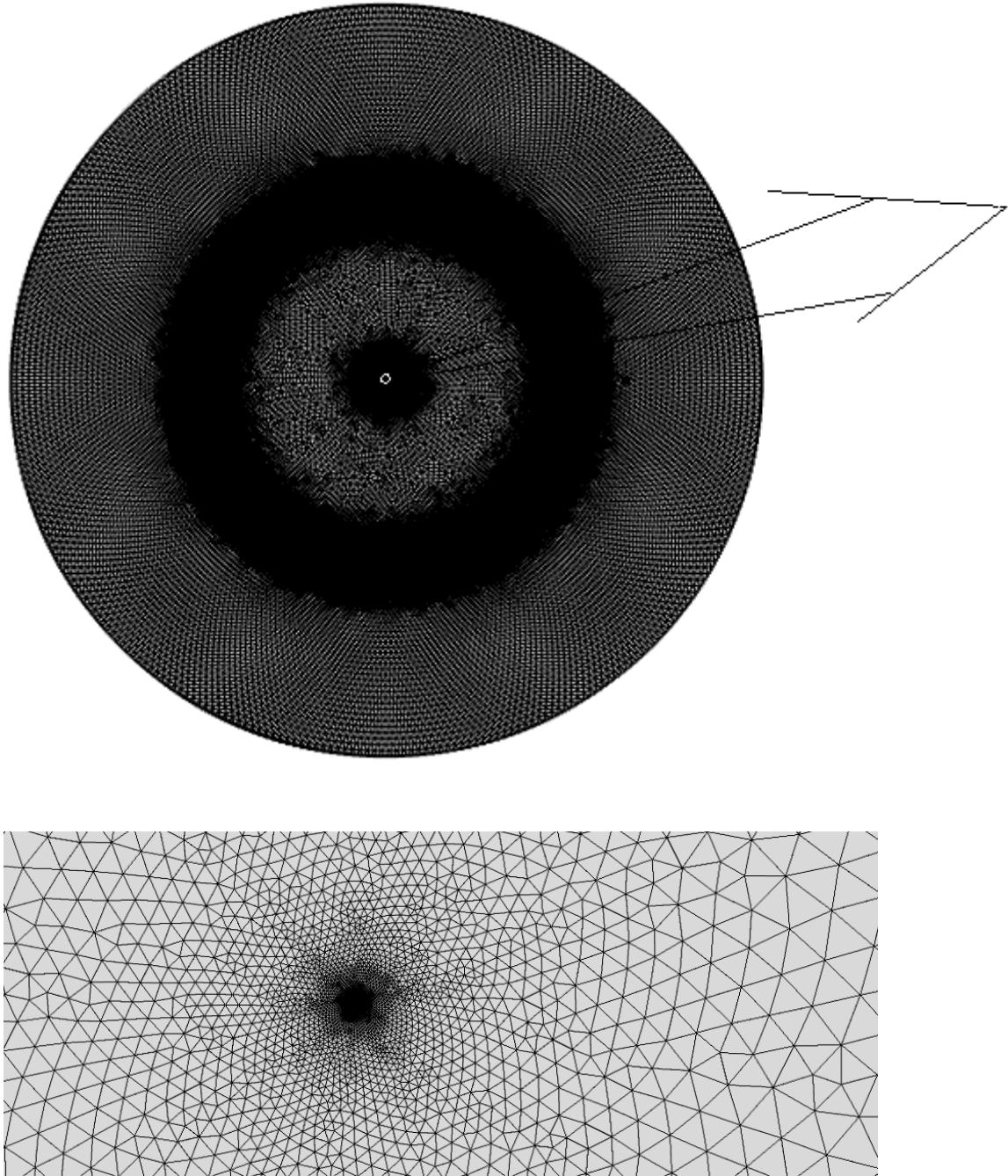
Denklem 3.5’deki $\rho_p=2200$ (kg/m³) olup partikül yoğunluğudur. d_p (nm) enjekte edilen partikül çapıdır. Brownian kuvveti ise şu şekilde ifade edilir

$$F_B = \zeta \sqrt{\frac{6\pi k_b \mu T d_p}{\Delta t}} \quad (3.6)$$

Burada $k_b= 1.3806488 \cdot 10^{-23}$ (J/K) olup Boltzmann sabitidir. ζ (-) bağımsız vektördür. ζ ’nın tüm bileşenleri için bağımsız değerler seçilir. Brownian kuvvetinin her bileşeni için çözümün her bir zaman adımında her bir parçacık için ζ değeri yaratılır. Brownian kuvveti partiküllerin yüksek partikül yoğunluğundan düşük yoğunluklu bölgelere yayılmasına yol açar.

3.3. Ağ (Hücre) Yapısı

Sayısal çalışmanın ağ (hücre) sayısından bağımsız olması için sayısal çalışmalar yapılmıştır. Farklı hücre sayılarında çözümler oluşturulmuş olup, partikül konsantrasyonunun aynı zaman diliminde hemen hemen aynı olduğu hücre sayısı optimum hücre sayısı olarak ele alınmıştır. Hücre sayısının 306096, 666416, 1106816 ve 1656654 olması durumunda sayısal çalışmalar tekrarlanmıştır. Sayısal çalışmada üçgen ağ yapısı kullanılmıştır. Kullanılan tipik ağ yapısı Şekil 3.2’de görüldüğü gibidir. Şekil üzerinde alınan küçük bir elemanın büyütülmüş hali de alt şekilde verilmiştir. Sağlıklı doku ile tümörlü doku arasında Şekil 3.2’de görüldüğü gibi çok ince ağ elemanları kullanılmıştır.



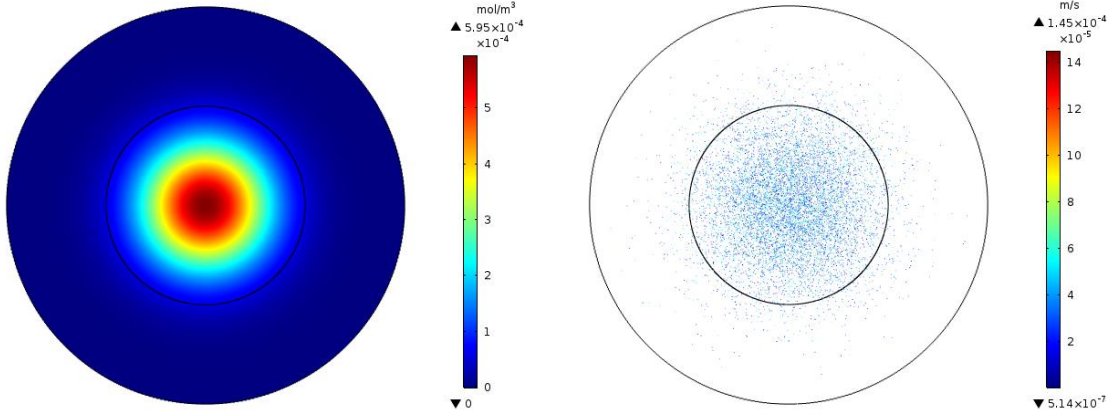
Şekil 3.2. Hesaplama alanındaki tipik hücre yapısının görünümü

Dört farklı hücre sayısı yapılan sayısal çalışma için doku içerisindeki partikül konsantrasyon ve parçacık hız dağılımları Şekil 3.3'de $t=60$. saniye için verilmiştir. Şekil 3.3'de sol taraftaki şekiller doku içerisindeki parçacık konsantrasyon dağılımlarını ve sağ taraftaki şekiller ise doku içerisindeki parçacıkların bulundukları yörüngedeki parçacık hız dağılımlarını göstermektedir. Şekil 3.3'de görüldüğü üzere çözüm alanındaki hücre sayısının 666416'dan 1656654 hücre sayısına çıkması durumundaki doku içerisindeki

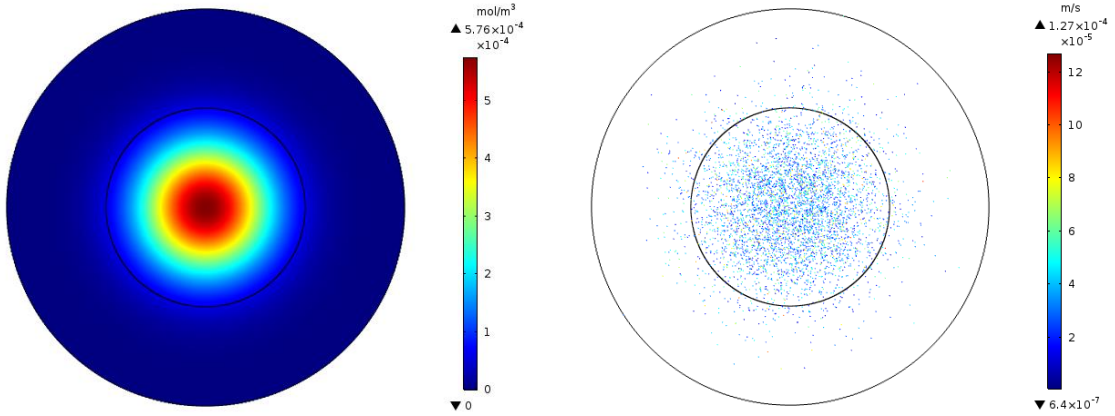
partikül konsantrasyon dağılımı ve partikülün bulunduğu yörüngedeki hız dağılımı önemli bir değişiklik göstermemektedir. Bu nedenle optimum hücre sayısı olarak 666416 hücre sayısı seçilmiştir ve bundan sonraki çalışmalarda bu hücre sayısı ele alınmıştır.

Konsantrasyon dağılımları

Yörüngedeki parçacık hız dağılımları

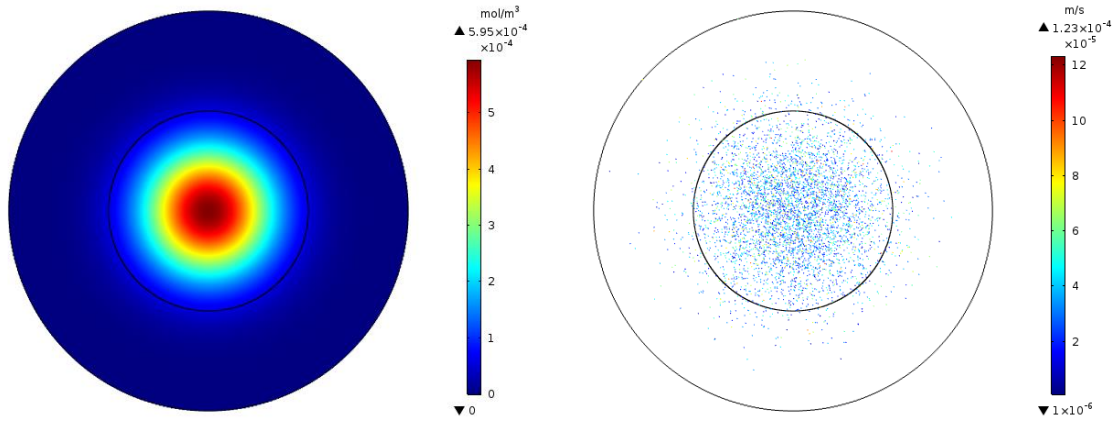


306096 hücre sayısı

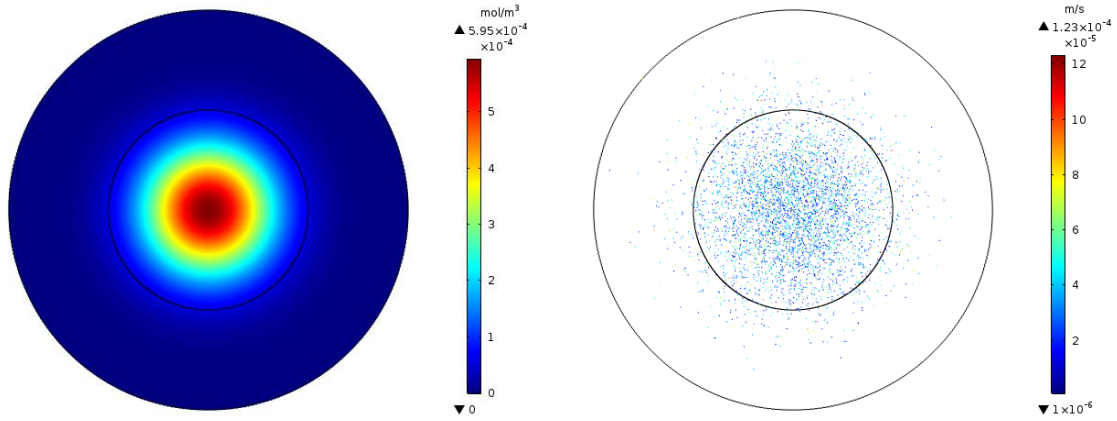


666416 hücre sayısı

Şekil 3.3. Farklı hücre sayılarında t=60. saniyedeki konsantrasyon ve parçacık hız dağılımları



1106816 hücre sayısı



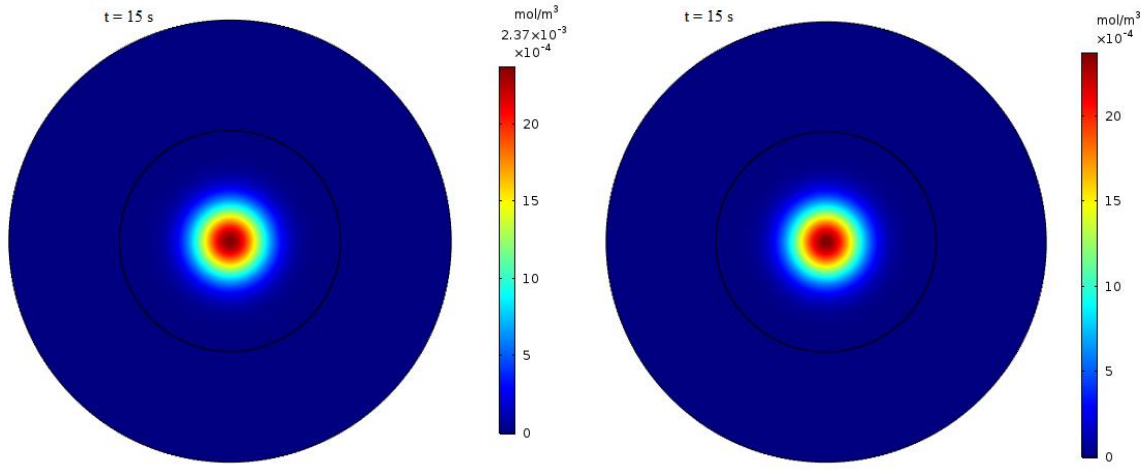
1656654 hücre sayısı

Şekil 3.3. (devam) Farklı hücre sayılarında $t=60$. saniyedeki konsantrasyon ve parçacık hız dağılımları

3.4. Sayısal Sonuçların Doğrulanması

Sayısal çözümden elde edilen sonuçların doğruluğunun test edilmesi amacıyla, bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile literatürdeki sonuçlar kıyaslanmıştır [28]. Karşılaştırmalar, partikül konsantrasyon durumu için yapılmıştır. 310 K sıcaklıkta, 200 nm partikül çapında, 2×10^{-5} (Pa·s) akışkan viskozitesi için 15. saniye anındaki çözüm alanındaki konsantrasyon dağılımı Şekil 3.3’de görüldüğü gibidir. Görüleceği üzere mevcut çalışma ile literatür [28] sonuçlarının hemen hemen aynı olduğu görülmüştür.

Yapılan sayısal çalışmanın doğruluğunun test edilmesinden sonra ise asıl yapılmak istenilen çalışmaya geçilmiştir.



(a) Mevcut çalışma

(b) Literatürde yapılan çalışma [28]

Şekil 3.4. Doğrulama çalışmasının gösterilmesi

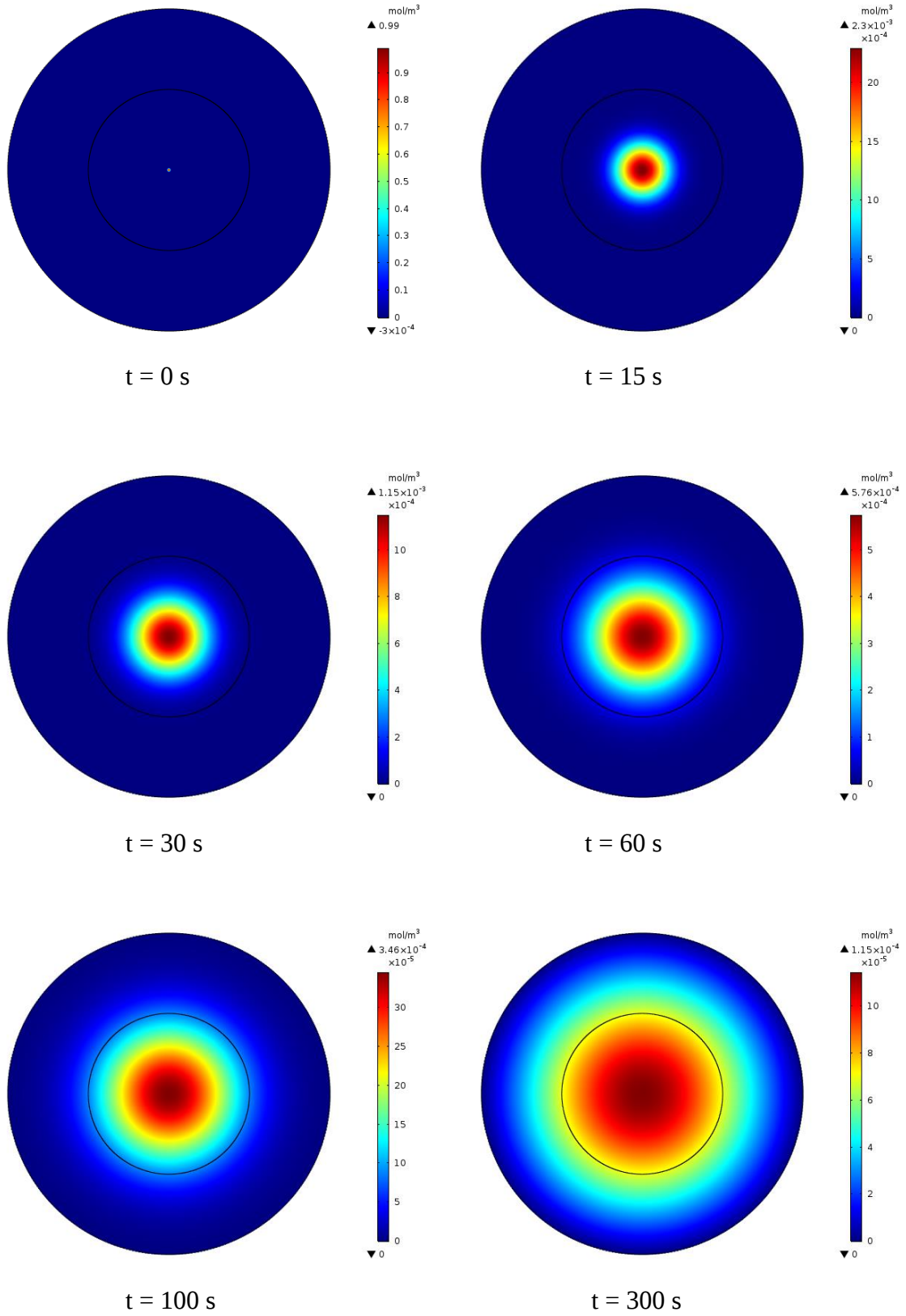
4. SAYISAL ÇÖZÜM SONUÇLARI

Bu bölümde yapılan sayısal çalışma sonuçları üç kısımda verilmiştir. İlk kısımda dokudaki sıcaklık değişiminin doku içerisine enjekte edilen partikül konsantrasyonuna ve parçacık hız dağılımına etkisi, ikinci kısımda partikül çapı değişiminin konsantrasyon ve parçacık hız dağılımına etkisi ve üçüncü bölümde ise dinamik viskozite değişiminin konsantrasyon ve parçacık hız dağılımına etkisi sunulmuştur.

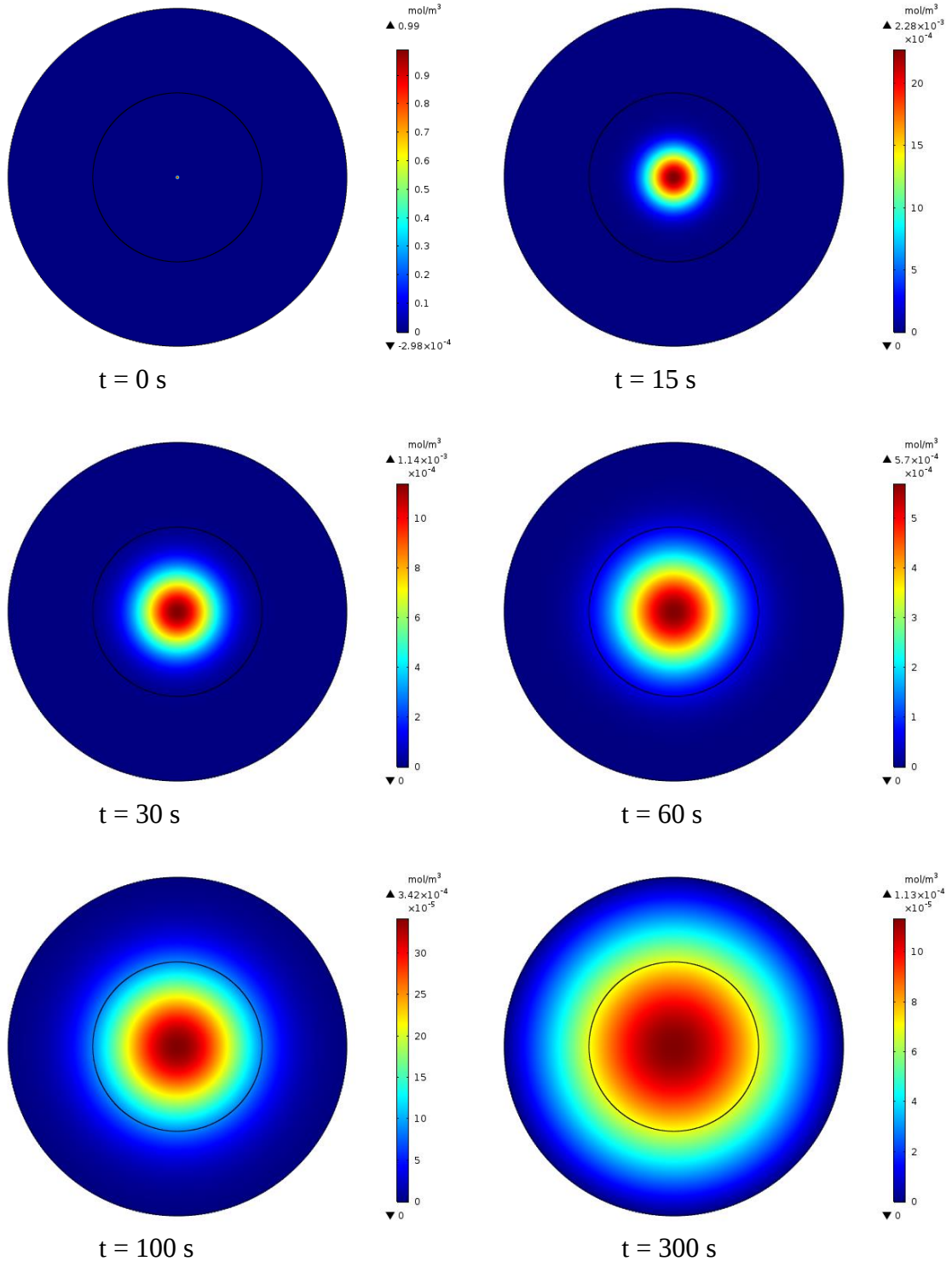
4.1. Doku Sıcaklığının Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi

Bu kısımda doku sıcaklığının 310, 313 ve 316 K olması durumunda doku içerisine partiküller enjekte edildikten sonra 0., 15., 30., 60., 100. ve 300. saniyedeki doku içerisindeki partikül konsantrasyonu ve parçacık hız dağılımları sayısal olarak incelenmiştir. Konsantrasyon ve partikül hızı için 1 mm çaplı sağlıklı doku ve sağlıklı doku içerisinde 0,5 mm çaplı tümör dokusu göz önüne alınmıştır. Sağlıklı doku ve tümör dokusu eş merkezlidir. Çalışmalar 200 nm nanopartikül çapı için gerçekleştirilmiştir. Doku içerisine enjekte edilen partikül sayısı 5000'dir. Enjekte edilen bu partiküllerin zamanla doku içerisindeki dağılımı incelenmiştir.

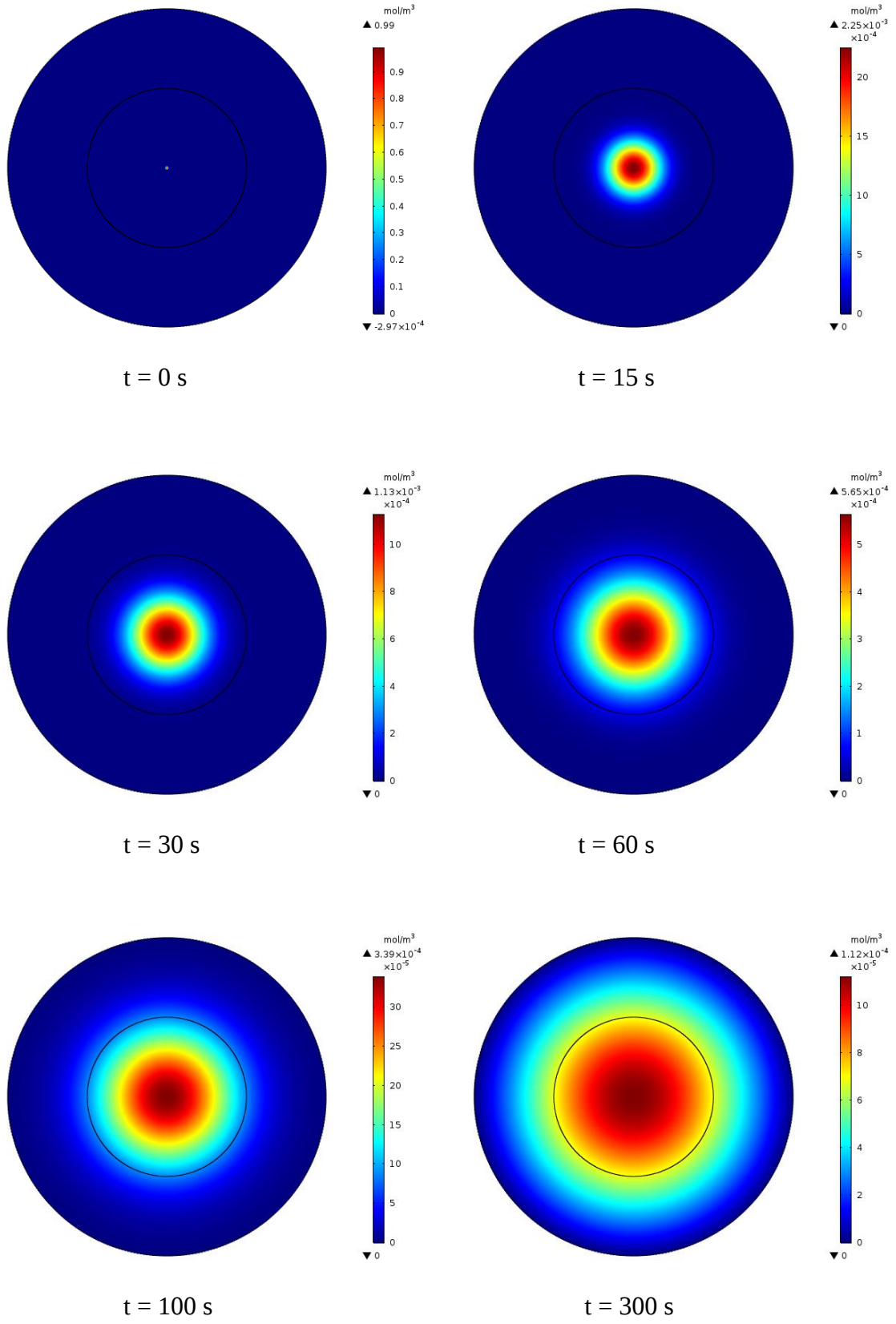
Sırasıyla doku sıcaklığının, 310 K, 313 K ve 316 K olması durumunda doku içerisindeki partikül konsantrasyon dağılımı zamana bağlı olarak Şekil 4.1-Şekil 4.3'de gösterildiği gibidir. Doku içerisindeki partikül konsantrasyon dağılımı şeklin yanındaki göstergede minimum (0) - maksimum değerler arasında verilmiştir. Görüldüğü üzere zaman ilerledikçe doku içerisindeki partikülün dağıldığı bölgenin hacmi artış göstermekte, böylece birim hacimdeki partikül konsantrasyonu ise artan zaman ile azalma eğilimi göstermektedir. Örnek olarak Şekil 4.1'e bakılırsa, sırasıyla 0 s, 15 s, 30 s, 60 s, 100 s ve 300 s anında doku içerisindeki maksimum partikül konsantrasyonu sırasıyla $0,99 \text{ mol/m}^3$, $2,3 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $1,15 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $5,76 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$, $3,46 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ ve $1,15 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ şeklindedir. Doku içerisine enjekte edilen partikül sıcaklığının diğer değerlerinde de benzer durum söz konusudur (Bakınız Şekil 4.2-4.3). Şekil 4.1-Şekil 4.3'de görüldüğü üzere doku içerisine enjekte edilen partikül 0. saniyeden itibaren merkezdeki parçacıklar 60. saniyeye kadar tümör ile sağlıklı doku sınırına kadar dağılmıştır. 100. saniyeden sonra 300. saniyeye kadar sağlıklı dokuya difüze eden parçacıklar görülmüştür.



Şekil 4.1. 310 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi

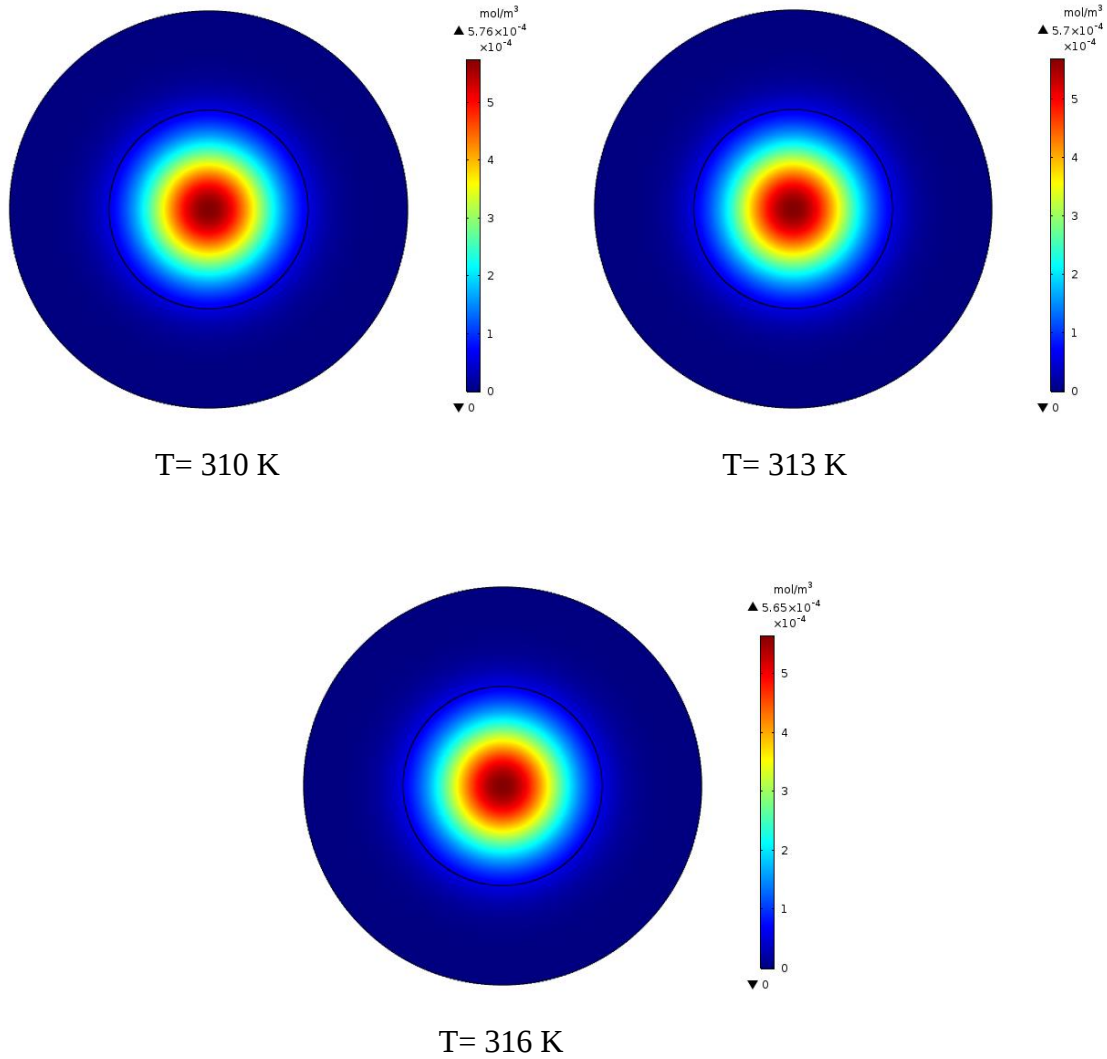


Şekil 4.2. 313 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



Şekil 4.3. 316 K sıcaklıktaki konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi

Doku sıcaklığının konsantrasyona etkisini görmek için 60. saniyedeki konsantrasyon değerleri değişik doku sıcaklıkları için Şekil 4.4’de verilmiştir. Şekil 4.4’de görüldüğü üzere doku sıcaklığının artması doku içerisinde partikülün yayıldığı bölgenin alanını artırmaktadır. Diğer bir ifade ile söylemek gerekirse, doku sıcaklığındaki artış partikül difüzyon hızını arttırmaktadır.

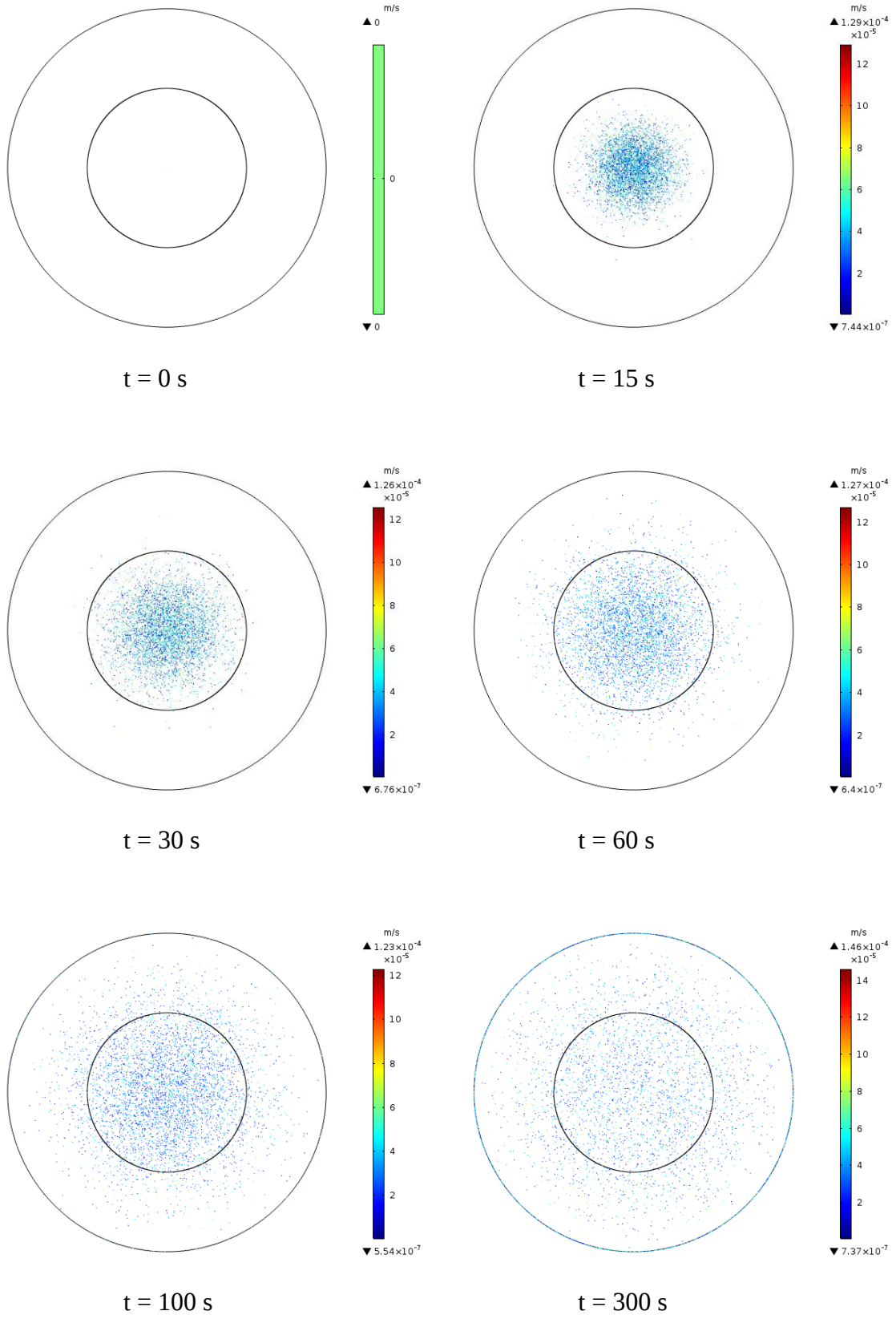


Şekil 4.4. $t=60$. saniyedeki konsantrasyon dağılımları

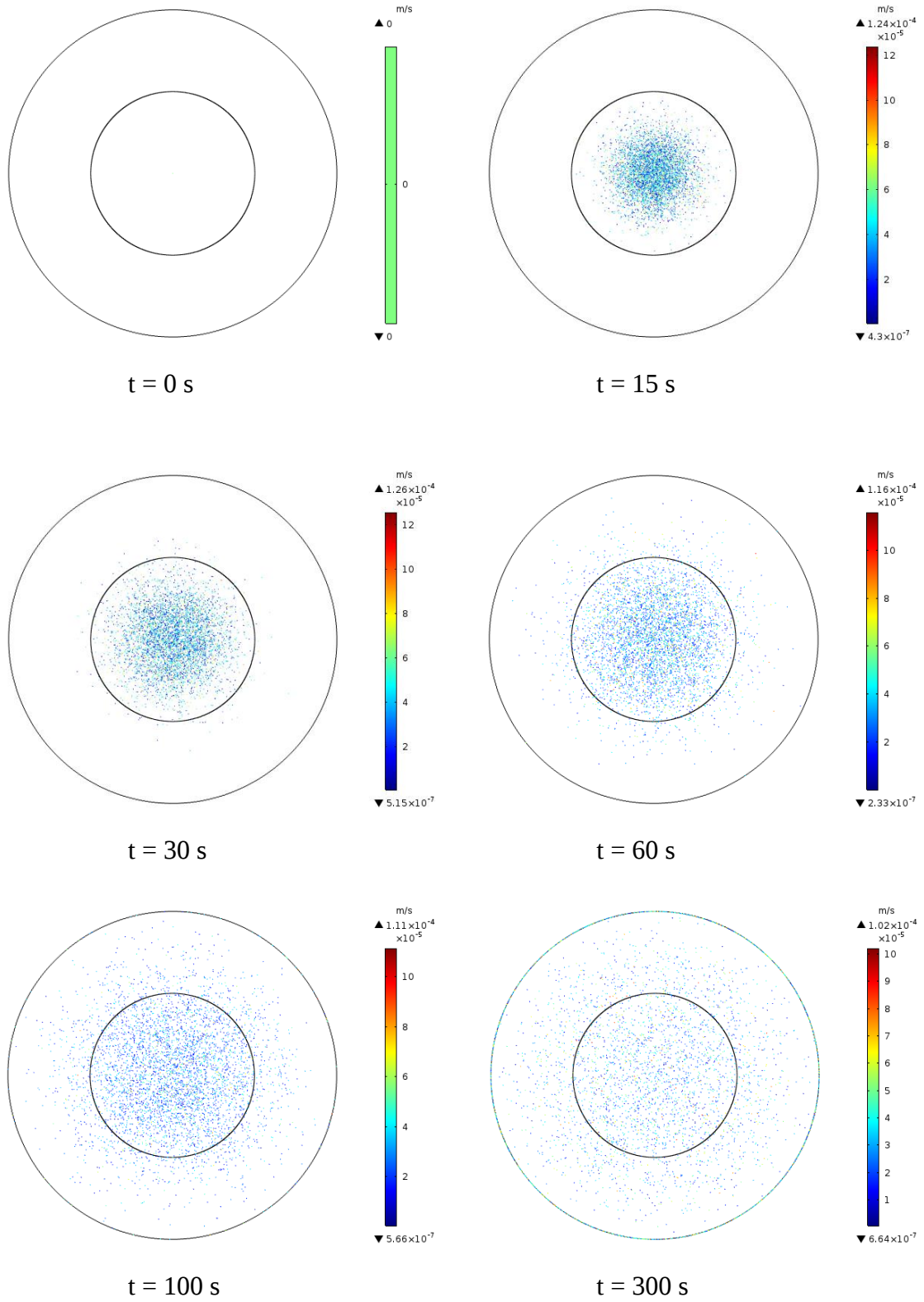
Doku içerisine enjekte edilen partiküllerin doku içerisindeki hız dağılımlarının zamanla değişimleri farklı doku sıcaklıkları için Şekil 4.5-Şekil 4.7’de verilmiştir. Şekillerden görüleceği üzere dokuya enjekte edilen partikül doku içerisinde zaman geçtikçe yayılmaktadır. Partiküllerin doku içerisinde üniforma yakın bir şekilde dağılım gösterdikleri görülmektedir. Partikülün dokuya enjekte edildikten 30 s sonra tümör-sağlam doku ara yüzeyinden geçmeye başladığı görülmüştür. 60. saniyede ise sağlam dokuda

kendisini belirgin şekilde göstermekte ve daha sonraki zamanlarda ise tamamen sağlıklı doku içerisinde yayılmaktadır. Bu ise tümörü yok etmek için ısı verildiğinde sağlıklı dokuya geçmiş olan partiküllerin ısınmasından dolayı sağlıklı dokuya da zarar vereceği anlamına gelmektedir. Partikül doku içerisine enjekte edildikten 30 s sonra partikülün tümörlü bölgenin tamamında üniform şekilde yayılmadığı gözükmekte, fakat 60 s sonra partikülün tümörlü dokuda üniform bir şekilde dağılım gösterdiği görülmektedir. Buradan şu sonuç çıkarılabilir, 60 s sonra tümörlü dokuyu yok etmek için ısı verilmesi uygun gözükmektedir.

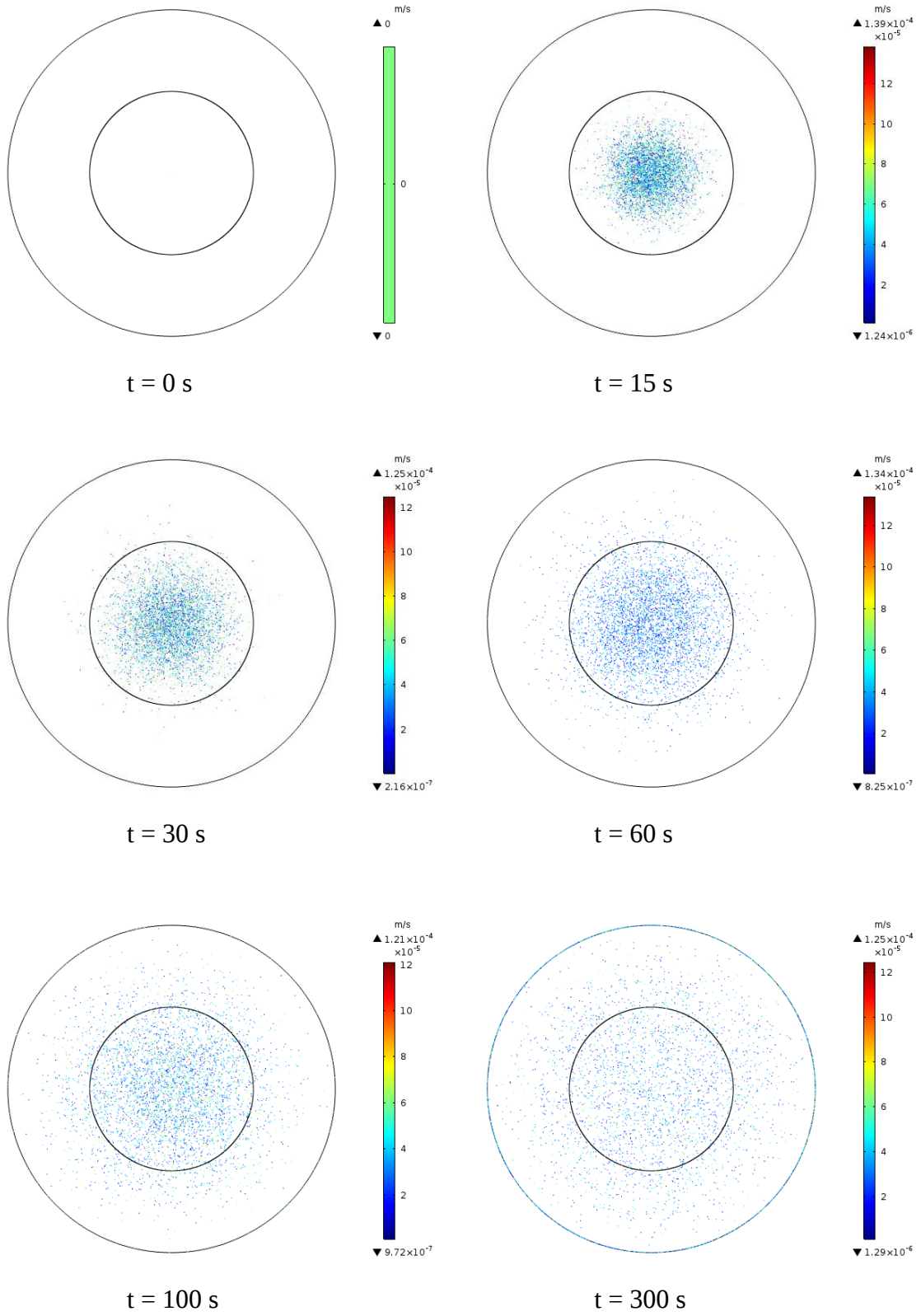
Partikül dağılım şekillerinin yan tarafında dikey çubuk şeklinde enjekte edilen partiküllerin doku içerisindeki yörüngedeki difüzyon (veya yayılım) hızı m/s cinsinden verilmiştir. Şekillerden de görüleceği üzere zaman ilerledikçe partikülün difüzyon hızı azalma göstermektedir. Örnek bir şekil üzerinde anlatılacak olursa, Şekil 4.5’de görüleceği üzere $t=0$ s, 15 s ve 300 s sonraki maksimum partikül difüzyon hızlarının 0×10^{-4} m/s, $1,29 \times 10^{-4}$ m/s ve $1,46 \times 10^{-4}$ m/s olduğu görülmektedir.



Şekil 4.5. 310 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi

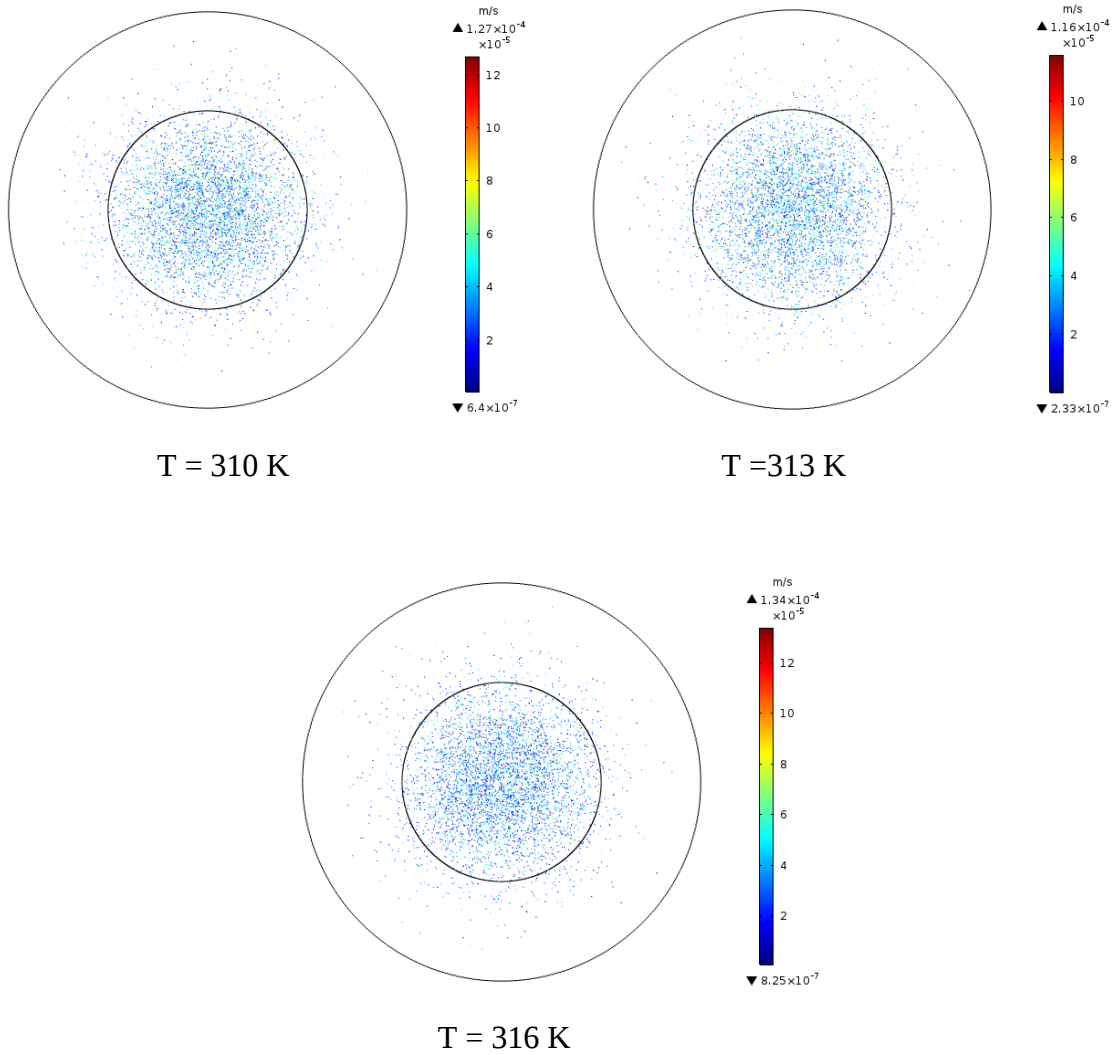


Şekil 4.6. 313 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi



Şekil 4.7. 316 K sıcaklıkta partikül hızının zamanla değişimi

Doku sıcaklığının partikül hızına etkisinin olup olmadığını görmek için $t=60$ saniye sonunda doku içerisindeki partikül dağılımları farklı doku sıcaklıkları için Şekil 4.8’de verilmiştir. Doku sıcaklığının 310 K değerinden 316 K sıcaklığına kadar ki değişiminde doku içerisindeki partikül yayılım hızının maksimum değerinin azalma eğilimi gösterdiği görülmektedir. Doku sıcaklığının artması ile partikül sıcaklığı ile normal doku sıcaklığı (37 °C) arasındaki fark azalmaktadır. Sıcaklık farkındaki azalışın ise partikül difüzyon hızında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Doku sıcaklığının 316 K olması durumunda ise bir artış gözlenmiştir. 316 K sıcaklık normal doku sıcaklığının üzerindeki sıcaklık olup sağlıklı dokunun tahrip olduğu sıcaklıktır.



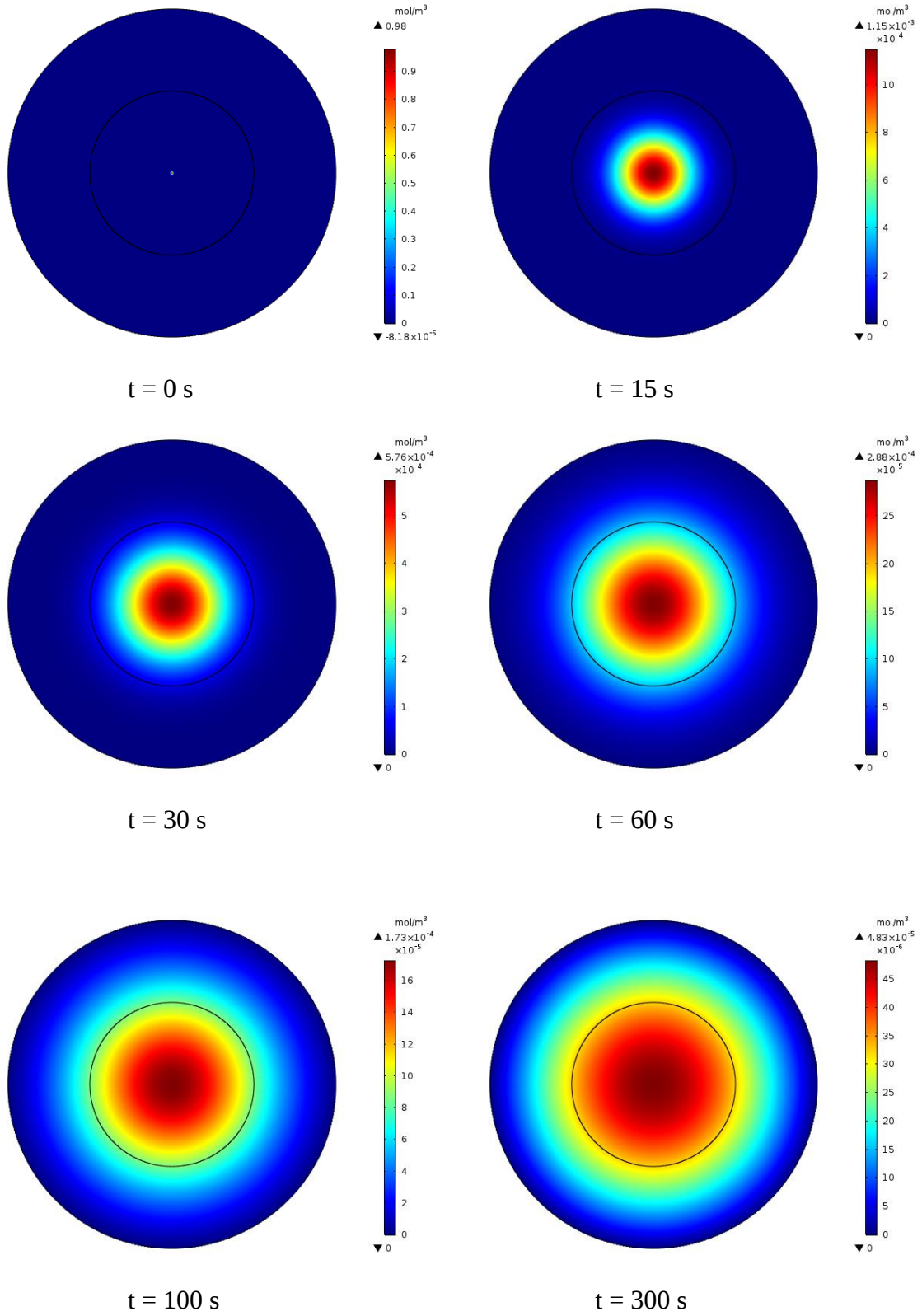
Şekil 4.8. $t=60$. saniyede partikül dağılımları

4.2. Partikül Çapı Değişiminin Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi

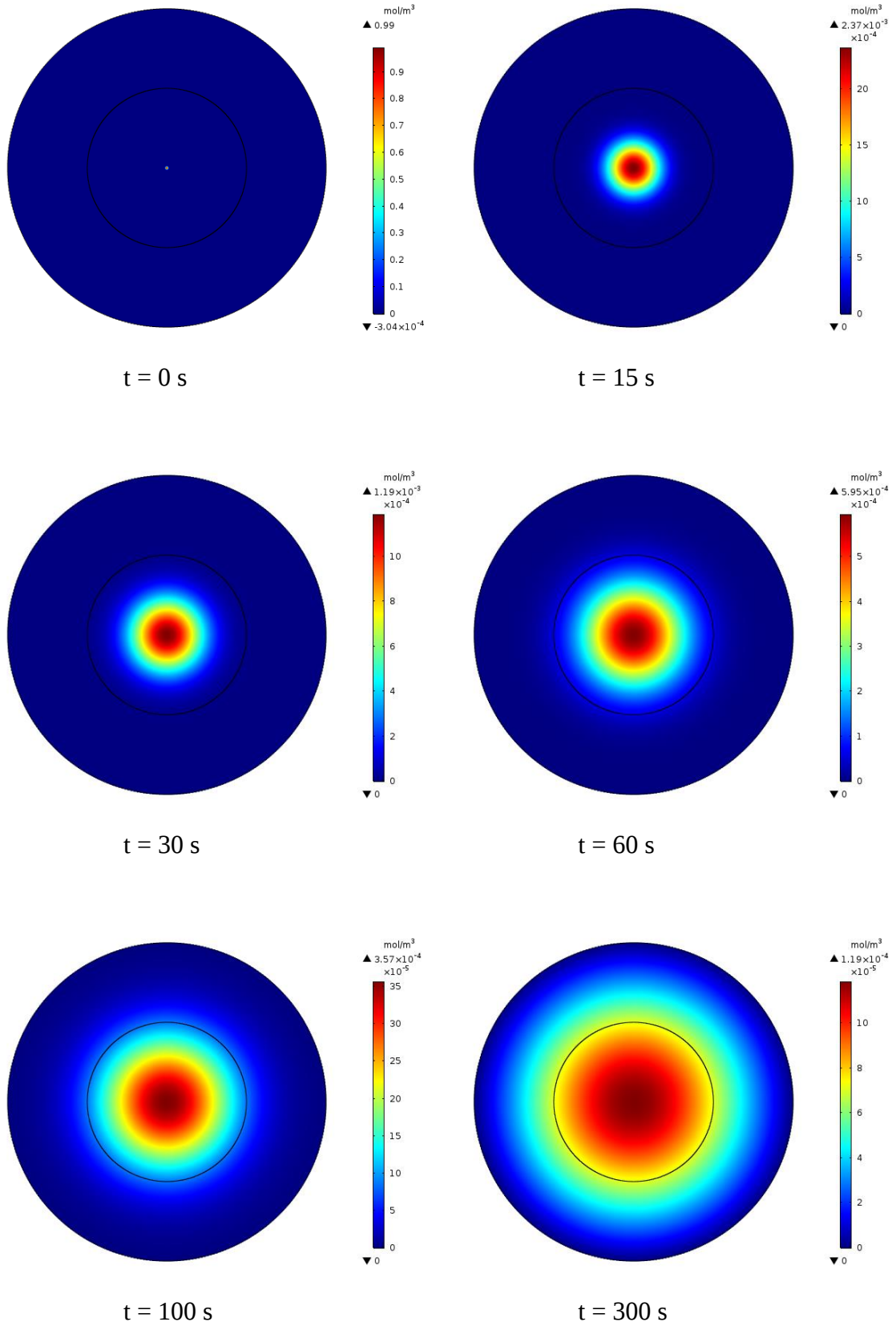
Bu kısımda çapı 1 mm olan sağlıklı doku içerisinde bulunan ve çapı 0,50 mm olan tümörlü doku ele alınmıştır. Doku içerisine enjekte edilen 100 nm, 200 nm, 400 nm, 600 nm ve 800 nm partikül çapları için parçacık konsantrasyonu ve doku içerisindeki partikül hızının zamanla değişimi incelenmiştir. Partikül çapının konsantrasyon ve parçacık hız dağılımı üzerindeki etkisini görmek için doku sıcaklığı 310 K olarak alınmıştır. Enjekte edilen partikül sayısı 5000 adettir.

Farklı partikül çaplarındaki doku içerisindeki partikül konsantrasyonun zamanla değişimi Şekil 4.9-4.13'da verilmiştir. Şekillerde görüldüğü üzere partikül doku içerisine enjekte edildikten sonra geçen zaman ile partikül doku içerisinde yayılmaktadır. Partikülün difüz ettiği hacim veya alan arttığından birim hacim başına düşen partikül mol sayısının azaldığı görülmektedir. Örneğin Şekil 4.10'da görüldüğü üzere partikül çapının 200 nm olması durumunda $t=0$ s, 15 s, 30 s, 60 s, 100 s ve 300 s sonraki zamanlarda partikül mol sayısı sırasıyla $0,99 \text{ mol/m}^3$, $2,37 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $1,19 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $5,95 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$, $3,57 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ ve $1,19 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ dur.

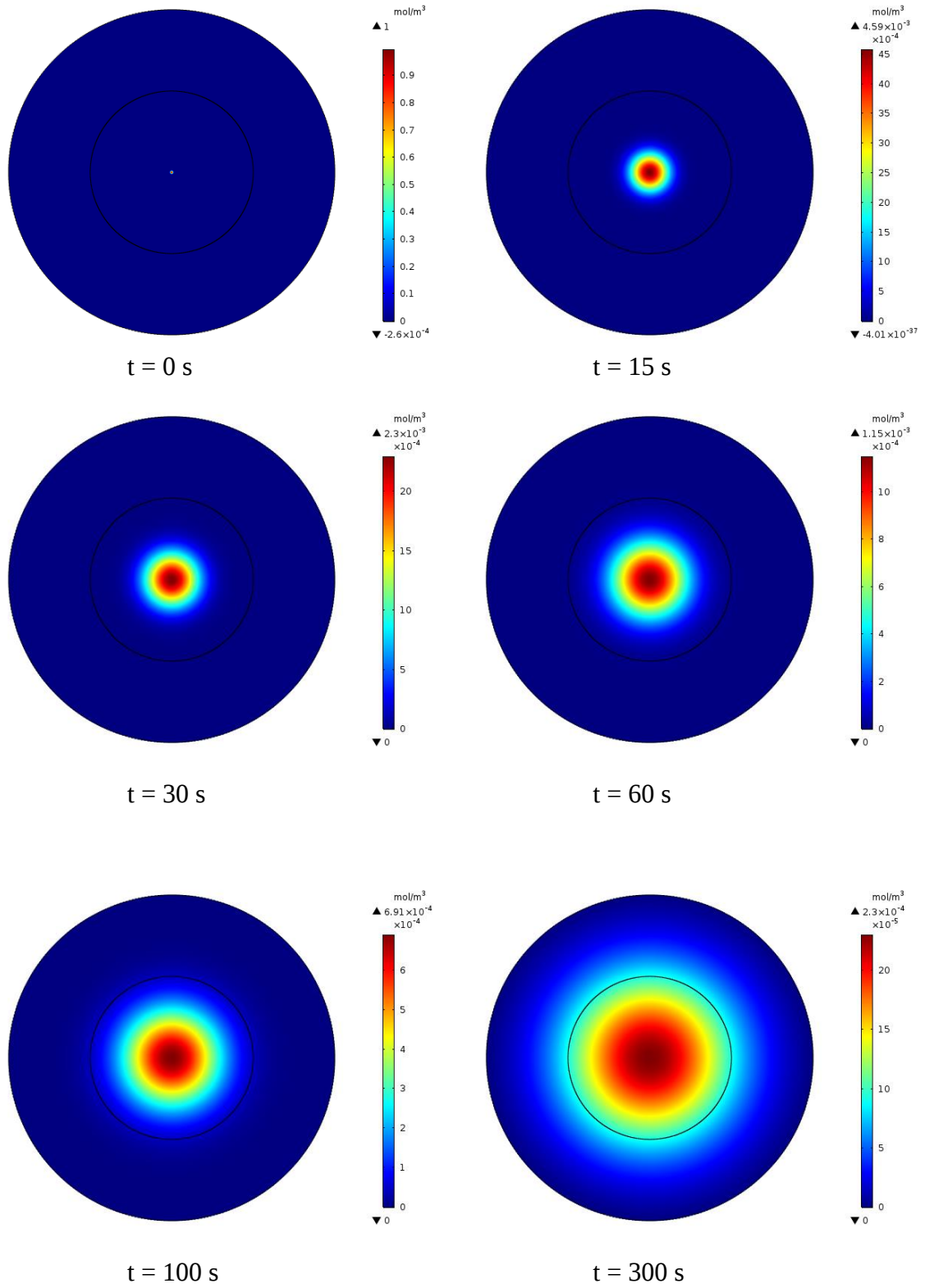
Şekiller incelendiğinde doku içerisine enjekte edilen partikülün çapındaki artışın doku içerisinde partikülün difüzyonunu zorlaştırdığı görülmüştür. Şöyle ki, enjekte edilen partikül çapının 200 nm olması durumunda 100. saniyede partikül tümörlü dokuyu kaplamaktadır. Partikül çapı 800 nm olması durumunda ise 100. saniyede enjekte edilen partikülün tümörlü dokunun tamamına yayılamadığı görülmektedir. Partikül çapı 800 nm için partikülün tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için yaklaşık 300 s gerekli olduğu Şekil 4.13'de görülmektedir.



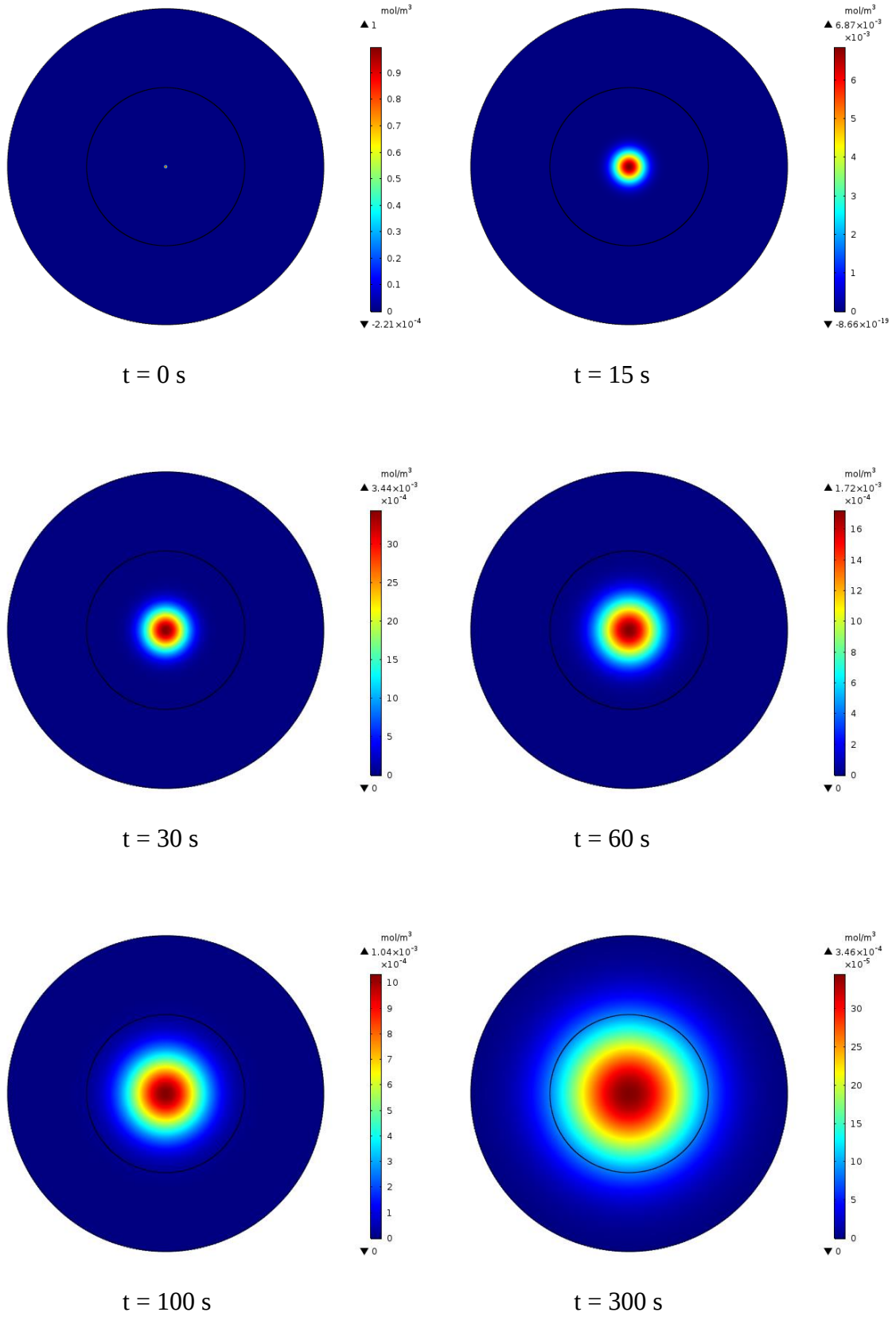
Şekil 4.9. Partikül çapı 100 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



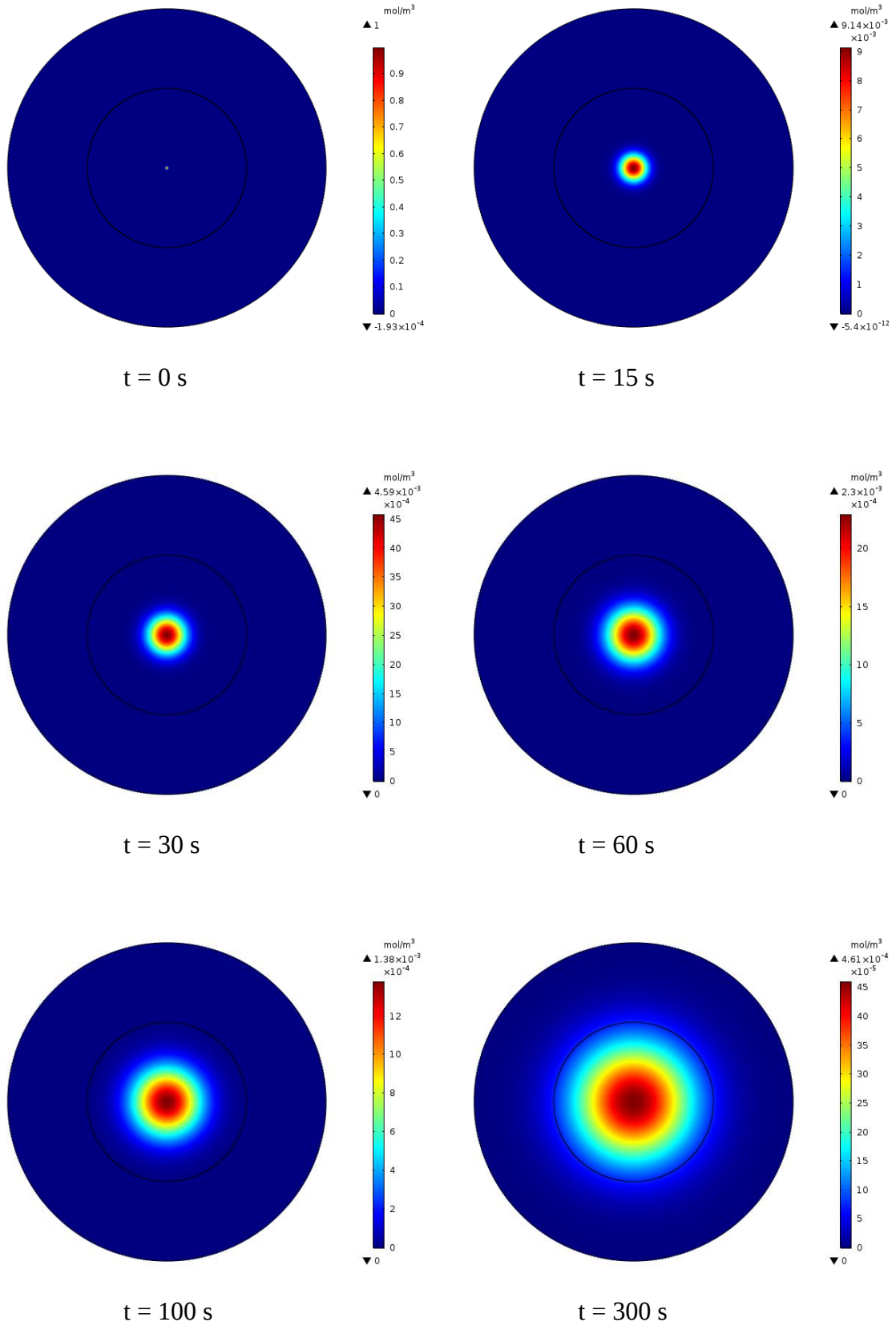
Şekil 4.10. Partikül çapı 200 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



Şekil 4.11. Partikül çapı 400 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi

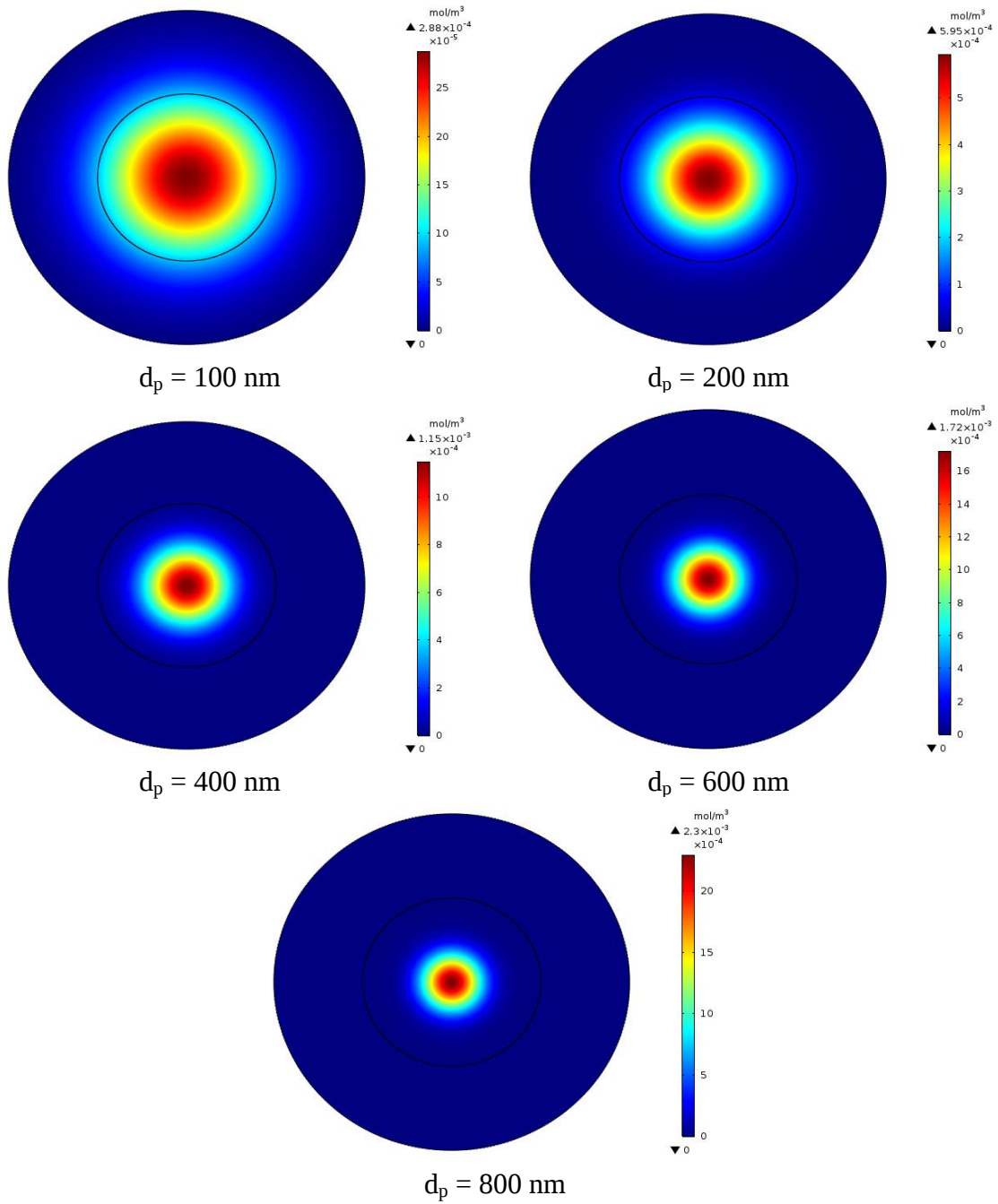


Şekil 4.12. Partikül çapı 600 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



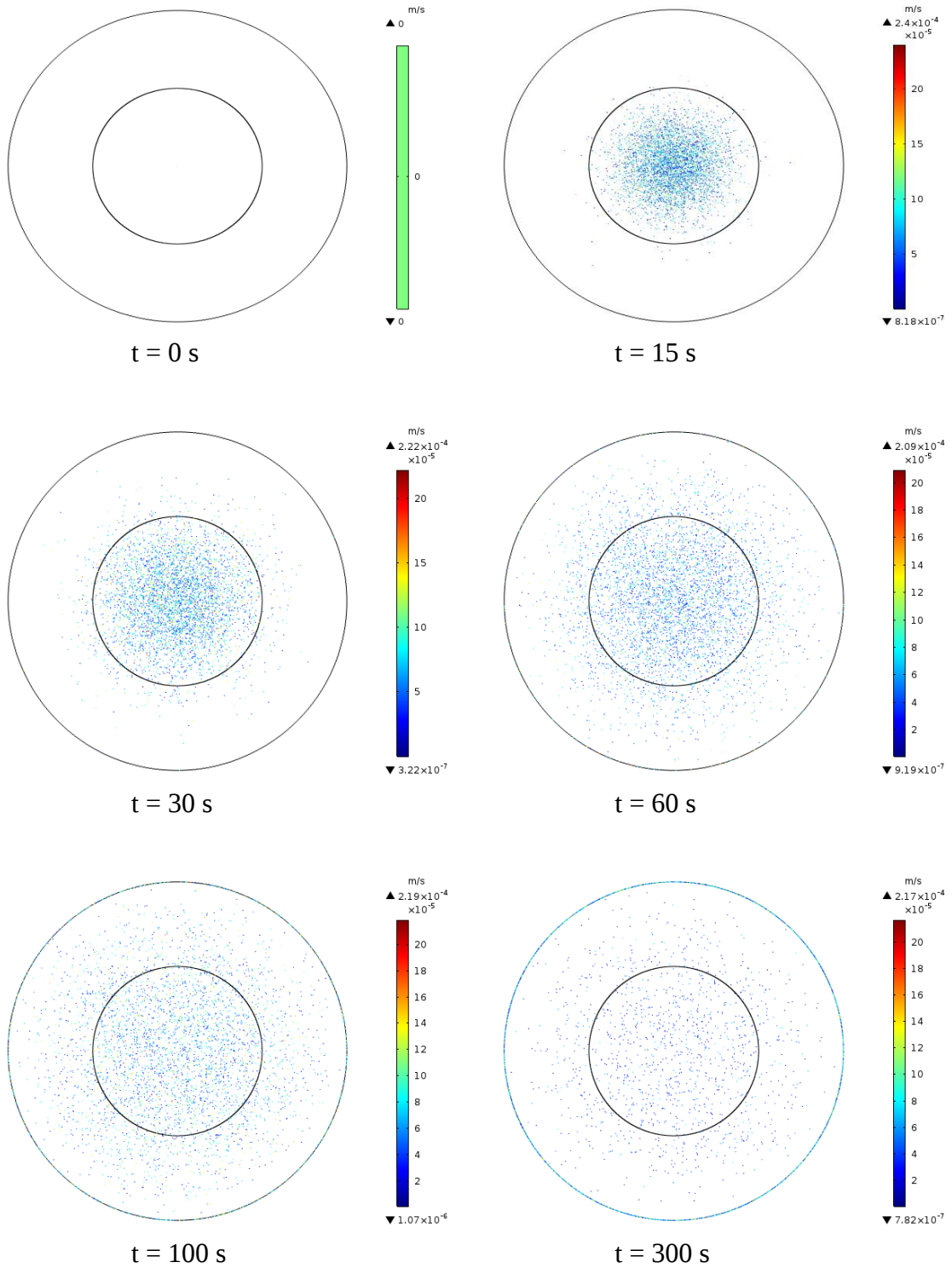
Şekil 4.13. Partikül çapı 800 nm için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi

Doku içerisine enjekte edilen partikül çapının partikül konsantrasyonu üzerindeki etkisini görmek için $t=60$ s sonraki partikül konsantrasyon dağılımı farklı partikül çapları için Şekil 4.14’de verilmiştir. Görüldüğü üzere enjekte edilen partikül çapındaki meydana gelen artış partikül difüzyonunu ters yönde etkilemektedir. Artan partikül çapı ile birlikte daha küçük bir alana partikülün difüze ettiği görülmektedir. Buna bağlı olarak birim hacimdeki mol sayısı partikül çapı arttıkça artış göstermektedir.

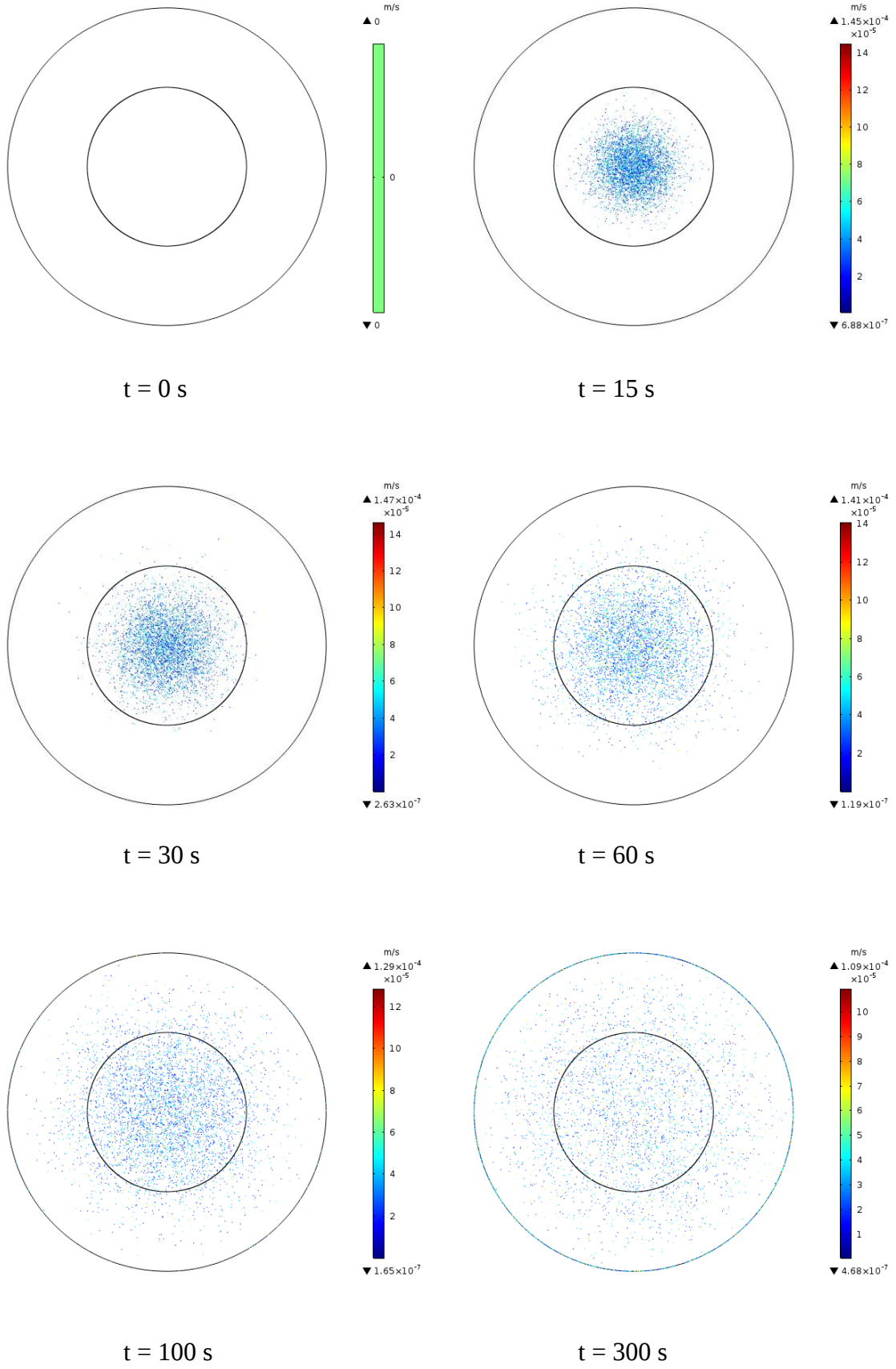


Şekil 4.14. $t=60$ s sonraki partikül konsantrasyonunun farklı partikül çaplarındaki görünümü

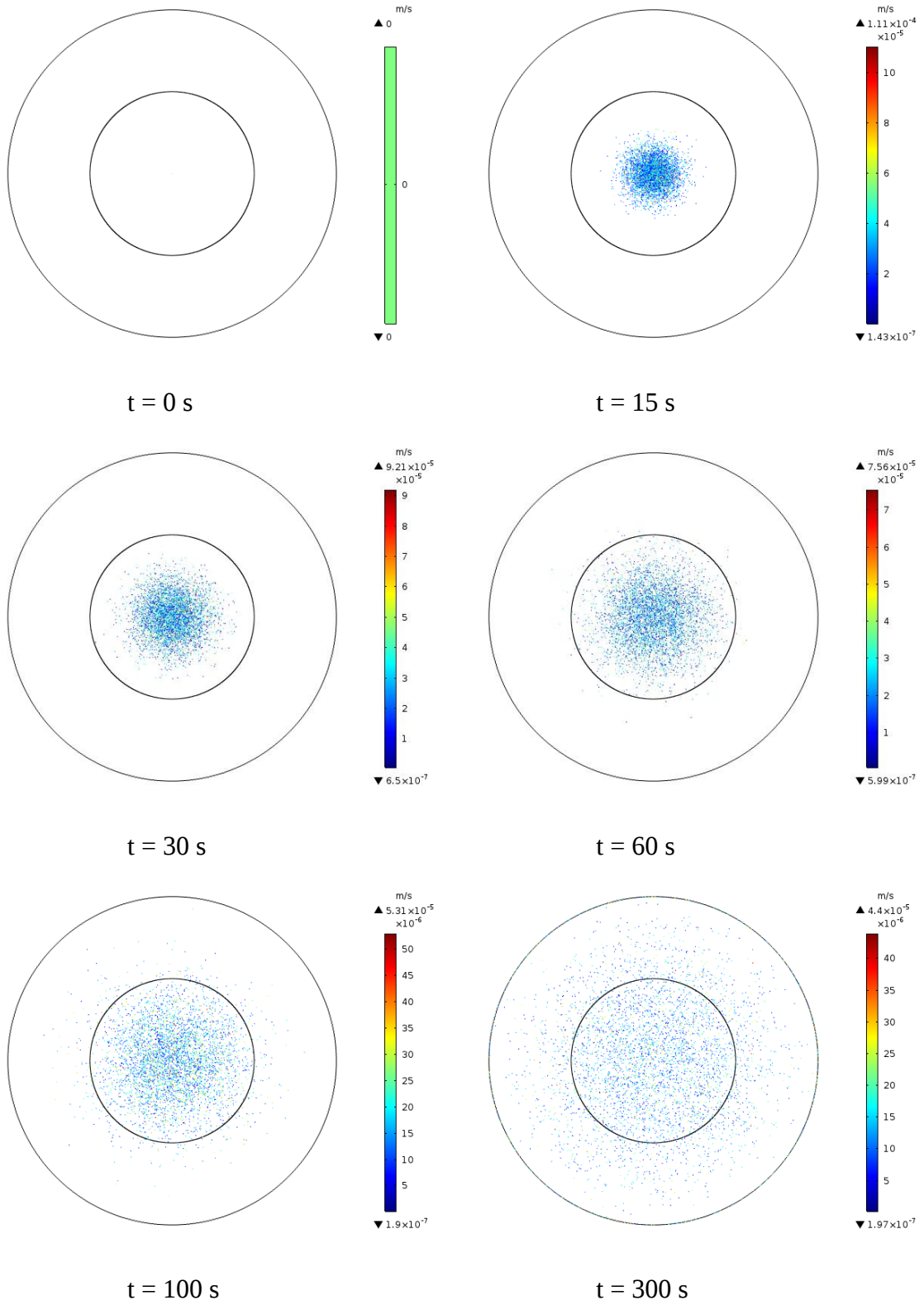
Doku içerisinde enjekte edilen partikül çapının partikülün dokudaki dağılımına etkisi Şekil 4.15-Şekil 4.19’da farklı partikül çapları için verilmiştir. Şekillerden görüleceği üzere zaman ilerledikçe enjekte edilen partikül doku içerisinde yayılım göstermektedir. Partikül yayılım hızının ilerleyen zaman diliminde ise yavaşladığı gözlenmiştir.



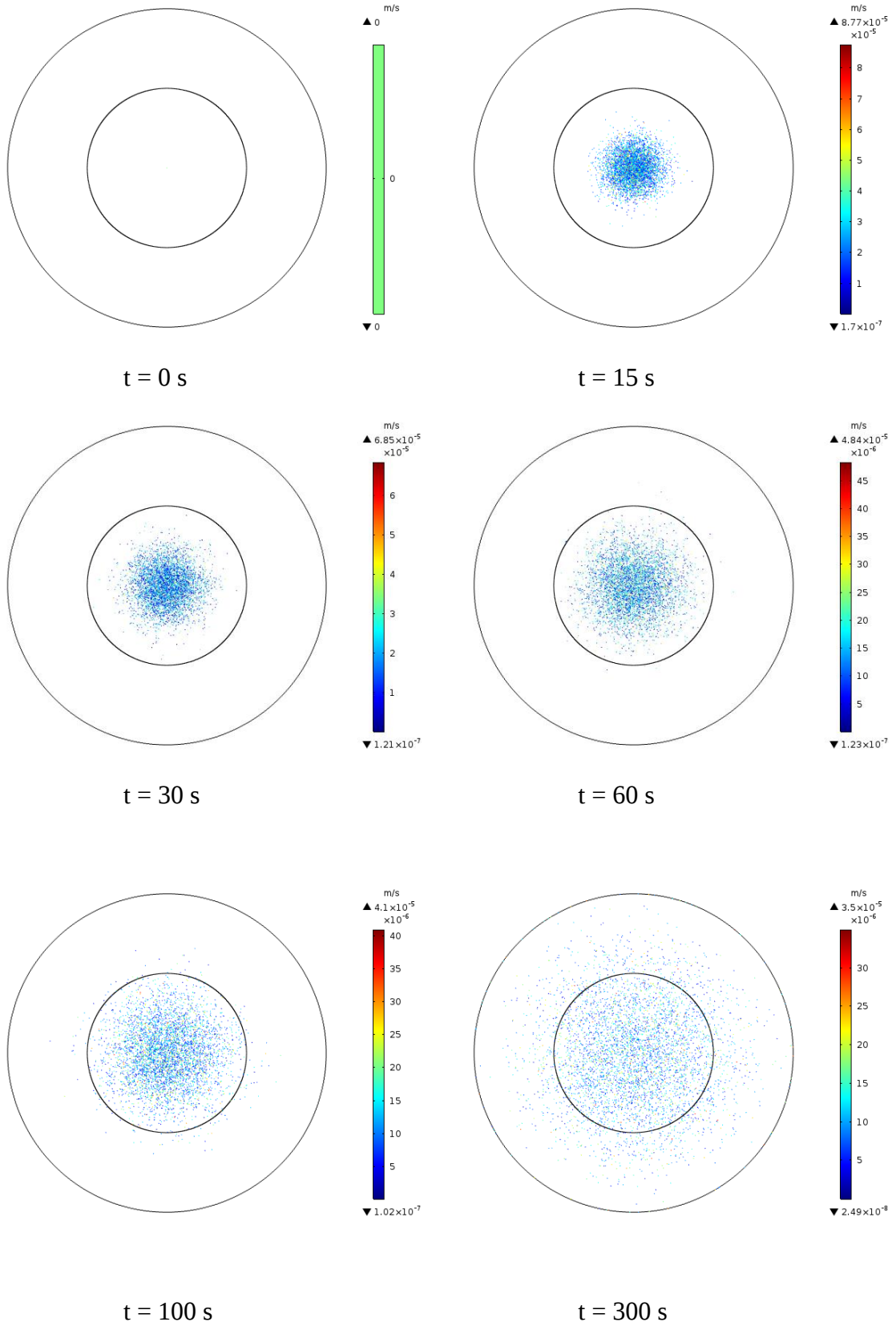
Şekil 4.15. Partikül çapı 100 nm için partikül hızının zamanla değişimi



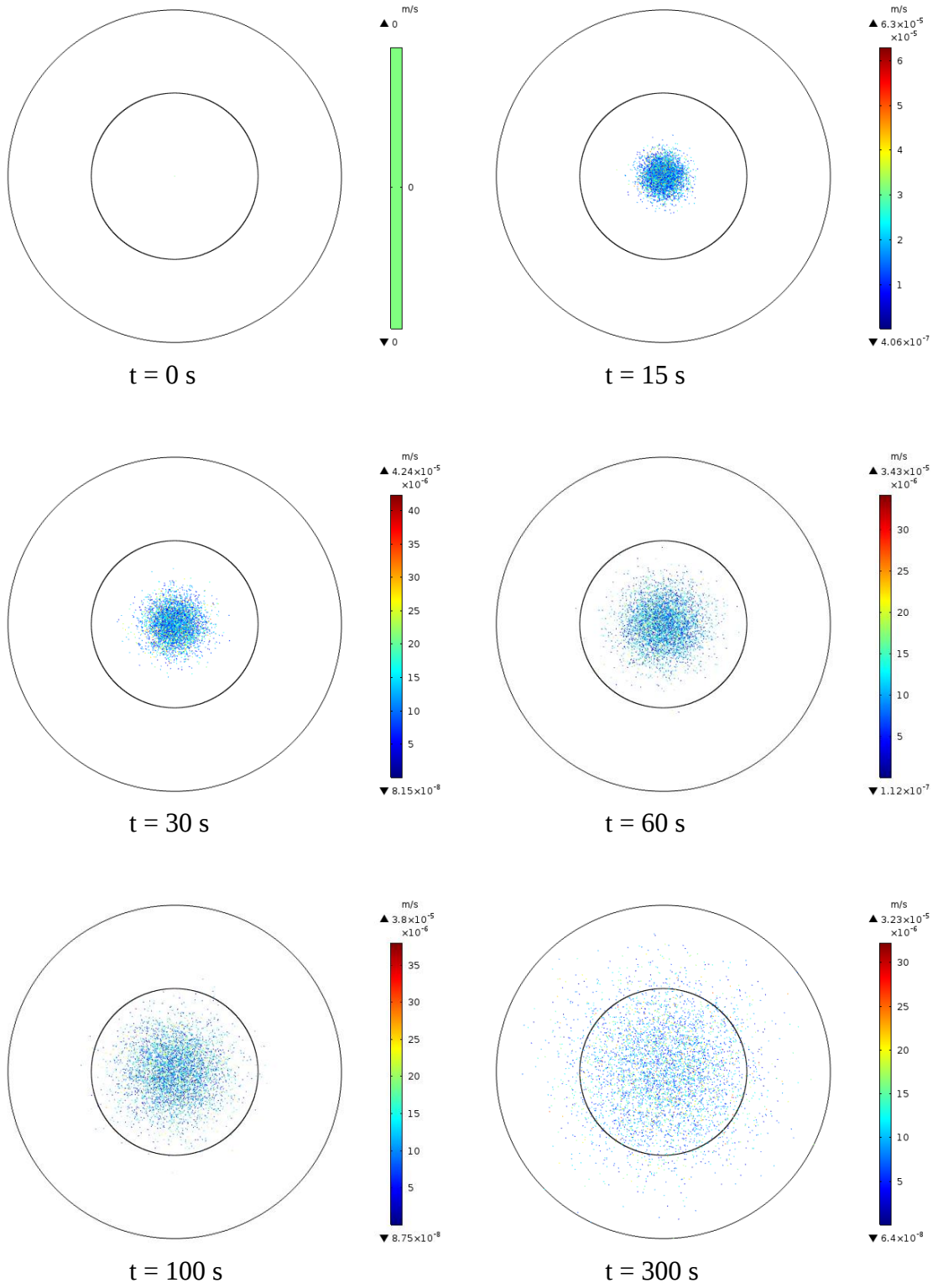
Şekil 4.16. Partikül çapı 200 nm için partikül hızının zamanla değişimi



Şekil 4.17. Partikül çapı 400 nm için partikül hızının zamanla değişimi



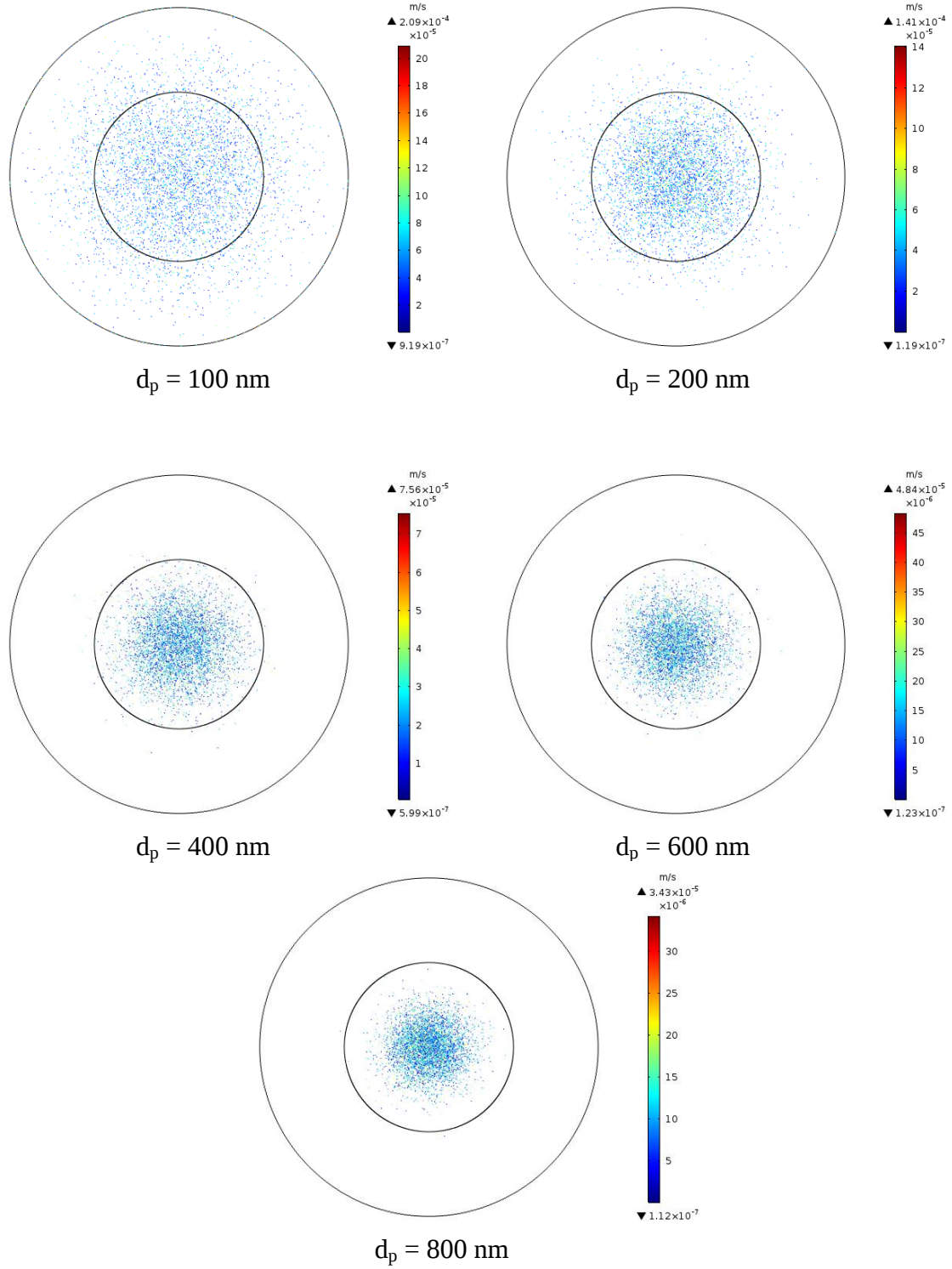
Şekil 4.18. Partikül çapı 600 nm için partikül hızının zamanla değişimi



Şekil 4.19. Partikül çapı 800 nm için partikül hızının zamanla değişimi

Doku içerisine enjekte edilen partikül çapının yörüngedeki partikül difüzyon hızı üzerindeki etkisini görmek için $t=60$ s anındaki dokudaki partikül hızı Şekil 4.20’de beş farklı partikül çapı için verilmiştir. Şekil 4.20’de görüldüğü üzere enjekte edilen partikül

çapı artınca aynı zaman diliminde partikülün difüze ettiği bölge azalmaktadır. Bu ise partikül çapının artması dolayısıyla partikülün tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için daha fazla zamana ihtiyaç duyulmaktadır.

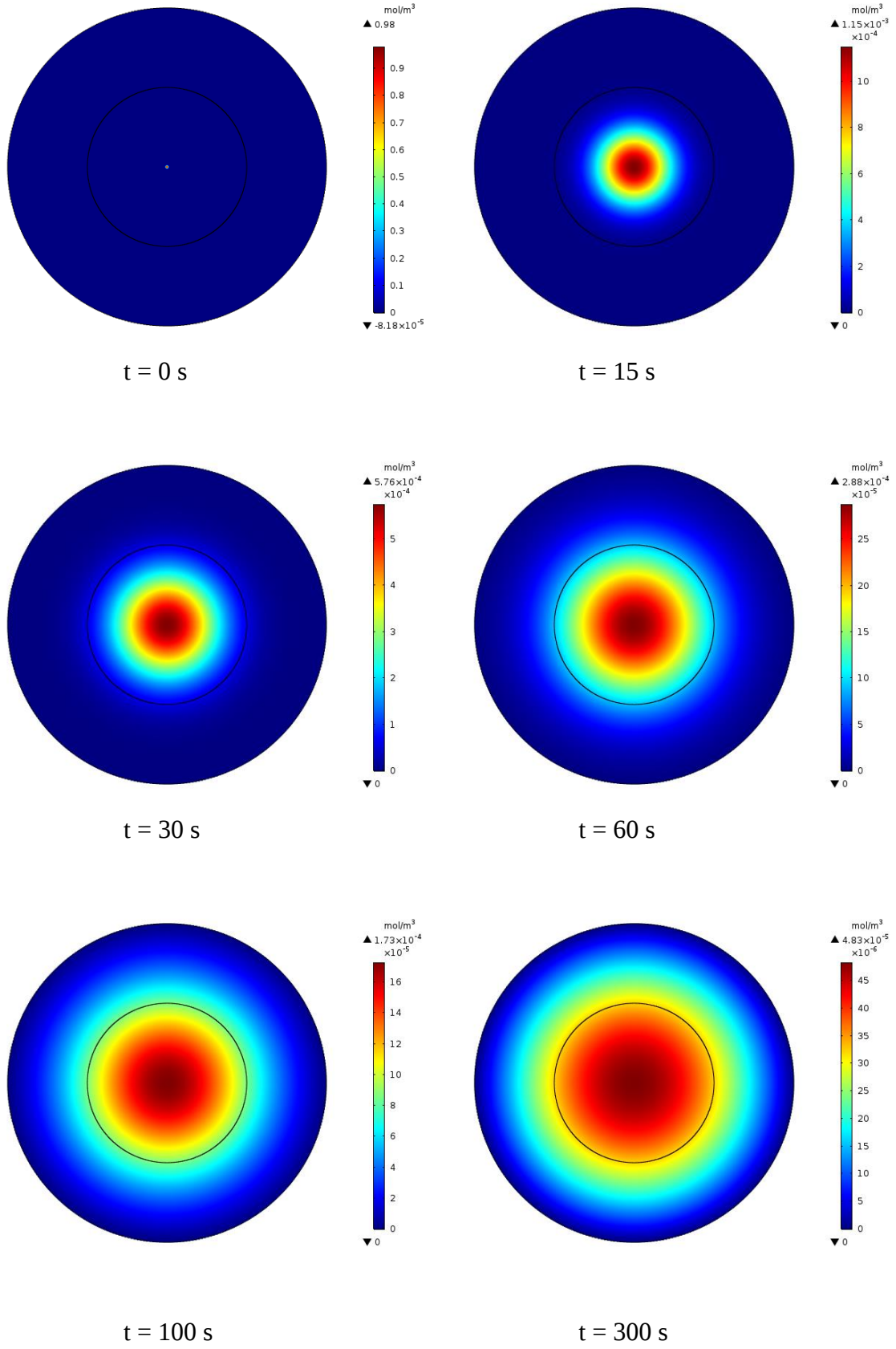


Şekil 4.20. Farklı partikül çaplarında $t=60$. saniyedeki dokudaki partikül hızı

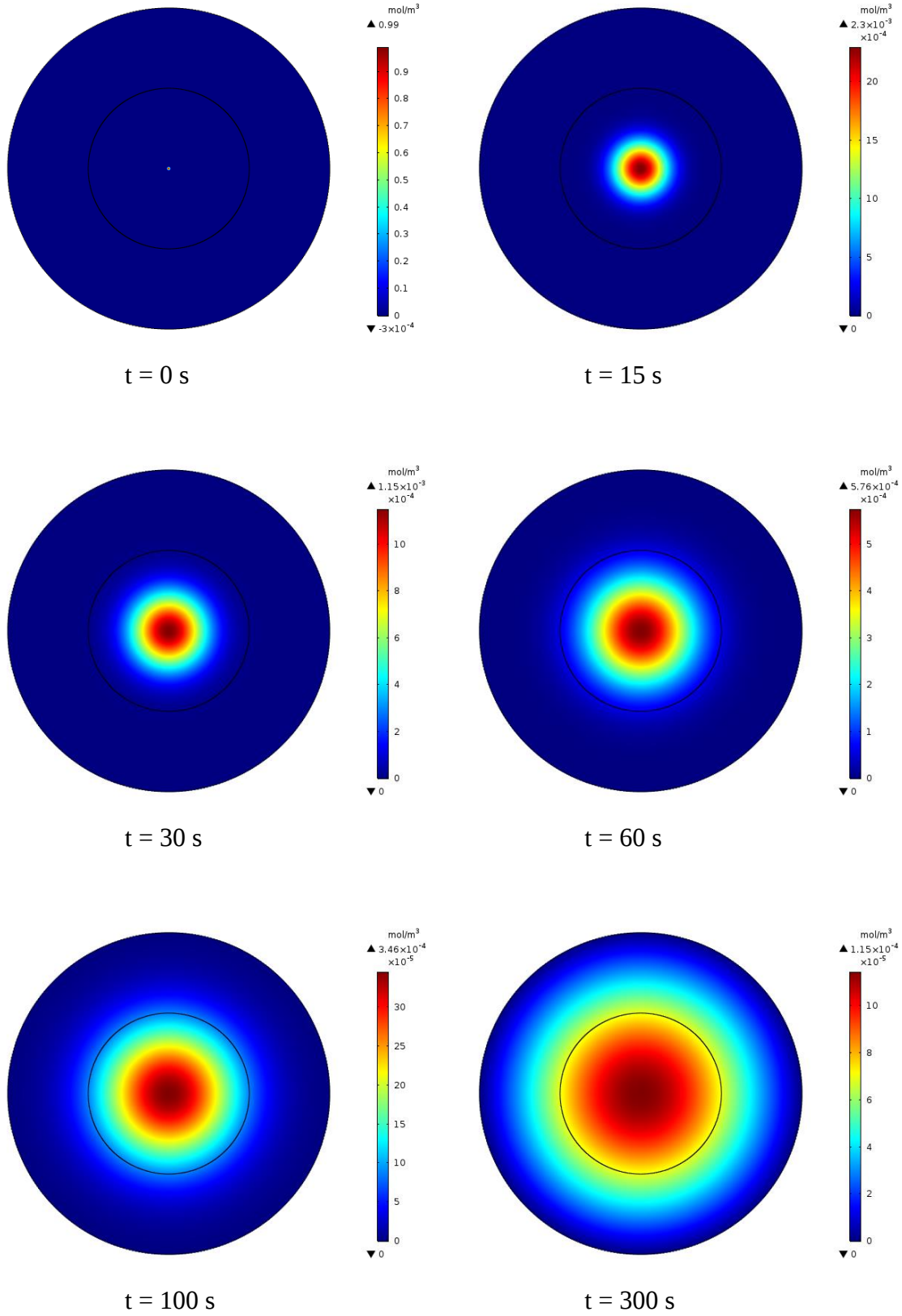
4.3. Viskozite Değişiminin Konsantrasyon ve Parçacık Hız Dağılımına Etkisi

Bu kısımda sırasıyla $\mu=1\times10^{-5}$, 2×10^{-5} , 3×10^{-5} , 4×10^{-5} ve 5×10^{-5} Pa.s viskozite değişiminin 0., 15., 30., 60., 100. ve 300. saniyedeki doku içerisinde partikül konsantrasyonu ve yörüngedeki parçacık difüzyon hız dağılımına etkisi sayısal olarak incelenmiştir.

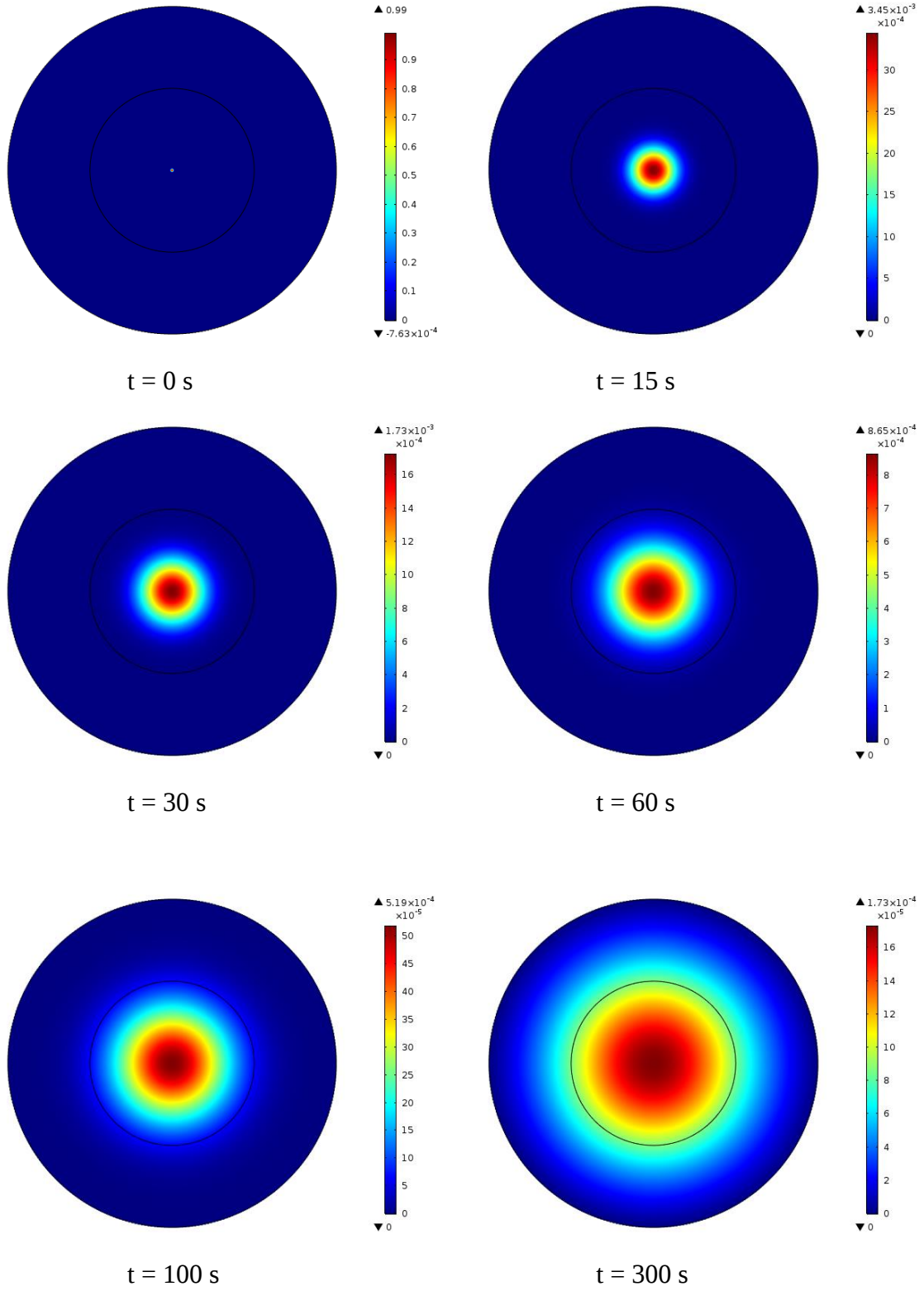
Konsantrasyonun zamanla değişimi farklı partikül viskozite değerleri için Şekil 4.21-Şekil 4.25’de verilmiştir. Sonuçlardan görüleceği gibi doku içerisine enjekte edilen partikül viskozite değeri partikülün dokudaki yayılımını etkilemektedir. Şöyleki, viskozite değerinin $\mu=1\times10^{-5}$ Pa.s olması durumunda (Bkz. Şekil 4.21) partikülün dokuya enjekte edildikten 60 s sonra tümörlü dokuda tamamen yayıldığı görülürken, viskozite değerinin $\mu=2\times10^{-5}$ Pa.s olması durumunda (Bkz. Şekil 4.22) partikülün dokuya enjekte edildikten 100 s sonra tümörlü dokuda tamamen yayıldığı, viskozite değerinin daha da artması durumunda ise tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için daha fazla süreye ihtiyaç olduğu görülmüştür.



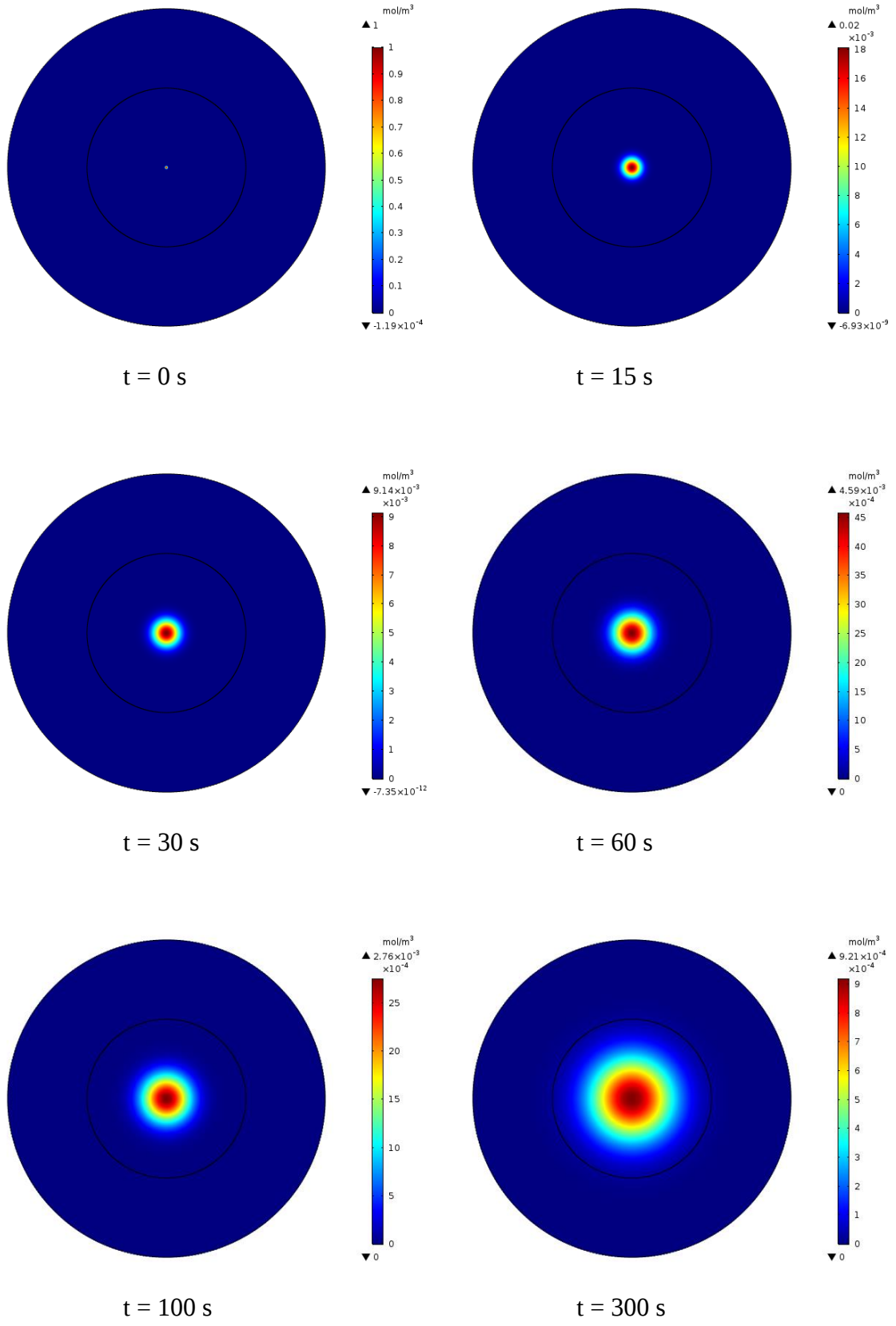
Şekil 4.21. $\mu=1 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



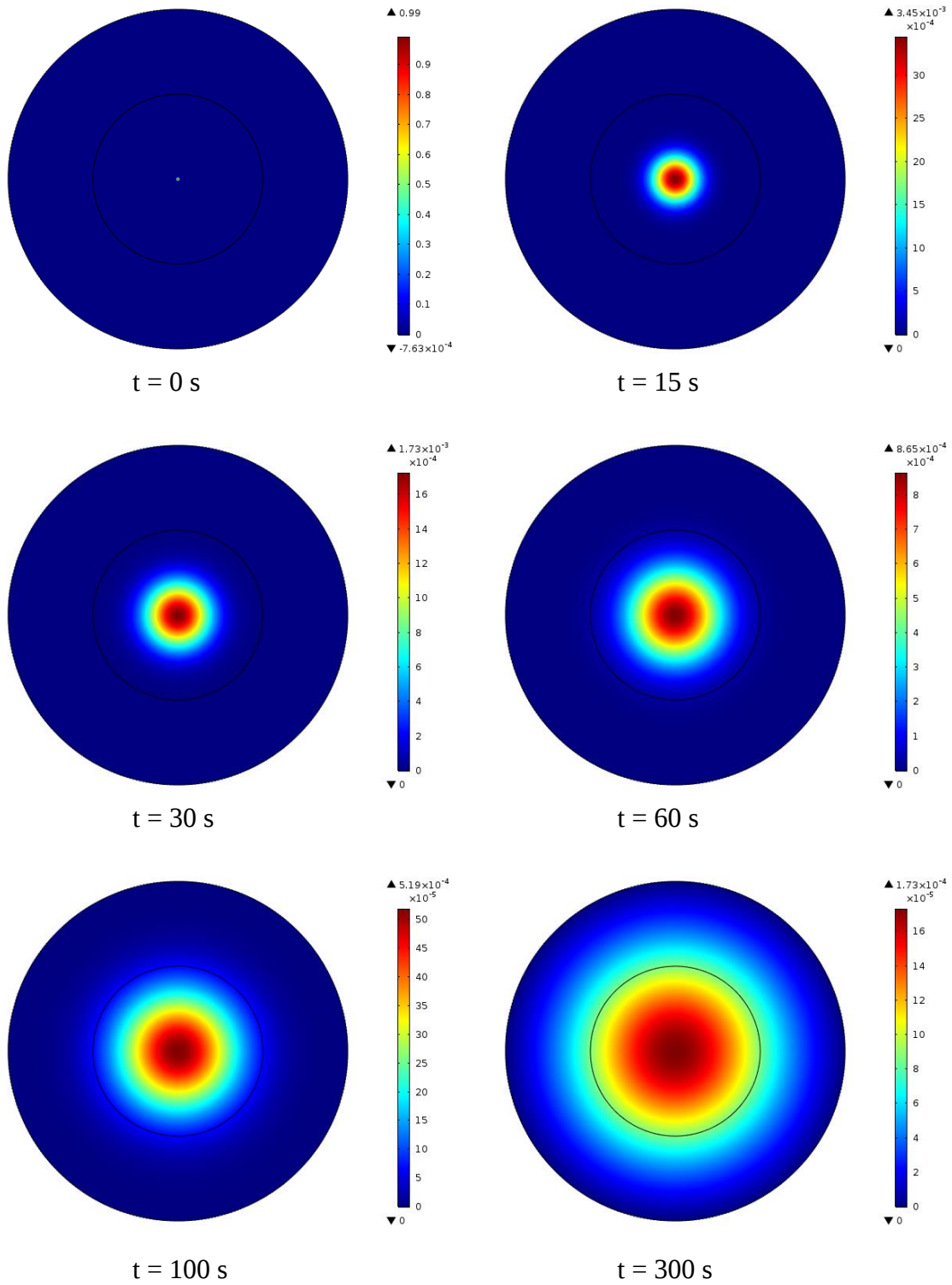
Şekil 4.22. $\mu=2 \times 10^{-5}$ Pa.s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



Şekil 4.23. $\mu=3 \times 10^{-5}$ Pa.s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



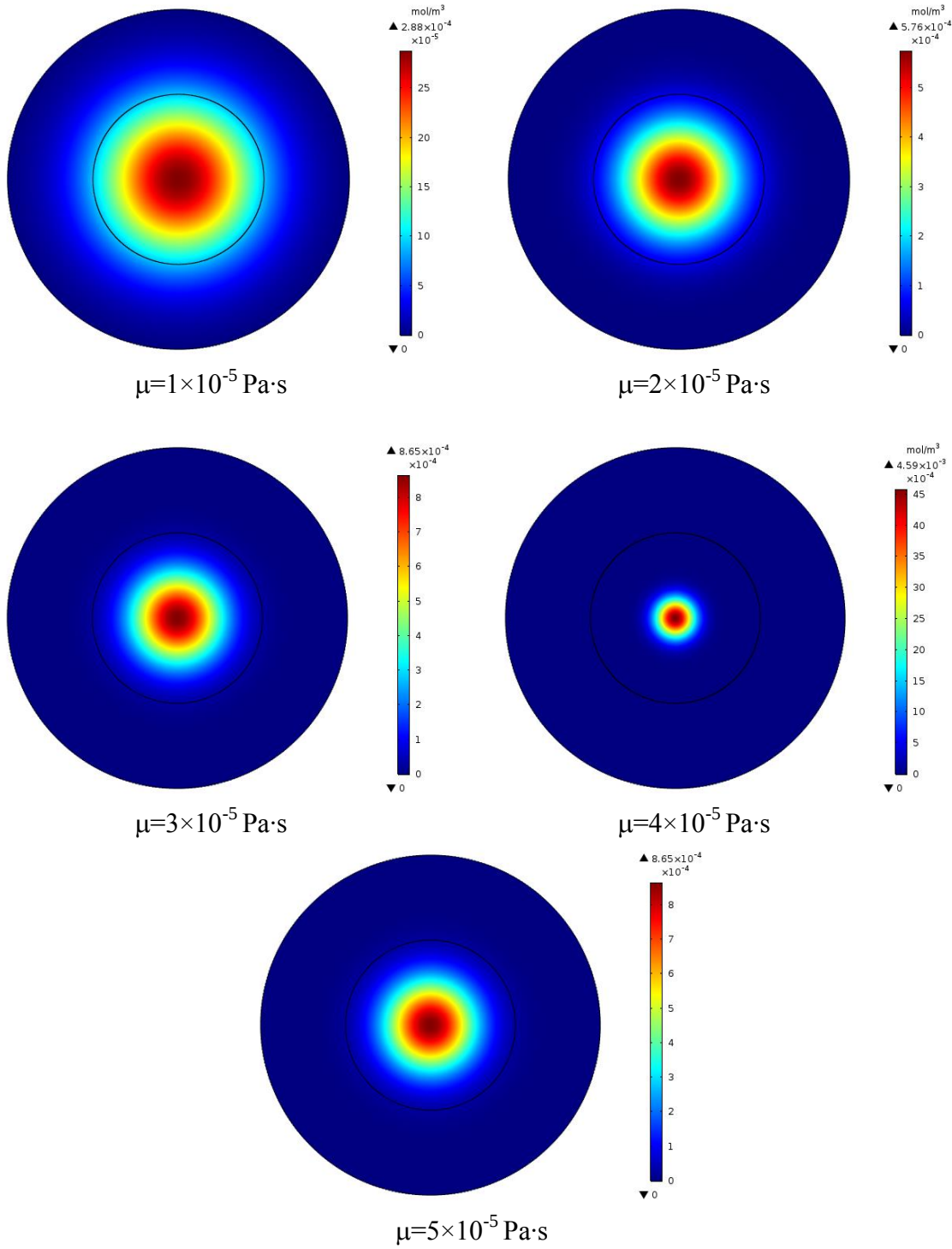
Şekil 4.24. $\mu=4 \times 10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi



Şekil 4.25. $\mu=5 \times 10^{-5}$ Pa·s değeri için konsantrasyon dağılımının zamanla değişimi

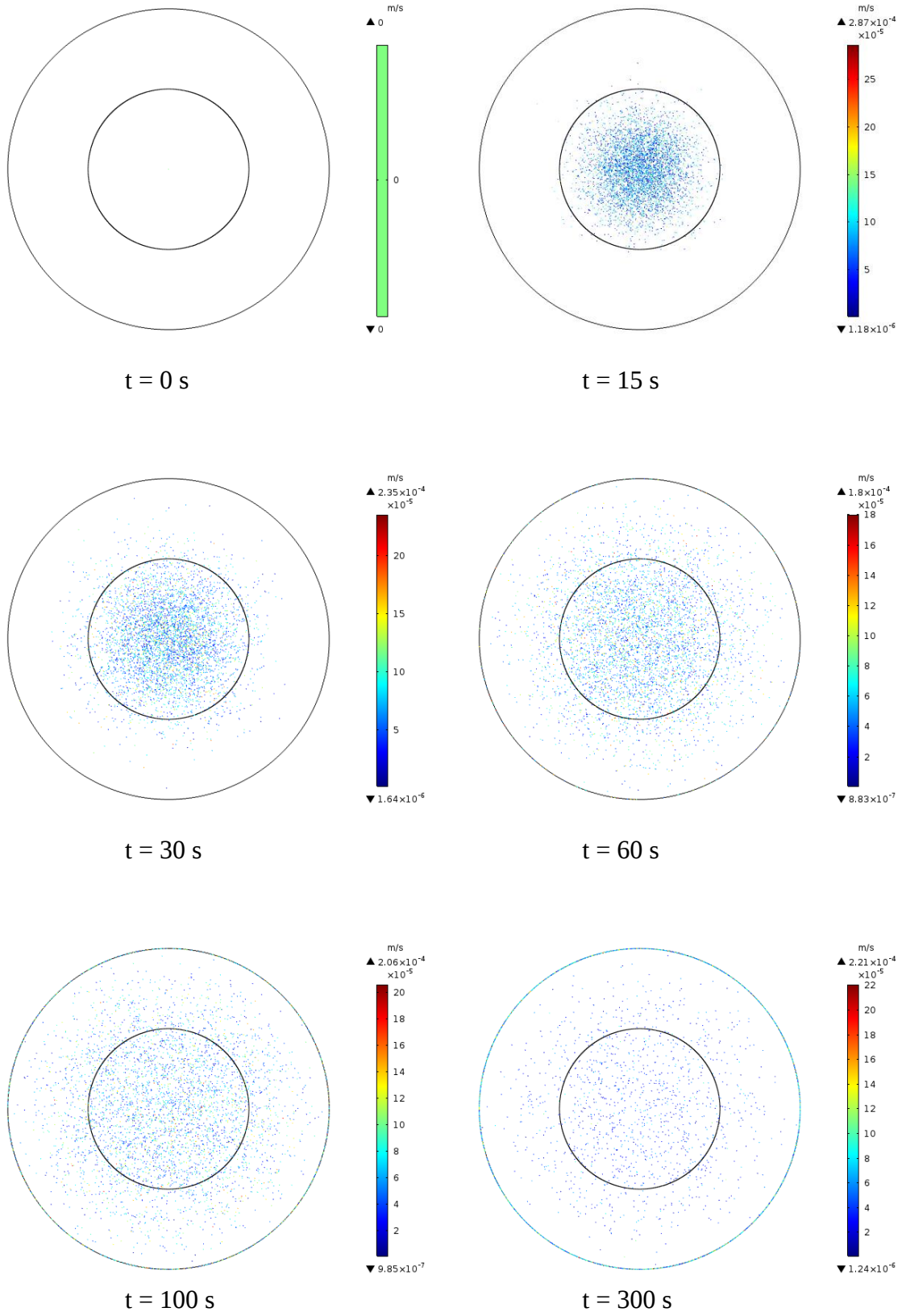
Akışkan viskozitesinin parçacık konsantrasyonu üzerindeki etkisini görmek için Şekil 4.26’da $t=60$ s sonra dokudaki parçacık dağılımları farklı akışkan viskozite değerleri için verilmiştir. Akışkan viskozite değerinin partikül yayılımını ters yönde etkilediği görülmektedir. Diğer bir söyleyiş ile, viskozite değerinde meydana gelen artış aynı zaman

diliminde partikülün doku içerisinde daha küçük bir alana difüz etmesine sebep olmaktadır. Bu nedenle yüksek viskozite değerlerinde tümörlü doku içerisinde partikülün tamamen yayılım göstermesi için daha fazla zamana ihtiyaç duyulmaktadır. Bu ise partikül enjekte edilen hasta tedavisi için süreyi uzatmaktadır.

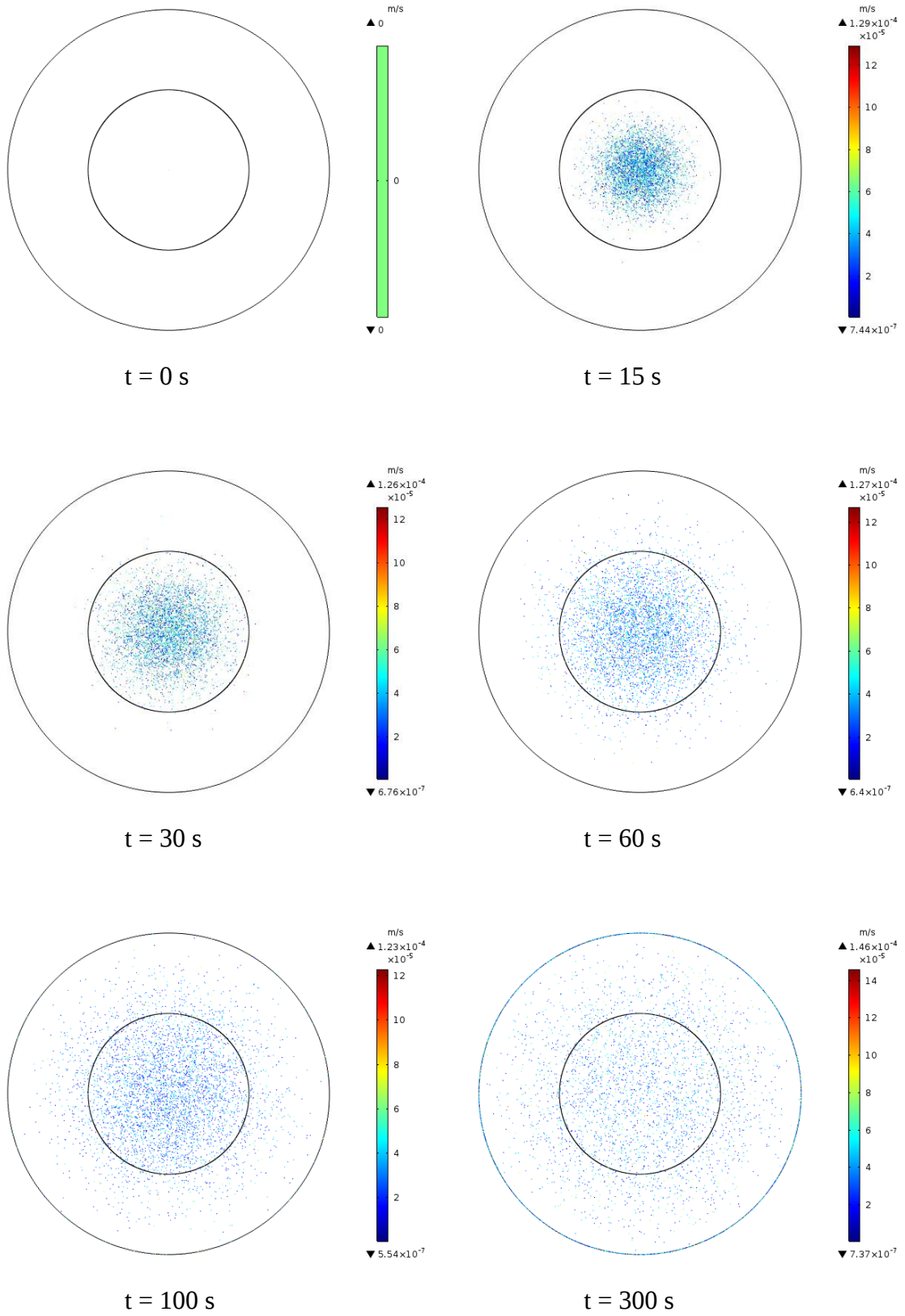


Şekil 4.26. $t=60$. saniyede partikül viskozite değerinin partikül konsantrasyonu üzerindeki etkisi

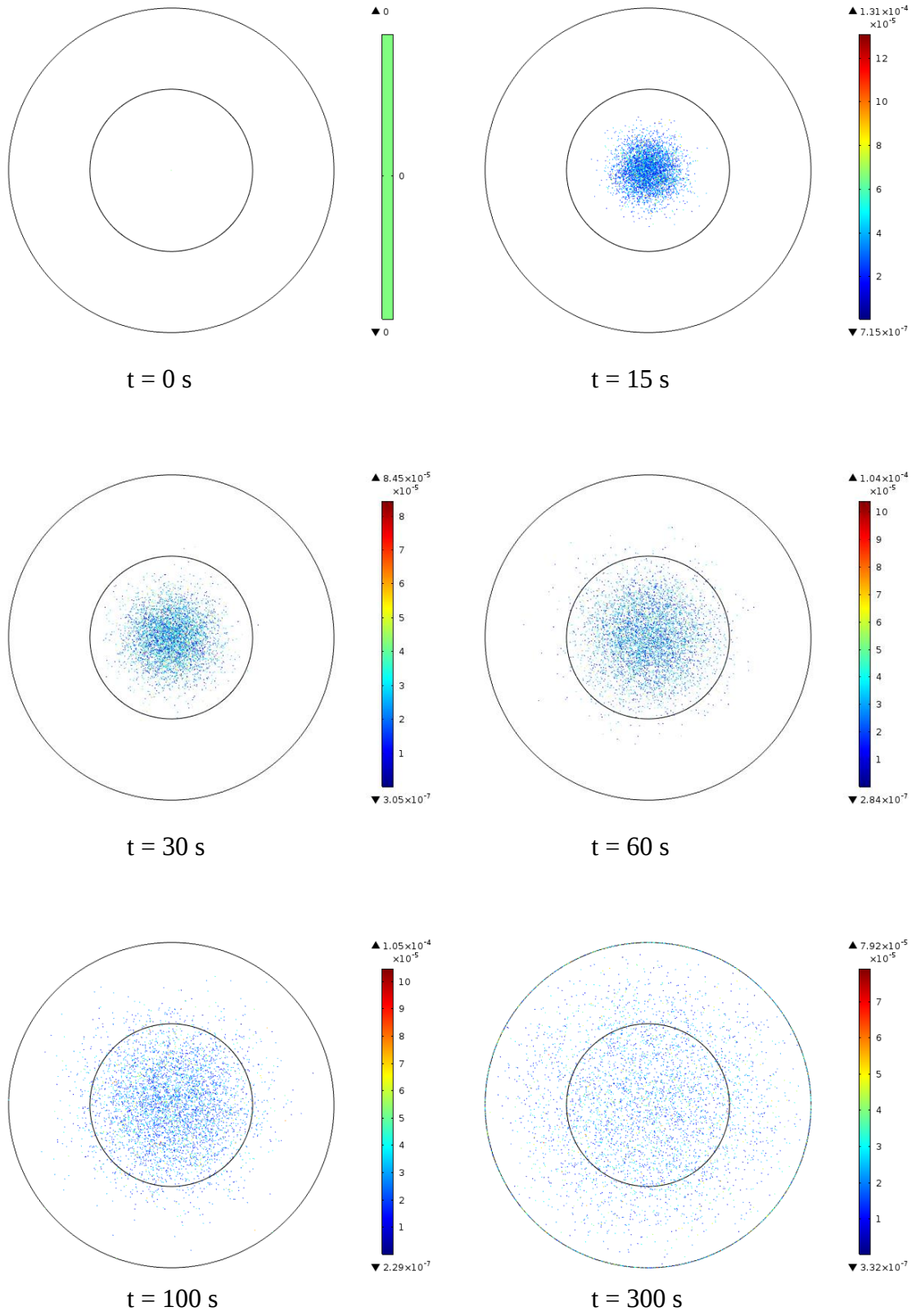
Akışkan viskozitesinin dokudaki parçacık hız dağılımı üzerindeki etkisini görmek için dokudaki parçacık hız dağılımı Şekil 4.27-4.31’de farklı zamanlarda verilmiştir. Zaman ilerledikçe partikül doku içerisinde yayılım göstermektedir. Viskozite değerinin $\mu=1\times 10^{-5}$ Pa.s olması durumunda $t=30$ s de partikülün tümörlü dokuda yayılım gösterdiği görülmektedir. Fakat, Şekil 4.21’de verilen konsantrasyon grafiğine göre $t=30$ saniye tümörlü dokunun yok edilmesi için yeterli olmadığı görülmektedir. Şekil 4.21’e göre partikülün tümörlü dokuda tamamen yayılım göstermesi için $t=60$ s gerekli olduğu görülmektedir.



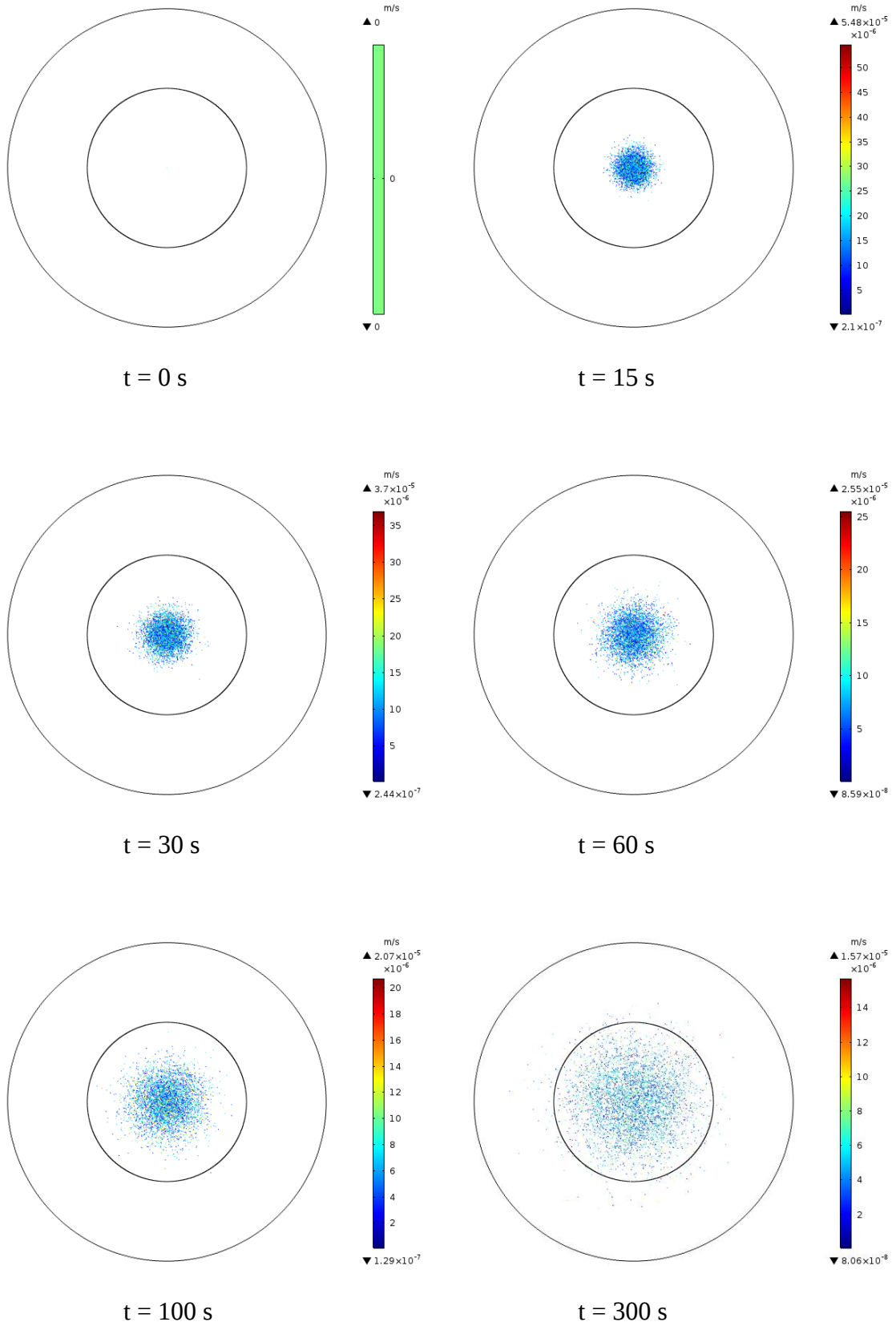
Şekil 4.27. $\mu=1 \times 10^{-5}$ Pa·s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi



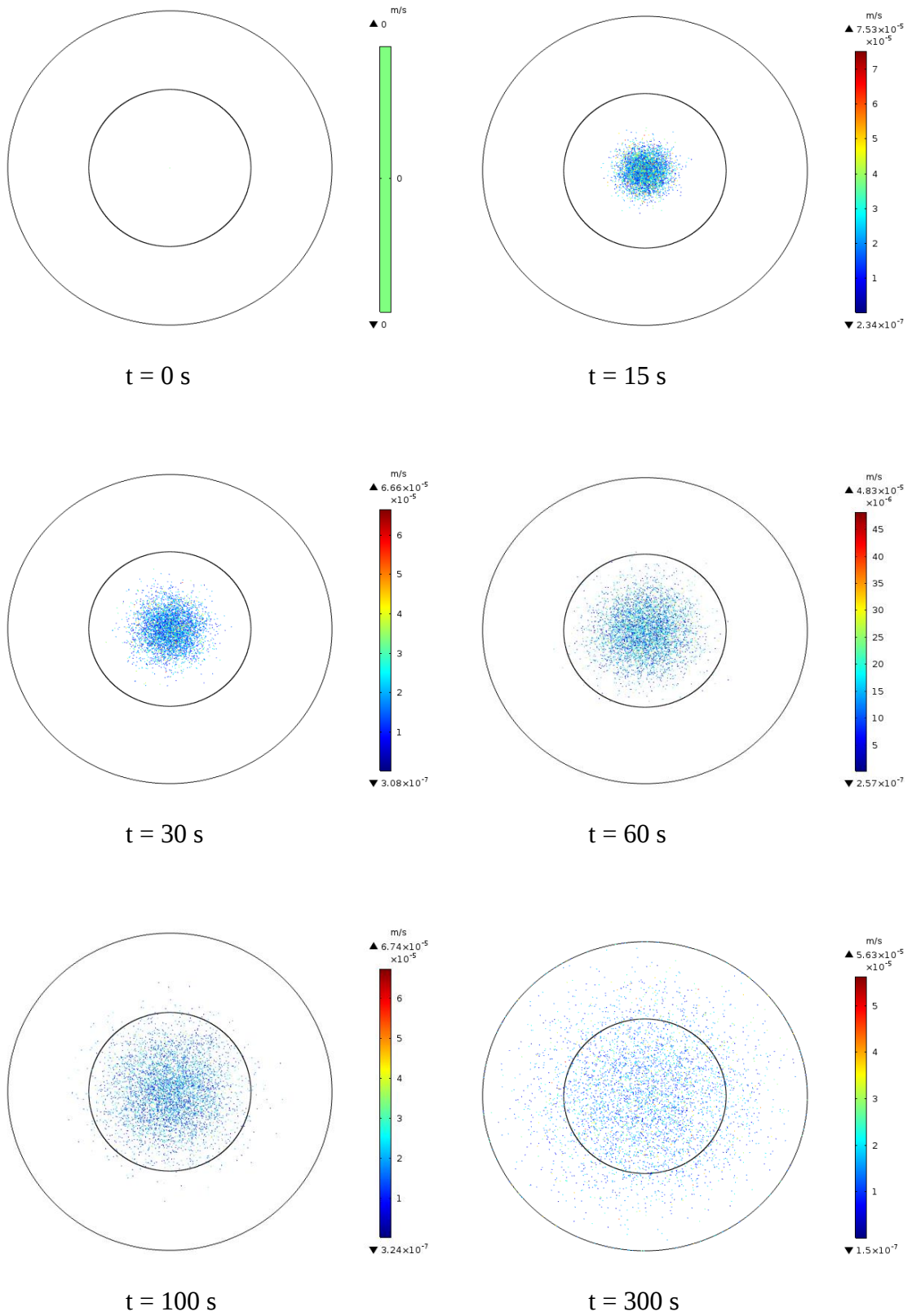
Şekil 4.28. $\mu=2 \times 10^{-5}$ Pa.s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi



Şekil 4.29. $\mu=3 \times 10^{-5}$ Pa.s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi



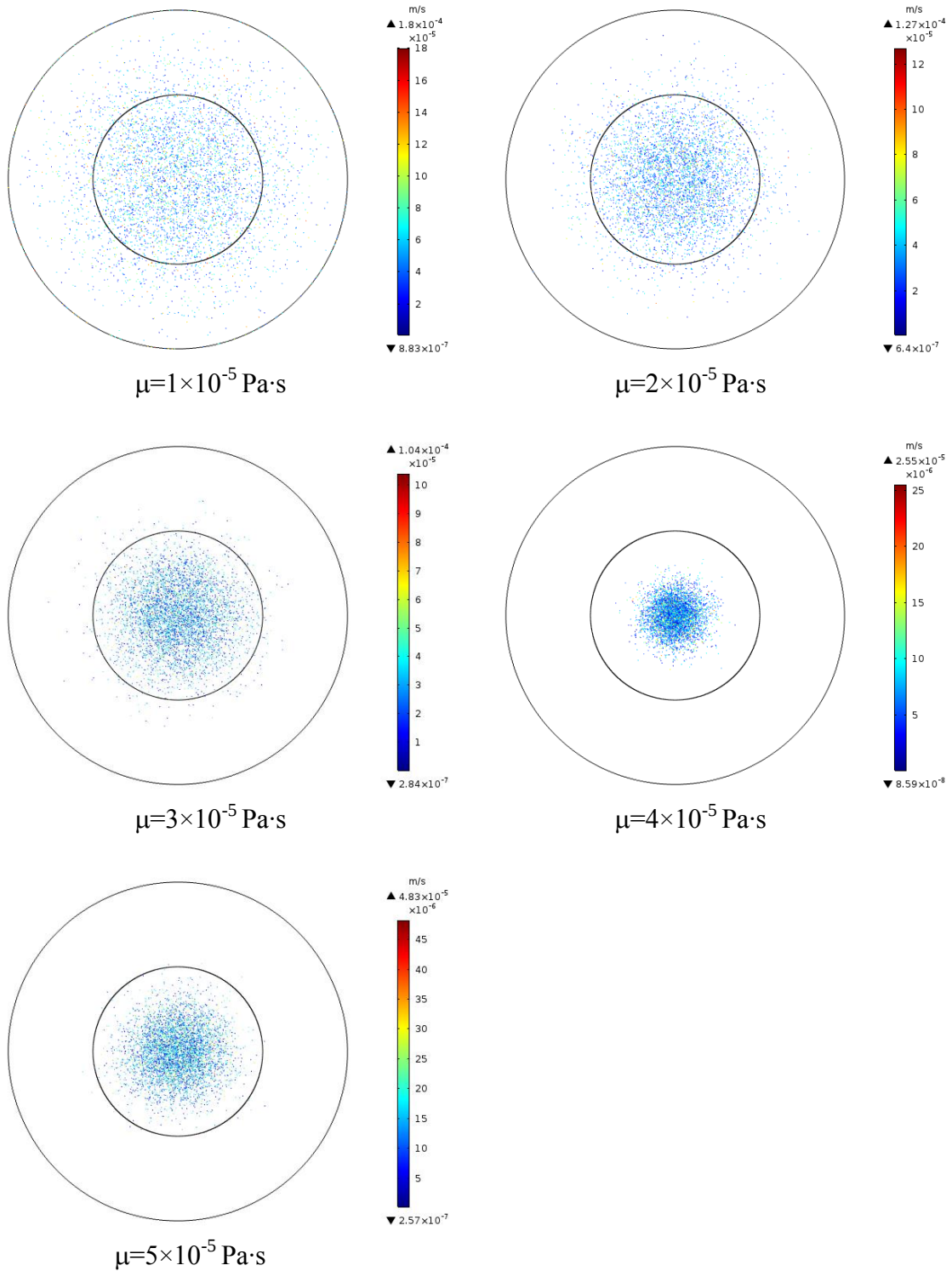
Şekil 4.30. $\mu=4 \times 10^{-5}$ Pa.s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi



Şekil 4.31. $\mu=5 \times 10^{-5}$ Pa.s için dokudaki partikül hızının zamanla değişimi

Akışkan viskozitesinin dokudaki partikül hızına etkisini görmek için dokudaki partikül hızı $t=60$ s sonunda beş farklı viskozite değerleri için Şekil 4.32’de verilmiştir. Görüldüğü

üzere akışkan viskozite değerindeki artış partikülün yayılımını zorlaştırmaktadır. Artan viskozite değeri ile partikülün yayılım gösterdiği alan azalmaktadır. Bu nedenle akışkan viskozitesinin artması tümörlü dokuda partikülün tamamen enjekte etmesi için daha fazla bir zamana gereksinim duymaktadır.



Şekil 4.32. $t=60$ s sonunda farklı viskozite değerleri için doku içerisindeki partikül hızı

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sırasıyla 1,0 mm çapındaki sağlıklı doku ve içerisinde bulunan 0,50 mm çapındaki tümörlü doku iki boyutlu sayısal olarak incelenmiştir. Sağlıklı ve tümörlü doku için sıcaklık (310 K, 313 K, 316 K), nanopartikül çapı (100 nm, 200 nm, 400 nm, 600 nm, 800 nm) ve dinamik viskozitenin (1×10^{-5} Pa·s, 2×10^{-5} Pa·s, 3×10^{-5} Pa·s, 4×10^{-5} , 5×10^{-5} Pa·s) parçacık konsantrasyonu ve parçacık hız dağılımlarına etkisi sayısal olarak incelenmiştir.

Zaman ilerledikçe doku içerisindeki partikülün dağıldığı bölgenin hacmi artış göstermekte, böylece birim hacimdeki partikül konsantrasyonu ise artan zaman ile azalma eğilimi göstermektedir.

Farklı doku sıcaklıklarında zaman ilerledikçe doku içerisindeki partikülün dağıldığı bölgenin hacmi artış göstermekte, böylece birim hacimdeki partikül konsantrasyonu ise artan zaman ile azalma eğilimi göstermektedir. Örnek olarak Şekil 4.1'e bakılırsa, 310 K sıcaklıkta sırasıyla 0 s, 15 s, 30 s, 60 s, 100 s ve 300 s anında doku içerisindeki maksimum partikül konsantrasyonu sırasıyla $0,99 \text{ mol/m}^3$, $2,3 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $1,15 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $5,76 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$, $3,46 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ ve $1,15 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ şeklindedir. Doku içerisine enjekte edilen partikül sıcaklığının diğer değerlerinde de benzer durum söz konusudur (Bakınız Şekil 4.2-4.3). Şekil 4.1-Şekil 4.3'de görüldüğü üzere doku içerisine enjekte edilen partikül 0. saniyeden itibaren merkezdeki parçacıklar 60. saniyeye kadar tümör ile sağlıklı doku sınırına kadar dağılmıştır. 100. saniyeden sonra 300. saniyeye kadar sağlıklı dokuya difüze eden parçacıklar görülmüştür. Doku sıcaklığının 310 K değerinden 316 K sıcaklığına kadar ki değişiminde doku içerisindeki partikül yayılım hızının maksimum değerinin azalma eğilimi gösterdiği görülmektedir. Doku sıcaklığının artması ile partikül sıcaklığı ile normal doku sıcaklığı (37°C) arasındaki fark azalmaktadır. Sıcaklık farkındaki azalışın ise partikül difüzyon hızında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir

Şekiller incelendiğinde doku içerisine enjekte edilen partikülün çapındaki artışın doku içerisinde partikülün difüzyonunu zorlaştırdığı görülmüştür. Enjekte edilen partikül çapının 200 nm olması durumunda 100. saniyede partikül tümörlü dokuyu kaplamaktadır. Partikül çapı 800 nm olması durumunda ise 100. saniyede enjekte edilen partikülün tümörlü

dokunun tamamına yayılamadığı görülmektedir. Partikül çapı 800 nm için partikülün tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için yaklaşık 300 s gerekli olduğu Şekil 4.13’de görülmektedir. Farklı partikül çaplarındaki doku içerisindeki partikül konsantrasyonunun zamanla değişimi Şekil 4.9-4.13’da verilmiştir. Şekillerde görüldüğü üzere partikül doku içerisine enjekte edildikten sonra geçen zaman ile partikül doku içerisinde yayılmaktadır. Partikülün difüz ettiği hacim veya alan arttığından birim hacim başına düşen partikül mol sayısının azaldığı görülmektedir. Örneğin Şekil 4.10’da görüldüğü üzere partikül çapının 200 nm olması durumunda $t=0$ s, 15 s, 30 s, 60 s, 100 s ve 300 s sonraki zamanlarda partikül mol sayısı sırasıyla $0,99 \text{ mol/m}^3$, $2,37 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $1,19 \times 10^{-3} \text{ mol/m}^3$, $5,95 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$, $3,57 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ ve $1,19 \times 10^{-4} \text{ mol/m}^3$ dur.

Sonuçlardan görüleceği gibi doku içerisine enjekte edilen partikül viskozite değeri partikülün dokudaki yayılımını doğrudan etkilemektedir. Viskozite değerinin $\mu=1 \times 10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ olması durumunda (Bkz. Şekil 4.21) partikülün dokuya enjekte edildikten 60 s sonra tümörlü dokuda tamamen yayıldığı görülürken, viskozite değerinin $\mu=2 \times 10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ olması durumunda (Bkz. Şekil 4.22) partikülün dokuya enjekte edildikten 100 s sonra tümörlü dokuda tamamen yayıldığı, viskozite değerinin daha da artması durumunda ise tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için daha fazla süreye ihtiyaç olduğu görülmüştür. $\mu=5 \times 10^{-5} \text{ Pa}\cdot\text{s}$ olması durumunda enjekte edilen partikülün tümörlü dokuda tamamen yayılabilmesi için 100 s ile 300 s gereklidir.

Özetlemek gerekirse, yukarıda verilen sonuçlardan görüleceği üzere partikül çapı hem partikül hem de konsantrasyon dağılımını etkilemektedir. Artan partikül çapı ile istenen difüzyon daha uzun bir süre boyunca elde edilirken, daha küçük partikül çapında ise daha kısa sürede homojen bir dağılıma ulaşmaktadır. Bu sonuçlardan açıktır ki, difüzyon süreçleri parçacık tabanlı bir yaklaşım kullanılarak modellenenir.

Daha sonraki yapılacak çalışmalarda, ısı transferinin ve termal hesaplamaların tedavi süresi ve sağlıklı dokuya minimum zarar etkisi incelenebilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; (2018). who.int/gho/database/en/. Accessed Aralık 8, 2018.
2. Dutz, S. and Hergt, R. (2014). Magnetic particle hyperthermia - a promising tumour therapy? *Nanotechnology*, 25(45), 1-28.
3. Golneshan, A. and Lahonian, M. (2011). Diffusion of magnetic nanoparticles in a multisite injection process within a biological tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method. *Mechanics Research Communications*, 38(6), 425-430.
4. Attaluri, A., Kandala, S., Wabler, M., Zhou, H., Cornejo, C., Armour, M., Hedayati, M., Zhang, Y., DeWeese, T., Herman, C. and Ivkov, R. (2015). Magnetic nanoparticle hyperthermia enhances radiation therapy: A study in mouse models of human prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 1-16.
5. Hainfeld, J., Lin, L., Slatkin, D., Avraham, D., Vadas, T., Smilowitz, H. (2014). Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10(8), 1609-1617.
6. Deatsch, A. and Evans, B. (2014). Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 354, 163-172.
7. Golneshan, A. and Lahonian, M. (2011). The effect of magnetic nanoparticle dispersion on temperature distribution in a spherical tissue in magnetic fluid hyperthermia using the lattice Boltzmann method. *International Journal of Hyperthermia*, 27(3), 266-274.
8. Huang, H. S., Hainfeld, J. F. (2013). Intravenous magnetic nanoparticle cancer hyperthermia. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 2521–2532.
9. Kobayashi, T. (2011). Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Biotechnology Journal*, 6(11), 1342-1347.
10. Javidi, M., Heyardi, M., Karimi, A., Haghpahani, M., Navidbakhsh, M and Razmkon, A. (2014). Evaluation of the effects of injection velocity and different gel concentrations on nanoparticles in hyperthermia therapy. *Journal of Biomedical Physics and Engineering*, 4(4), 151-162.
11. Kumar, S. and Mohammad, F. (2011). Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, 789-808.
12. Deger, S., Boehmer, D., Turk, I., Roigas, J., Budach, V., Loening, A. (2002). Interstitial hyperthermia using self-regulating thermoseeds combined with conformal radiation therapy. *European Urology*, 42, 147- 153.

13. Yue, K., Yu, C., Lei, Q., Luo, Y., Zhang X. (2014). Numerical simulation of effect of vessel bifurcation on heat transfer in the magnetic fluid hyperthermia. *Applied Thermal Engineering*, 69, 11–18.
14. Gupta, P. K., Singh, J., Rai, K. N. (2013). A numerical study on heat transfer in tissues during hyperthermia. *Mathematical and Computer Modelling*, 57(5), 1018–1037.
15. Salloum, M., Ma. R. H., Weeks, D., Zhu, L. (2008). Controlling nanoparticle delivery in magnetic nanoparticle hyperthermia for cancer treatment: experimental study in agarose gel. *International Journal of Hyperthermia*, 24(4), 337–345.
16. Faghihi, S., Gheysour, M., Karimi, A., Salarian, R. (2014). Fabrication and mechanical characterization of graphene oxide-reinforced poly (acrylic acid)/gelatin composite hydrogels. *Journal of Applied Physics*, 115(8), 513–520.
17. Faghihi, S., Karimi, A., Jamadi, M., Imani, R., Salarian, R. (2014). Graphene oxide/poly(acrylic acid)/gelatin nanocomposite hydrogel: experimental and numerical validation of hyperelastic model. *Materials Science and Engineering C*, 38, 299–305.
18. Karimi, A., Faturechi, R., Navidbakhsh, M., Hashemi, A. (2014). A nonlinear hyperelastic behavior to identify the mechanical properties of rat skin under uniaxial loading. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 14(5), 75–89.
19. Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y., Hori, K. (2000). Tumor vascular permeability and the EPR effect in macro- molecular therapeutics: a review[J]. *Journal of Controlled Release*, 65(1-2), 271-284.
20. Wang, J. (2014). Simulation of Magnetic Nanoparticle Hyperthermia in Prostate Tumors, *Materials Science*, 1-47.
21. Salloum, M., Ma, R., Zhu, L. (2008). An in-vivo experimental study of temperature elevations in animal tissue during magnetic nanoparticle hyperthermia. *International Journal of Hyperthermia*, 24(7), 589–601.
22. Emery, A. F., Sekins, K. M. (1982). Computer modeling of thermotherapy. *Therapeutic Heat and Cold*, 133–171.
23. Trakic, A., Liu, F., Crozier, S. (2006). Transient temperature rise in a mouse due to low-frequency regional hyperthermia. *Physical Medical Biology*, 51, 1653-1691.
24. Samaras, T., Christ, A., Kuster, N. (2006). Effects of geometry discretization aspects on the numerical solution of the bioheat transfer equation with the FDTD technique. *Physical Medical Biology*, 51(11), 221–229.
25. Rossi, M., Rabin, Y. (2007). Experimental verification of numerical simulations of cryosurgery with application to computerized planning. *Physical Medical Biology*, 52(15), 4553–4567.

26. Deng, S., Liu, J. (2004). Mathematical modeling of temperature mapping over skin surface and its implementation in thermal disease diagnostics. *Computers in Biology and Medicine*, 34 (6), 495-521.
27. Golneshan, A., Lahonian, M. (2011). Effect of heated region on temperature distribution within tissue during magnetic fluid hyperthermia using lattice Boltzmann method. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 11(02), 457–469.
28. COMSOL Multiphysics. (2018). *Brownian motion user's guide*. (6th. ed.). Stockholm: COMSOL.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : TIĞLI, Burak
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 14.06.1991, Karabük
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : 0 (541) 436 62 00
 e-posta : buraktigli@gmail.com



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Makine Mühendisliği	Devam ediyor
Lisans	Niğde Üniversitesi / Makine Mühendisliği	2015
Lise	Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi	2009

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2018-2019	Elsitel Elektromekanik İnşaat	Proje Mühendisi

Yabancı Dil

İngilizce, İspanyolca

Yayınlar

1. Burak Tigli, Oguz Turgut, 2019. The investigation of the injected nanoparticles into the tumor for hyperthermia treatment, *International 19 May Multidisciplinary Studies Congress*, May 17-19, 2019. ISBN 978-605-7875-72-3, pp. 1129-1145, Samsun, Turkey.

Hobiler

Doğa sporları



GAZİ GELECEKTİR..