

مروری بر بررسی چگونگی تغییرات دما در روش های هایپرترمی با استفاده از گرافن

عرفان قانع شیخ آبادی^۱، حیدر ایزدشاهان^۲، محمد حق-پرست^۳، لیلی درویش^۳

۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیک گرایش اپتیک و لیزر، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران.

۲- گروه آموزشی فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران.

۳- گروه آموزشی رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران.

چکیده

در سال های اخیر، استفاده از گرافن به عنوان یک ماده ابتکاری در درمان هایپرترمی سرطان و سایر بیماری ها توجه ویژه ای را به خود جلب کرده است. گرافن به دلیل خواص منحصر به فرد خود مانند هدایت حرارتی بالا، توانایی جذب امواج مادون قرمز و سازگاری با رویکردهای درمانی مختلف، پتانسیل قابل توجهی در افزایش کارایی و اثربخشی روش های هایپرترمی نشان می دهد. با این حال چالش های متعددی از جمله کنترل دقیق دما، توزیع یکنواخت گرما، زیست سازگاری، سمیت نانوذرات گرافن و نظارت بر زمان واقعی دما، هنوز نیازمند تحقیق و توسعه بیشتر است. این بررسی یک بررسی جامع از چالش ها، مزایا و راه حل های موجود در کاربرد گرافن در هایپرترمی ارائه می کند و دیدگاه های آینده این فناوری را در بهبود روش های درمانی مورد بحث قرار می دهد. استفاده از هوش مصنوعی و یادگیری ماشین برای تنظیم خودکار دما و بهینه سازی توزیع نانوذرات، توسعه نانوذرات چند منظوره با قابلیت های درمانی و تشخیصی همزمان و اصلاحات شیمیایی در ساختار گرافن از جمله راه حل های پیشنهادی برای رفع چالش های فعلی است. در نهایت، با توجه به پیشرفت های مداوم در این زمینه، انتظار می رود که گرافن به ابزاری کلیدی در درمان های ترکیبی و چندوجهی تبدیل شود و نقش مهمی در پیشرفت روش های هایپرترمی ایفا کند.

کلیدواژه: گرافن، هایپرترمی، درمان سرطان، رسانایی حرارتی، نانوذرات، کنترل دما، زیست سازگاری، نانوذرات چند منظوره، کاربردهای زیست پزشکی.

مقدمه

هایپرترمی به عنوان یک روش درمانی مهم در درمان تومورهای سرطانی از طریق افزایش کنترل شده دما در ناحیه آسیب دیده مورد استفاده قرار می گیرد. با ظهور نانومواد، به ویژه گرافن و مشتقات آن، کاربرد این روش به طور چشمگیری بهبود یافته است. گرافن به دلیل ویژگی های منحصر به فرد فیزیکی و شیمیایی خود، قادر است دمای موضعی را در ناحیه هدف به طور مؤثر کنترل کند، که این امر می تواند منجر به افزایش دقت و کارایی درمان شود. این پژوهش مروری به بررسی پژوهش هایی می پردازد که در طی این سال های اخیر در این زمینه صورت گرفته است و نتایج آن ها را مورد بحث و بررسی قرار می دهد.

۲- اصول هایپرترمی و مکانیزم های حرارتی

هایپرترمی درمانی بر پایه افزایش دمای بدن یا بخشی از بدن به منظور از بین بردن سلول های سرطانی یا بهبود عملکرد درمان های دیگر مانند رادیوتراپی یا شیمی درمانی استوار است. دمای بدن معمولاً به دمایی بین ۴۰ تا ۴۵ درجه سانتی گراد افزایش می یابد، که برای سلول های سرطانی مضر است ولی سلول های سالم می توانند آن را تحمل کنند. هایپرترمی به عنوان روشی برای افزایش دمای بافت هدف به منظور القای مرگ سلولی یا حساس سازی به درمان های دیگر شناخته شده است. انتقال حرارت در هایپرترمی از طریق سه مکانیزم اصلی شامل رسانش، جابجایی و تابش انجام می شود. این مکانیزم ها به طور مستقیم بر توزیع دما در بافت های مختلف تأثیر می گذارند. در حال حاضر مکانیزم های حرارتی که بر روی بدن صورت می گیرد به روش های زیر می باشد [۱].

هایپرترمی موضعی: در این روش، یک ناحیه بسیار کوچک از بدن گرم می شود و معمولاً برای سرطان های نزدیک به پوست یا در نزدیکی حفره های طبیعی بدن (مانند دهان) استفاده می شود. در برخی موارد، هدف از این درمان کشتن تومور از طریق گرم کردن آن است بدون اینکه به دیگر بافت های بدن آسیب برسد. این گرما ممکن است با استفاده از امواج مایکروویو، فرکانس رادیویی، انرژی اولتراسوند یا استفاده از هایپرترمی مغناطیسی (که به عنوان هایپرترمی مایع مغناطیسی نیز شناخته می شود) ایجاد شود. بسته به محل تومور، گرما ممکن است به سطح بدن (هایپرترمی سطحی)، داخل حفره های طبیعی بدن (هایپرترمی داخل حفره ای) یا عمق بافت ها از طریق استفاده از سوزن ها یا پروب ها (هایپرترمی میان بافتی)

اعمال شود. این روش نباید با ابلیشن تومورهای کوچک که در آن دماهای بالاتر از ۵۵ درجه سانتی گراد اعمال می شود تا سلول های تومور را بکشد، اشتباه گرفته شود. [۲]

هایپرترمی منطقه ای : در این روش، یک بخش بزرگ تر از بدن مانند یک اندام یا عضو کامل گرم می شود. معمولاً هدف از این روش تضعیف سلول های سرطانی است تا احتمال کشته شدن آن ها توسط اشعه و داروهای شیمی درمانی بیشتر شود. این روش ممکن است از تکنیک های مشابه با هایپرترمی موضعی استفاده کند یا به گردش خون وابسته باشد. در گردش خون، خون بیمار از بدن خارج شده، گرم می شود و سپس به رگ های خونی که به بخش مورد نظر بدن منتهی می شوند، بازگردانده می شود. در این روش، داروهای شیمی درمانی معمولاً به صورت همزمان تزریق می شوند. یکی از انواع خاص این روش، پرفیوژن مداوم هایپرترمی پرتوان صفاقی (CHPP) است که برای درمان سرطان های دشوار در حفره صفاقی (شکم)، از جمله مزوتلیوما صفاقی اولیه و سرطان معده، استفاده می شود. در این روش، داروهای شیمی درمانی گرم به طور مستقیم به حفره صفاقی پمپ می شوند تا سلول های سرطانی را از بین ببرند [۳].

هایپرترمی کل بدن : در این روش، کل بدن به دماهای حدود ۳۹ تا ۴۳ درجه سانتی گراد (۱۰۲ تا ۱۰۹ درجه فارنهایت) گرم می شود و برخی حتی دماهای بالاتر را پیشنهاد می کنند. این روش معمولاً برای درمان سرطان متاستاتیک (سرطانی که به قسمت های مختلف بدن گسترش یافته) استفاده می شود. تکنیک های این روش شامل استفاده از گن های هایپرترمی مادون قرمز که تمام بدن یا بدن به جز سر را پوشش می دهند، قرار دادن بیمار در اتاق یا محفظه ای بسیار گرم، یا پیچیدن بیمار در پتوهای گرم و مرطوب یا استفاده از لباس های حاوی لوله های آب گرم است. [۴]

مکانیزم های حرارتی هایپرترمی به چندین فرآیند وابسته است که هر کدام نقش مهمی در اثرگذاری این روش بر روی سلول های سرطانی ایفا می کنند. یکی از این فرآیندها افزایش نفوذپذیری غشای سلولی است. در دماهای بالا، نفوذپذیری غشای سلول های سرطانی بیشتر می شود که این امر باعث ورود مؤثرتر داروهای شیمی درمانی به داخل سلول ها و افزایش کارایی درمان می گردد. علاوه بر این، در دماهای بالا، پروتئین های داخل سلول تغییر شکل داده و تخریب می شوند. این تخریب پروتئین ها باعث اختلال در عملکرد طبیعی سلول و در نهایت مرگ سلول های سرطانی می شود. هایپرترمی همچنین می تواند حساسیت سلول های سرطانی به رادیوتراپی را افزایش دهد. این افزایش حساسیت به دلیل اختلال در فرآیند

ترمیم DNA آسیب دیده توسط رادیوتراپی رخ می دهد که منجر به تأثیر بیشتر این روش درمانی بر روی تومورها می شود [۵].

اختلال در جریان خون تومور نیز یکی دیگر از اثرات هایپرترمی است. در دماهای بالا، ساختار رگ های خونی تغییر می کند و جریان خون در تومور مختل می شود، که این مسئله منجر به کاهش اکسیژن رسانی به سلول های سرطانی و در نهایت مرگ آنها می شود. همچنین، هایپرترمی می تواند باعث افزایش پاسخ ایمنی بدن در برابر سلول های سرطانی شود. با افزایش دما، سلول های ایمنی مانند لنفوسیت ها و ماکروفاژها فعال تر می شوند و به طور مؤثرتری با سلول های سرطانی مقابله می کنند. این مجموعه از مکانیزم ها به طور همزمان در اثرگذاری هایپرترمی بر سلول های سرطانی نقش دارند و باعث می شوند این روش درمانی به عنوان یک ابزار مهم در مبارزه با سرطان مورد توجه قرار گیرد [۶].

۳- خواص حرارتی و فیزیکی گرافن

یکی از موادی که در هایپرترمی استفاده می شود گرافن است. گرافن به دلیل دارا بودن رسانایی حرارتی بسیار بالا و قابلیت تنظیم سطحی، به عنوان یک ماده نوین در کنترل حرارت مورد توجه قرار گرفته است. این ماده به دلیل ساختار دوبعدی خود، قابلیت های منحصر به فردی در توزیع و هدایت حرارت دارد که می تواند در کاربردهای هایپرترمی بسیار مؤثر باشد [۷].

گرافن یک ماده دوبعدی است که در آن جریان حرارت در جهت درون صفحه ای و خارج از صفحه ای بیش از ۱۰۰ برابر اختلاف دارد. هدایت حرارتی بالا در جهت درون صفحه ای به دلیل پیوندهای کووالانسی sp^2 بین اتم های کربن است، در حالی که جریان حرارت در جهت خارج از صفحه ای به دلیل پیوندهای ضعیف واندروالسی محدود شده است. در اینجا به بررسی ویژگی های حرارتی گرافن می پردازیم، از جمله ظرفیت حرارتی و هدایت حرارتی آن (از حدود انتشار تا حدود بالیستیک) و تأثیر بسترها، نقص ها و تغییرات اتمی دیگر بر روی این ویژگی ها. همچنین کاربردهای عملی را که در آن ویژگی های حرارتی گرافن نقش دارند، مورد تأکید قرار می دهیم. به عنوان مثال، ترانزیستورها و اتصالات گرافنی از هدایت حرارتی بالا در جهت درون صفحه ای بهره مند می شوند، البته تا حدی که طول کانال اجازه دهد. با این حال، ضعف در اتصال حرارتی با بسترها نشان می دهد که رابطها و تماس ها همچنان به عنوان گلوگاه های مهم در اتلاف حرارت باقی

می‌مانند. جریان حرارت در گرافن یا کامپوزیت‌های گرافنی نیز می‌تواند به روش‌های مختلفی مانند پراکندگی فونون توسط بسترها، لبه‌ها یا رابط‌ها قابل تنظیم باشد. در نهایت، ویژگی‌های حرارتی غیرمعمول گرافن ناشی از ماهیت دوبعدی آن است که زمینه‌ای غنی برای کشف‌های جدید در فیزیک جریان حرارت ایجاد می‌کند و احتمالاً به کاربردهای نوآورانه در مدیریت حرارتی منجر می‌شود. [۸]

گرمای ویژه، که با نماد C نشان داده می‌شود، یک خاصیت اساسی ماده است که تغییر در چگالی انرژی U را به عنوان تابعی از دما نشان می‌دهد و به صورت ریاضی به صورت $\frac{dU}{dT} = C$ بیان می‌شود. این خاصیت در واحدهایی مانند ژول بر کلون به ازای هر واحد جرم، حجم یا مول اندازه‌گیری می‌شود. گرمای ویژه ارتباط نزدیکی با ثابت زمانی حرارتی ماده دارد که تعیین می‌کند ماده با چه سرعتی می‌تواند گرم یا سرد شود. این ثابت زمانی حرارتی به صورت $\tau \approx RCV$ داده می‌شود، که در آن V حجم ماده و R مقاومت حرارتی در برابر دفع حرارت را نشان می‌دهد [۹].

برای گرافن، اندازه‌گیری‌های مستقیم گرمای ویژه انجام نشده است، بنابراین معمولاً تخمین‌ها از داده‌های گرافیت به دست می‌آیند. گرمای ویژه یک ماده ناشی از مشارکت فونون‌ها (ارتعاشات شبکه) و الکترون‌ها است، که به صورت $C_{el} + C_{ph} = C$ بیان می‌شود. با این حال، در گرافن، مشارکت فونون در تمامی دماها غالب است. همان‌طور که در شکل (۱) نشان داده شده است، گرمای ویژه فونون با افزایش دما افزایش می‌یابد. در دمای اتاق، گرمای ویژه فونون در گرافیت تقریباً $C_{ph} \approx 0.7 \text{ J}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ K}^{-1}$ است، که حدود ۳۰ درصد بیشتر از الماس است. این امر به دلیل چگالی بالاتر حالات (DOS) در فرکانس‌های پایین فونون به علت اتصال ضعیف بین لایه‌ها در گرافیت است. برای یک لایه گرافن در دمای اتاق نیز گرمای ویژه مشابهی انتظار می‌رود. با این حال، زمانی که گرافن با یک زیرلایه، مانند یک عایق، تعامل می‌کند، گرمای ویژه می‌تواند تغییر کند. این محاسبات بینش‌های مهمی را در مورد خواص حرارتی گرافن ارائه می‌دهند که برای کاربردهایی که مدیریت حرارتی در آنها مهم است، بسیار حیاتی است [۱۰].

خواصی که ویژگی‌هایی حرارتی گرافن دارد باعث می‌شود این ماده دارای در زمینه حسگر دما کاربرد بسیاری داشته باشد. پوست‌های الکترونیکی (E-skins) می‌توانند از تحریکات خارجی سیگنال‌های الکترونیکی تولید کنند و به‌عنوان واسط‌های انسان-ماشین (HMIs) و پوست‌های هوشمند چندمنظوره مورد استفاده قرار گیرند. علاوه بر حس فشار و کشش، دستیابی به تشخیص و پایش همزمان دما با هزینه تولید مقرون‌به‌صرفه اهمیت دارد تا شبیه‌سازی‌های واقع‌گرایانه‌ای از پوست انسان چندمنظوره امکان‌پذیر شود. "هو و همکاران" یک ماتریس حسگر E-skin چندمنظوره شفاف (بیش از ۹۰ درصد شفافیت

در محدوده ۴۰۰ تا ۱۰۰۰ نانومتر) و کشسان مبتنی بر گرافن ساختند. این ماتریس می تواند رطوبت، دما و فشار را از طریق یک فرآیند لیمیناسیون ساده تشخیص داده و پایش کند. شکل ۴ a تکنیک ساخت این ماتریس حسگر را نشان می دهد. گرافن تولیدشده به روش CVD الکترودها را به سه حسگر متصل می کند و GO و rGO به ترتیب مواد حسگر فعال برای رطوبت و دما هستند. شکل ۴ b تغییرات مقاومت را نسبت به دما و نتایج اندازه گیری در زمان واقعی نشان می دهد. هر حسگر به طور همزمان و به صورت جداگانه تنها به نوع تحریک مربوطه حساس بود و هیچ پاسخی به سایر انواع تحریکها نداشت. [۱۱]

"وورینن و همکاران" یک تکنیک ساده برای ساخت حسگرهای دمایی جوهرافشان و سازگار با پوست مبتنی بر گرافن PEDOT/ارائه دادند. یک جوهر شفاف گرافن PEDOT/ با نام Phene Plus I^{۳۰۱۵} روی چسبهای باندپیچی پلی یورتان که با پوست سازگار هستند، چاپ شد تا حسگرهای دمایی شفاف و انعطاف پذیر تشکیل شود. روش چاپ جوهرافشان می تواند به طور قابل توجهی هزینه های تولید و مواد هدررفته را کاهش داده و مزایایی برای تولید سیستم های یکبار مصرف فراهم کند. حسگرهای دمایی گرافن PEDOT/ حساسیت چشمگیری در پایش تغییرات دمایی روی پوست انسان با ضریب دمایی مقاومت (TRC) بیشتر از ۰.۰۶ درصد به ازای هر درجه سلسیوس نشان می دهند [۱۲].

علاوه بر این، "ترونگ و همکاران" یک حسگر کشسان شفاف (TS) گیت شده تمام الاستومری را با استفاده از روش ساده ای مبتنی بر گرافن معرفی کردند. نمودار ساختار این حسگر گیت شده TS در شکل ۴ c نشان داده شده است. سیستم کلی شامل یک حسگر دما و حسگر کششی مبتنی بر گرافن است. یک رسانای الاستومری کامپوزیت PEDOT/PU (PUD) به عنوان تماس های منبع، درین و گیت عمل می کند. یک نانوکامپوزیت PU R-GO/PU و یک کامپوزیت AgNWs/PEDOT/PUD به ترتیب به عنوان لایه کانال حساس به دما و لایه حساس به کشش استفاده می شوند. این حسگر کشسانی بالایی تا ۷۰ درصد، پاسخگویی تا ۱.۳۴ درصد به ازای ۳۴ درجه سلسیوس و دوام (۱۰,۰۰۰ چرخه آزمون در کشش ۳۰ درصد) را نشان می دهد و می تواند به طور مطابقت پذیر به پوست بدن انسان متصل شود تا تغییرات دما را پایش کند. شکل ۴ d توانایی حسگر در پایش دمای سطح اهداف، مانند آب سرد و گرم را نشان می دهد. خط چین منطقه دستگاه را نشان می دهد. این دستگاه ها می توانند برای کاربردهایی مانند سیستم های مراقبت بهداشتی از راه دور تعاملی، پایش پزشکی و واسطه های انسان-ماشین مفید باشند. به دلیل همین ویژگی شناخته شده در گرافن این ماده در هایپرترمی کاربرد داشته و بسیار اهمیت دارد [۱۳].

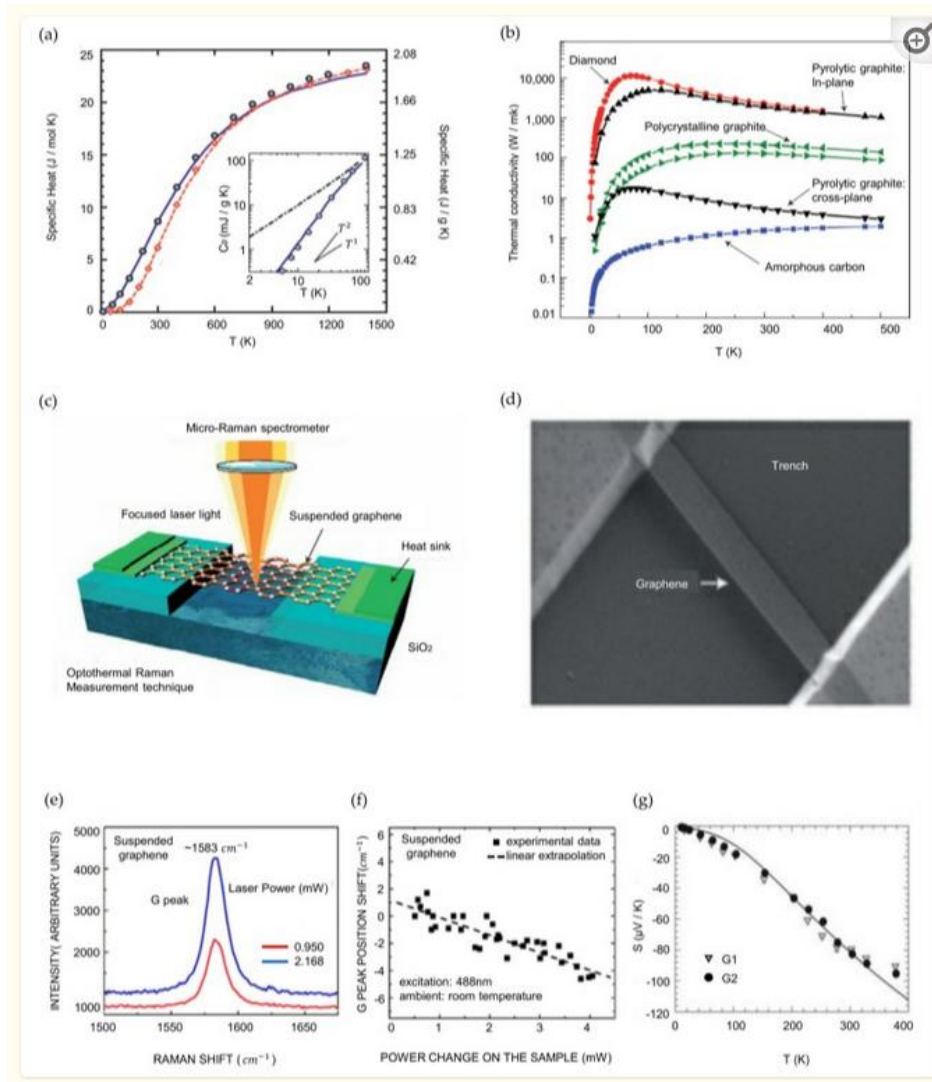


Figure 1: Thermal properties of graphene (a) Specific heats of graphite, diamond, and graphene. The inset compares the specific heats of graphene and graphite at low temperature; (b) Thermal conductivity of bulk carbon allotropes as a function of temperature; (c) Figure of a graphene layer suspended across a trench and the

measurement of the thermal conductivity; **(d)** SEM image of a suspended graphene layer across a ۳- μm -wide trench in a Si wafer; **(e)** Raman spectrum of graphene showing the G-peak region measured at two different power levels; **(f)** Graph showing the G-peak position shift versus power change; **(g)** Graph of measured Seebeck coefficients as a function of temperature for graphene samples. (a) Reproduced with permission from [۱۴]. Copyright MRS Bulletin, ۲۰۱۲. (b), (c), (d) Reproduced with permission from [۱۵]. Copyright Nature Materials, ۲۰۱۱. (e), (f) [۱۶]. Copyright Nano Letters, ۲۰۰۸. (g) Reproduced with permission from [۱۷]. Copyright Science, ۲۰۱۰.

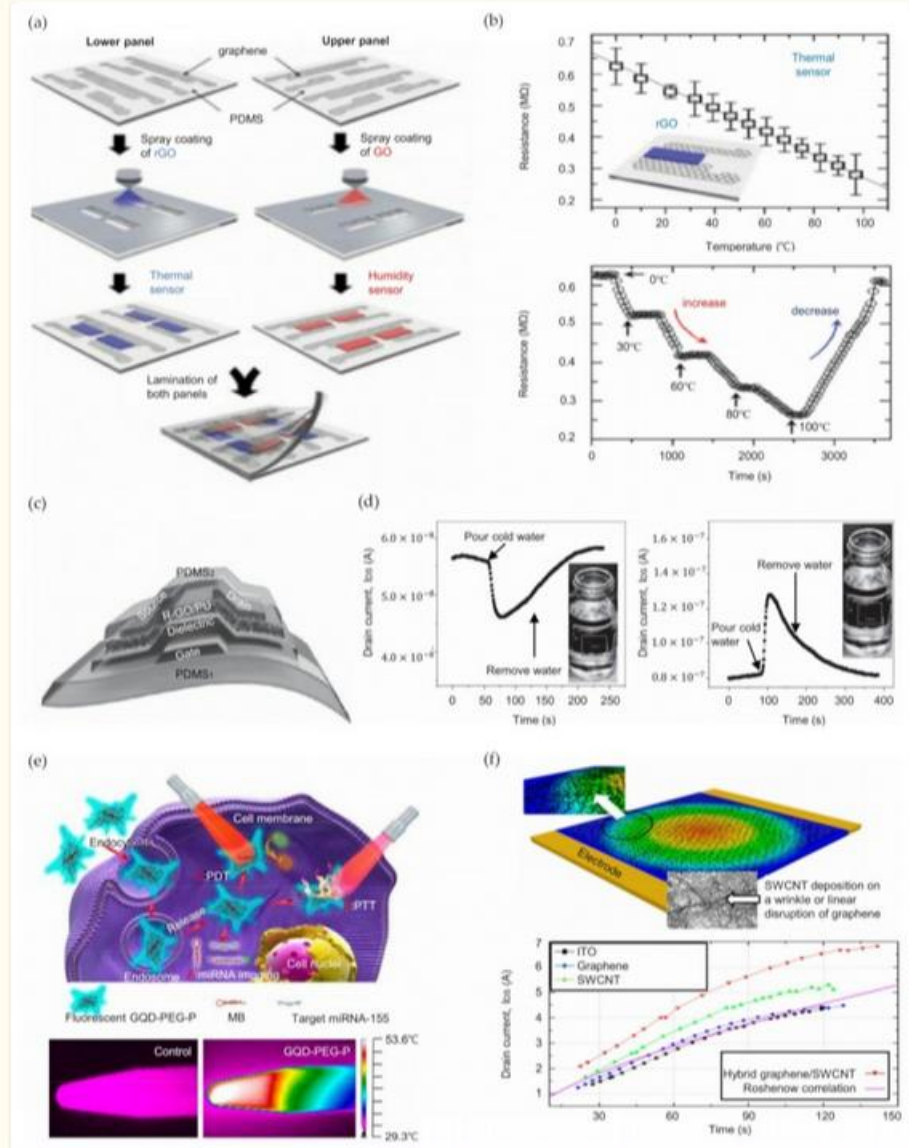


Figure ۲: Thermal applications of graphene. **(a)** Schematic of the fabrication process of an all-graphene electronic skin sensing matrix; **(b)** Graph showing resistance vs temperature of an rGO-based thermal sensor (top) and real-time temperature sensing results (bottom); **(c)** Schematic of a device with a transparent and stretchable gate; **(d)** Drain current responses of a TS-gated sensor according to low-temperature water (left) and high-temperature water (right); **(e)** Schematic of a GO-PEG-P theragnostic platform (top) and thermal images of vials with water and GQD-PEG-P solution ($100 \mu\text{g/mL}$) (bottom); **(f)** Hybrid graphene/SWCNT film deposited on an ITO surface showing high effusivity (top) and heat transfer coefficients on various heating surfaces (bottom). (a), (b) Reproduced with permission from [۱۸]. Copyright Advanced Materials, ۲۰۱۶. (c), (d) Reproduced with permission from [۱۹]. Copyright Advanced Materials, ۲۰۱۶. (e) Reproduced with permission from [۲۰]. Copyright ACS Appl. Mater. Interfaces, ۲۰۱۷. (f) Reproduced with permission from [۲۱]. Copyright Nano Letters, ۲۰۱۶.

۴- مطالعات انجام شده هایپرترمی مبتنی بر گرافن

در سال های اخیر، مطالعات بسیاری به بررسی کاربرد گرافن در روش های مختلف هایپرترمی پرداخته اند. نتایج این تحقیقات نشان می دهد که استفاده از گرافن می تواند بهبود چشمگیری در کنترل دمای موضعی و کاهش اثرات جانبی داشته باشد. به عنوان مثال، گرافن قادر است با جذب پرتوهای مادون قرمز، به طور مؤثری دما را در ناحیه هدف افزایش دهد. همان طور که قبلاً ذکر شد، هایپرترمی توانسته است با تغییر در یکپارچگی برخی سلول ها در سطوح مختلف (مانند تغییر در نفوذپذیری غشاء، دناتوره شدن پروتئین ها، آزادسازی پروتئین های شوک حرارتی خاص، آسیب به DNA و...)، یک سمیت سلولی انتخابی ایجاد کند. در میان سلول های مورد بررسی، این انتخاب پذیری در سلول های سرطانی نیز مشاهده شده است که این موضوع هایپرترمی را به یک استراتژی بالقوه برای درمان تومورهای موضعی تبدیل می کند [۲۲].

جدول ۱ مقالات بررسی شده و پارامترهای اصلی ارائه شده توسط نویسندگان را در ارزیابی اثربخشی ضد توموری هایپرترمی که براساس گرافن انجام شده است، خلاصه می کند. نتایج به صورت گروه بندی شده بر اساس نوع سلول های تومور ارزیابی

شده، هم در خطوط مدل انسانی و هم در خطوط مدل موش، که مستقیماً با شایع ترین سرطان های امروزی مانند سرطان پستان، گردن رحم، پروستات و ریه مرتبط هستند، ارائه می شوند و بنابراین به طور گسترده در تمام جنبه ها مورد مطالعه قرار گرفته اند. به این ترتیب، همان طور که در جدول ۱ مشاهده می شود، کارسینوم پستان و گردن رحم تقریباً نیمی از کل مقالات بررسی شده را تشکیل می دهند. خطوط سرطان پروستات و ریه نیز مورد مطالعه قرار گرفته اند، اگرچه به میزان بسیار کمتری و در نهایت، مطالعاتی با استفاده از سلول های سرطان استخوان و سایر خطوط سلولی سرطان نیز گنجانده شده اند [۲۳].

جدول ۱: خلاصه ای از مطالعات بررسی شده مرتبط با فعالیت ضد توموری بر اساس هایپرترمی ایجاد شده توسط تحریک فوتونی گرافن اکسید (GO) و/یا گرافن اکسید کاهش یافته (rGO)

In vitro cell line	Material	Power density [W cm ^{-۲}]	Temperature reached [°C]	Exposure time [min]	CEM _۳ thermal dose [min]	Results (in vitro assays)	In vivo conditions	Results (in vivo assays)	Ref.
4T1 breast (murine model)	GO	۲	۴۸	۳	۳۶	No significant effect is achieved without a complementary drug	-	-	[۲] [۴]
MCF-7 breast	GO	۱,۴	۳۵	۳	۱,۵ × ۱۰-۵ (> ۱ min)	No photothermal effect data on cells	-	-	[۲] [۵]

						without chemothera peutic agent			
<i>EMT</i> <i>6</i> <i>breas</i> <i>t</i> <i>muri)</i> <i>ne</i> <i>mode</i> <i>l)</i>	GO	۲,۰	≈ ۵۰	۳	۳۸۴ (۶,۴ h)	Cells inhibition rate of ۸۰٪	<i>Tail</i> <i>vein</i> <i>injecte</i> <i>d</i>	PTT with GO presente d the same effective ness than the obtained with low- dose drugs, no regrow	۲]]۶
<i>MDA</i> <i>-MB-</i> <i>231</i> <i>breas</i> <i>t</i>	GO	۲,۰	≈ ۵۰	۵	۲۷۳ (۴,۵ h)	An ۸۷٪ inhibition rate of cells	<i>Tail</i> <i>vein</i> <i>injecte</i> <i>d</i> ۲۰ <i>days</i> <i>treatm</i> <i>ent</i>	Tumors complet ely inhibite , without recurren ce	۲]]۷
<i>MDA</i> <i>-MB-</i> <i>231</i> <i>breas</i> <i>t</i>	rGO	۲,۰	≈ ۵۰	۱۰	۳۰۹ (۵,۱ h)	Viability of cancer cells significantl y reduced	-	-	۲]]۸

						(by about ۲۵%)			
<i>MCF-7 breast</i>	rGO	۰,۶	۵۰	۵	۱۳۷ (۲,۳ h)	PTT effect dependent on the concentration of the material; total inhibition is achieved with ≥ ۱۰۰ mg/L	<i>Not specified</i>	No apparent differences <i>in vivo</i> after a single dose of radiation	[۲] [۹]
<i>MCF-7 breast</i>	GO and rGO	۲,۵	≈ ۸۰	۸	≈ ۲ million years	GO exhibit excellent photothermal abilities capable to eliminate effectively the ۹۵% of cancer cells	-	-	[۳] [۱۰]
<i>Hela cervical</i>	rGO	۰,۲	۳۹	۱۰	۰,۰۰۲ (< ۱ min)	Viability in cell line used decreases to about ۶۰%	-	-	[۳] [۱]
<i>Hela cervical</i>	GO	۰,۴	≈ ۴۱	۱۰	۰,۶۲۵ (< ۱ min)	Very strong inhibition of tumor cells (significantl	<i>Tail vein injected</i>	Effective tumor PTT with only one	[۳] [۲]

						y different from ۲۰ μg/mL)		irradiation	
<i>HeLa cervical</i>	rGO	-	۶۵	۷	4.3×10^6 (۸,۲ years)	Significant elimination of cancer cells	-	-	[۳]
<i>HeLa cervical</i>	rGO	۴,۰	۵۲	۵	۲,۶۴ (۱,۴ days)	Significant differences in cancer cell death (reduction of about ۱۵%)	-	-	[۴]
<i>HeLa cervical</i>	GO	۵,۰	۴۴	۳	۲	Significant decrease in cell viability	-	-	[۵]
<i>HeLa cervical</i>	rGO	۰,۶	≈ ۵۵	۱۰	1.1×10^4 (۷,۶ days)	Significant differences in cancer cell death at the highest concentration. Death of cells > ۵۰%.	-	-	[۶]

۵- مدل های شبیه سازی و تجربی

از آنجا که اندازه گیری های حرارتی گرافن به دلیل ضخامت اتمی آن چالش برانگیز است، مدل سازی و شبیه سازی نقش کلیدی در توسعه درک ویژگی های گرافن ایفا کرده اند. روش های موجود برای مدل سازی انتقال حرارت در گرافن و نوارهای نانویی گرافنی (GNRS) شامل تکنیک های اتمی مانند دینامیک مولکولی (MD)، توابع گرین ناتعادلی (NEGF)، و شبیه سازی های معادله حمل و نقل بولتزمن هستند. در سال های اخیر پژوهش هایی که در زمینه های پیرتری با گرافن صورت گرفته است مدل های جریبی و شبیه سازی مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. در ادامه این بخش به بررسی این روش ها می پردازیم تا با انواع آن ها آشنا شوید [۳۷].

۱- دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics - MD)

دینامیک مولکولی (MD) یک تکنیک شبیه سازی رایانه ای است که برای مطالعه رفتار و ویژگی های سیستم های مولکولی در سطح اتمی استفاده می شود. این روش به طور گسترده ای برای مدل سازی انتقال حرارت در مواد نانویی مانند گرافن به کار می رود. در مدل فیزیکی سیستم جفت اصطکاک لغزنده- بستر چرخشی نشان داده شده در شکل ۱، یک لغزنده ورقه ای گرافن حلقوی بر روی یک بستر گرافن مستطیلی با فاصله تعادل ۰.۳۴ نانومتر قرار داده شده است. این مدل حلقوی دارای لبه های داخلی و خارجی است که توانایی آن را در مقاومت در برابر تغییر شکل خارج از صفحه در طول چرخش افزایش می دهد و امکان کنترل بهتر چرخش را در مقایسه با مدل دایره ای فراهم می کند. برای شبیه سازی اثر نگهدارنده روی بستر گرافن، از یک فنر با سفتی ۲.۷ nN/nm برای اعمال نیروی بازگرداننده در جهت خارج از صفحه به اتم های کربن زیرلایه گرافن استفاده می شود. [۱۳، ۴۲، ۴۳] زیرلایه گرافن مستطیلی دارای ابعاد ۱۰ نانومتر در طول و عرض است و حاوی ۳۹۳۶ اتم کربن است. با محدود کردن تحرک اتمی ۳۸۴ اتم کربن در مجموع، یک منطقه وسیع ۲ اینچ در هر چهار طرف بستر گرافن حفظ و ثابت می شود. نوار لغزنده گرافن حلقوی با ۱۴۲۷ اتم شعاع داخلی و خارجی به ترتیب ۲ و ۳ نانومتر دارد. ناحیه ای با عرض ۲ Å در لبه های داخلی و خارجی گرافن حلقوی ثابت است. اصطکاک بین لایه ای با استفاده از روش همدم ثابت محاسبه می شود که انرژی حرارتی را در فرآیند شبیه سازی ثبت می کند. اثر لبه بر اصطکاک در مقیاس نانو عمدتاً زمانی اتفاق می افتد که پوسته لغزش در امتداد جهت عادی لبه می لغزد. [۴۴] با استفاده از مدل جفت اصطکاک گرافن ارائه شده در این کار، تمام اتم های مرزی در طول چرخش در جهت مماسی لبه حرکت می کنند. بنابراین، اگرچه سطح لبه افزایش یافته است، اما اثر لبه در فرآیند اصطکاک قابل حذف است. در طول فرآیند چرخش،

عدم تطابق شبکه کریستالی رابط تماس به طور مداوم به روز می شود و اتم ها در ناحیه تماس به طور یکنواخت تحت فشار قرار می گیرند تا به طور موثر از تأثیر اثرات قیاس پذیری و اثرات لبه جلوگیری شود [۳۸].

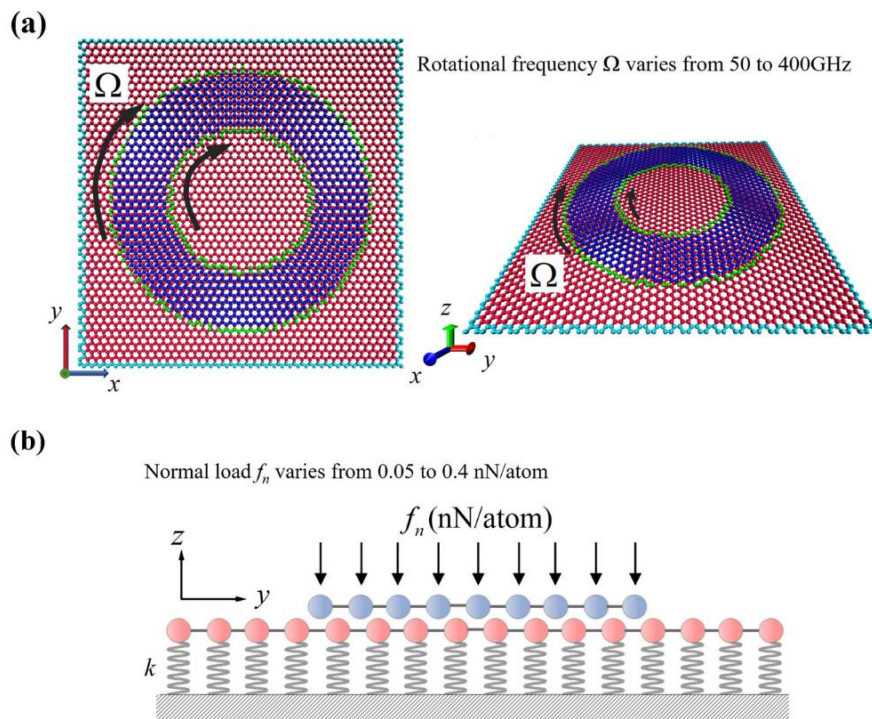


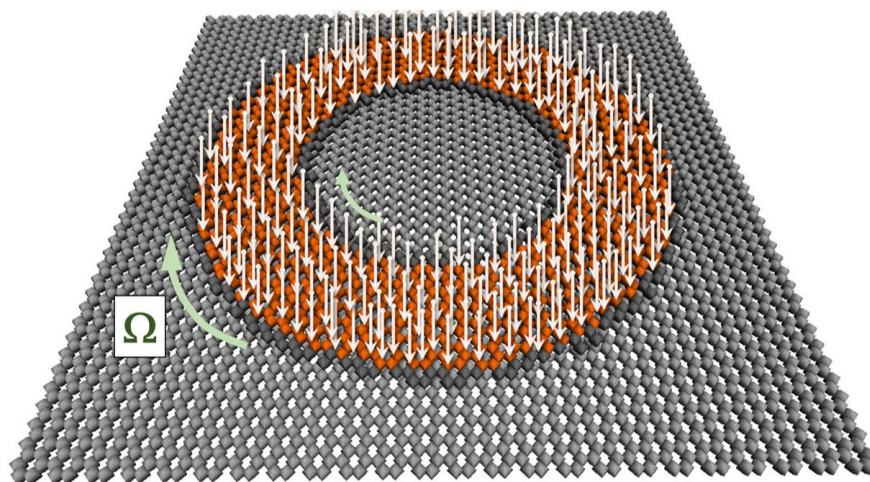
Figure : Schematic of the friction pair model: (a) Physical model of rotational slider-substrate friction pair system. The substrate has dimensions of 10 nm in both length and width and the upper layers of graphene have an inner ring radius of 2 nm and an outer ring radius of 3.7 nm . (b) Each of the substrate graphene atoms is linked to a linear spring in the z -direction. The normal load f_n varying from 0.05 to 0.4 nN/atom is applied on each of the annular graphene flake atoms [39].

الف) اصول دینامیک مولکولی

در MD، حرکت هر اتم در سیستم با حل معادلات نیوتنی حرکت شبیه سازی می شود. نیروهای بین اتمی که حرکت اتمها را تعیین می کنند، از پتانسیل های اتمی به دست می آیند. این شبیه سازی ها به طور معمول در مقیاس زمانی نانوثانیه و مقیاس طولی نانومتر انجام می شوند [۴۰].

(ب) انتقال حرارت در گرافن

در مطالعه انتقال حرارت، دینامیک مولکولی می تواند برای محاسبه هدایت حرارتی گرافن استفاده شود. این شبیه سازی ها به محققان اجازه می دهند تا اثرات مختلف مانند تغییر دما، کرنش مکانیکی، نقص های ساختاری، و مرزهای نانویی را بر هدایت حرارتی بررسی کنند.



Rotational frequency Ω is 150 GHz

Figure : schematic of annular graphene subjected to normal load: each atom of the annular graphene in the orange region is subjected to normal load f_n , where the rotational frequency is 150 GHz [41].

(ج) مزایا و محدودیت ها

- مزایا: امکان مطالعه دقیق رفتار اتمی و پیش بینی ویژگی های انتقال حرارت بر اساس ساختار اتمی.

- محدودیت‌ها: زمان محاسباتی بالا و محدودیت‌های مقیاس زمانی و مکانی.

۲- توابع گرین ناتعادلی (Non-Equilibrium Green's Function - NEGF)

روش توابع گرین ناتعادلی (NEGF) یک رویکرد تئوریک برای مطالعه انتقال الکترون و حرارت در سیستم‌های نانومقیاس است. این روش به ویژه در مدل سازی انتقال حرارت فونونی در گرافن و نوارهای نانویی گرافنی استفاده می‌شود [۴۲].

الف) اصول NEGF

NEGF مبتنی بر مکانیک کوانتومی است و از توابع گرین برای توصیف رفتار ناتعادلی سیستم استفاده می‌کند. این روش می‌تواند جریان حرارت و انتقال انرژی را در شرایط ناتعادلی بررسی کند، به ویژه در سیستم‌هایی که در آنها همبستگی‌های الکترونی و فونونی مهم هستند [۴۲].

ب) انتقال حرارت فونونی

در گرافن، NEGF برای مدل سازی انتقال حرارت ناشی از فونون‌ها (ارتعاشات شبکه‌ای) به کار می‌رود. این مدل می‌تواند اثرات کوانتومی و همبستگی‌های پیچیده بین فونون‌ها را در نظر بگیرد، که برای پیش‌بینی دقیق‌تر هدایت حرارتی گرافن ضروری است.

ج) مزایا و محدودیت‌ها

- مزایا: دقت بالای کوانتومی و توانایی مدل سازی سیستم‌های پیچیده.
- محدودیت‌ها: پیچیدگی محاسباتی و نیاز به منابع محاسباتی زیاد.

۳- معادله حمل و نقل بولتزمن (Boltzmann Transport Equation - BTE)

معادله حمل و نقل بولتزمن (BTE) یک مدل ریاضی است که برای توصیف رفتار آماری سیستم‌های ذرات در حال حرکت به کار می‌رود. این روش به طور گسترده‌ای برای مدل سازی انتقال حرارت فونونی در مواد نانوساختاری مانند گرافن استفاده می‌شود. [۴۳]

الف) اصول BTE

BTE حرکت فونون‌ها (ذرات شبه ذرات که مسئول انتقال حرارت هستند) را در یک ماده توصیف می‌کند. این معادله بر اساس اصول آماری کلاسیک و مکانیک نیوتنی بنا شده است و شامل عواملی مانند پراکندگی فونون‌ها، توزیع انرژی و فرایندهای تعادل حرارتی است.

ب) انتقال حرارت در گرافن

در گرافن، BTE می‌تواند برای پیش‌بینی هدایت حرارتی و بررسی اثرات مختلف مانند اندازه نانو، نقص‌های ساختاری، و تغییرات دما استفاده شود. این روش به ویژه برای بررسی سیستم‌های با مقیاس میکرو و نانو مفید است.

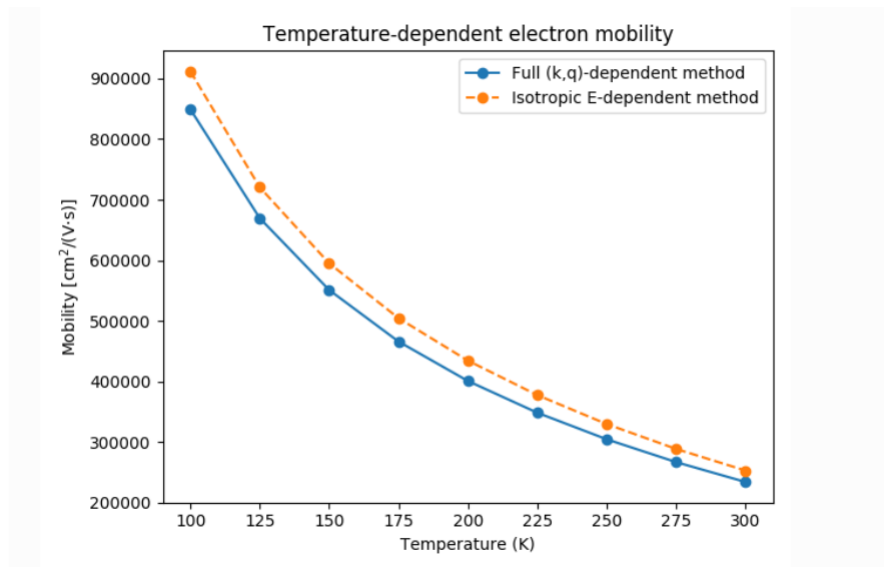


Figure: Temperature dependence of the mobility [۴۴]

ج) مزایا و محدودیت‌ها

- مزایا: امکان مدلسازی سیستم‌های بزرگتر نسبت به روش‌های کوانتومی و توانایی بررسی اثرات آماری.

- محدودیت‌ها: دقت کمتر در مقایسه با روش‌های کوانتومی و نیاز به تقریب‌های مختلف.

۶- چالش‌ها و راه‌حل‌ها

روش‌های هایپرترمی با استفاده از گرافن به عنوان یکی از نوین‌ترین و مؤثرترین رویکردها در درمان سرطان و سایر بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، این روش‌ها با چالش‌های متعددی روبه‌رو هستند که برای بهبود کارایی و ایمنی آنها، باید بررسی و برطرف شوند. در ادامه، چالش‌ها، راه‌حل‌ها، و چشم‌اندازهای آینده در زمینه تغییرات دما در روش‌های هایپرترمی با استفاده از گرافن به تفصیل مورد بررسی قرار می‌گیرند [۴۵]:

یکی از چالش‌های اصلی در هایپرترمی با گرافن، کنترل دقیق دمای تولید شده است. گرافن به دلیل هدایت حرارتی بالا می‌تواند به سرعت دما را افزایش دهد، اما کنترل این افزایش دما برای جلوگیری از آسیب به بافت‌های سالم ضروری است. راه‌حل‌هایی مانند استفاده از پوشش‌های هوشمند که تغییرات دما را به صورت خودکار تنظیم می‌کنند، توسعه سامانه‌های تحویل هدفمند که نانوذرات گرافنی را به صورت دقیق در محل تومور هدف‌گذاری می‌کنند، و ترکیب گرافن با نانومواد دیگر مانند نانوذرات طلا برای افزایش کنترل پذیری دما پیشنهاد شده‌اند.

دیگر چالش مهم، یکنواختی توزیع حرارت در بافت هدف است. نانوذرات گرافن ممکن است به طور یکنواخت در تومور توزیع نشوند، که می‌تواند منجر به گرم شدن ناهماهنگ و کاهش کارایی درمان شود. برای حل این مشکل، می‌توان از سامانه‌های هدایت مغناطیسی برای کنترل توزیع نانوذرات، بهینه‌سازی طراحی نانوذرات برای بهبود نفوذپذیری و توزیع آنها در بافت‌های توموری، و ترکیب گرافن با دیگر نانوذرات که توزیع یکنواخت‌تری دارند، استفاده کرد [۴۶].

سازگاری زیستی و سمیت نانوذرات گرافنی نیز یکی از چالش‌های اساسی در کاربردهای پزشکی است. گرافن ممکن است در برخی موارد باعث تحریک سیستم ایمنی یا ایجاد التهاب شود. توسعه نانوذرات گرافنی با اصلاحات شیمیایی برای افزایش سازگاری زیستی، انجام آزمایش‌های گسترده پیش‌بالینی و بالینی برای ارزیابی ایمنی طولانی‌مدت، و استفاده از پوشش‌های زیست‌سازگار بر روی نانوذرات گرافنی از راه‌حل‌های پیشنهادی برای این مشکل هستند [۴۷].

پایش دقیق دما در زمان واقعی در محل تومور نیز یک چالش مهم است. بدون پایش دقیق، ممکن است دما به سطحی برسد که به بافت‌های سالم آسیب برساند. توسعه سامانه‌های تصویربرداری حرارتی با دقت بالا، استفاده از حسگرهای زیستی

تعبیه شده در نانوذرات گرافنی که به طور همزمان دما و واکنش های زیستی را رصد می کنند، و ترکیب تکنیک های تصویربرداری مانند MRI با شبیه سازی های حرارتی برای پیش بینی تغییرات دما می تواند این چالش را برطرف کند [۴۸].

در آینده، استفاده از هوش مصنوعی و یادگیری ماشین می تواند نقش بزرگی در بهبود روش های هایپرترمی با گرافن ایفا کند. این تکنولوژی ها می توانند برای تحلیل داده های دما، پیش بینی نتایج درمانی، و تنظیم پارامترهای شیمیایی به کار روند. هوش مصنوعی می تواند به پیش بینی دقیق نتایج درمانی، بهینه سازی توزیع نانوذرات در تومور و تنظیم خودکار و بلادرنگ دما در طول درمان کمک کند.

توسعه نانوذرات گرافنی چندکاره که قادر به ترکیب ویژگی های درمانی، تشخیصی، و پایش همزمان هستند، می تواند به بهبود اثربخشی هایپرترمی کمک کند. این نانوذرات می توانند ویژگی های تشخیصی مانند تصویربرداری را با قابلیت های درمانی ترکیب کنند و به این ترتیب بهبود نتایج درمانی و کاهش عوارض جانبی را ممکن سازند.

تحقیقات در زمینه توسعه انواع جدیدی از مواد گرافنی، مانند گرافن دوپ شده یا نانوروبان های گرافنی، می تواند به بهبود کنترل و کارایی درمان های هایپرترمی کمک کند. این مواد جدید می توانند هدایت حرارتی بهتری داشته باشند، سازگاری زیستی بیشتری ارائه دهند و ویژگی های مکانیکی و شیمیایی بهتری داشته باشند [۴۹].

همچنین، یکپارچه سازی هایپرترمی با گرافن با دیگر تکنولوژی های نانوپزشکی، مانند تحویل هدفمند دارو یا تصویربرداری مولکولی، می تواند به درمان های ترکیبی و چندوجهی منجر شود که نتایج درمانی بهتری داشته و عوارض جانبی کمتری ایجاد کنند [۵۰].

۷- نتیجه گیری

هایپرترمی با استفاده از گرافن یک زمینه تحقیقاتی پیشرفته و پویا است که با وجود چالش های موجود، پتانسیل بالایی برای بهبود روش های درمانی در آینده دارد. با توجه به پیشرفت های سریع در زمینه مواد نانو و تکنولوژی های محاسباتی، انتظار می رود که این روش ها در آینده به یکی از ابزارهای اصلی درمانی تبدیل شوند. توسعه نانوذرات گرافنی چندکاره، بهره گیری از هوش مصنوعی، و یکپارچه سازی این روش ها با دیگر تکنولوژی های نانوپزشکی، افق های جدیدی را در درمان سرطان و سایر بیماری ها باز خواهد کرد. براساس مطالعات گسترده انجام شده در زمینه استفاده از گرافن در هایپرترمی،

این ماده به دلیل ویژگی های منحصر به فرد خود، از جمله هدایت حرارتی بالا، توانایی جذب امواج مادون قرمز و سازگاری با روش های مختلف درمانی، پتانسیل قابل توجهی برای بهبود روش های هایپرترمی در درمان سرطان دارد. با این حال، چالش هایی نظیر کنترل دقیق دما، یکنواختی توزیع حرارت، سازگاری زیستی و سمیت نانوذرات گرافنی، و پایش دمای دقیق در زمان واقعی، هنوز باید مورد توجه قرار گیرند تا ایمنی و کارایی این روش ها بهبود یابد.

پیشرفت های اخیر در زمینه هوش مصنوعی، توسعه نانوذرات چندکاره، و استفاده از مواد گرافنی جدید، نویدبخش راه حل های مؤثر برای این چالش ها هستند. بهره گیری از یادگیری ماشین برای تنظیم بلادرنگ دما و بهینه سازی توزیع نانوذرات، توسعه نانوذرات با ویژگی های چندوجهی و ترکیب روش های درمانی، و همچنین اصلاحات شیمیایی در ساختار گرافن برای بهبود سازگاری زیستی، می تواند به توسعه تکنولوژی های درمانی پیشرفته منجر شود.

به طور کلی، با توجه به پتانسیل بالای گرافن و پیشرفت های مداوم در این حوزه، انتظار می رود که این ماده در آینده ای نزدیک نقش کلیدی در بهبود روش های هایپرترمی ایفا کند و به عنوان یکی از ابزارهای اصلی در درمان های ترکیبی و چندوجهی به کار رود. پژوهش های آینده باید به طور ویژه بر رفع چالش های موجود تمرکز کنند و از تکنولوژی های نوین برای ارتقاء ایمنی و اثربخشی این روش ها بهره گیرند.

۹- منابع

- [۱] raham M.W., Shi S.-F., Ralph D.C., Park J., McEuen P.L. Photocurrent measurements of supercollision cooling in graphene. *Nat. Phys.* ۲۰۱۲;۹:۱۰۳. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nphys۲۴۹۳. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۲] Xia F., Mueller T., Golizadeh-Mojarad R., Freitag M., Lin Y.-m., Tsang J., Perebeinos V., Avouris P. Photocurrent imaging and efficient photon detection in a graphene transistor. *Nano Lett.* ۲۰۰۹;۹:۱۰۳۹-۱۰۴۴. doi: ۱۰.۱۰۲۱/nl۸۰۳۳۸۱۲. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۳] Musca C., Antoszewski J., Dell J., Faraone L., Piotrowski J., Nowak Z. Multi-heterojunction large area hgcde long wavelength infrared photovoltaic detector for operation at near room temperatures. *J. Electron. Mater.* ۱۹۹۸;۲۷:۷۴۰-۷۴۶. doi: ۱۰.۱۰۰۷/s۱۱۶۶۴-۹۹۸-۰۰۴۶-y. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴] Kershaw S.V., Susha A.S., Rogach A.L. Narrow bandgap colloidal metal chalcogenide quantum dots: Synthetic methods, heterostructures, assemblies, electronic and infrared optical properties. *Chem. Soc. Rev.* ۲۰۱۳;۴۲:۳۰۳۳-۳۰۸۷. doi: ۱۰.۱۰۳۹/c۲cs۳۵۳۳۱h. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۵] Zhu Y., Murali S., Cai W., Li X., Suk J.W., Potts J.R., Ruoff R.S. Graphene and graphene oxide: Synthesis, properties, and applications. *Adv. Mater.* ۲۰۱۰;۲۲:۳۹۰۶-۳۹۲۴. doi: ۱۰.۱۰۰۲/adma.۲۰۱۰۱۰۶۸. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۶] Radisavljevic B., Radenovic A., Brivio J., Giacometti V., Kis A. Single-layer MoS₂ transistors. *Nat. Nanotechnol.* ۲۰۱۱;۶:۱۴۷. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nnano.۲۰۱۰.۲۷۹. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [۷] Ma W., Liu Y., Yan S., Miao T., Shi S., Xu Z., Zhang X., Gao C.J.N.R. Chemically doped macroscopic graphene fibers with significantly enhanced thermoelectric properties. *Nano Res.* ۲۰۱۸; ۱۱:۷۴۱-۷۵۰. doi: ۱۰.۱۰۰۷/s1۲۲۷۴-۰۱۷-۱۶۸۳-۳. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۸] Chan K.T., Neaton J.B., Cohen M.L. First-principles study of metal adatom adsorption on graphene. *Phys. Rev. B.* ۲۰۰۸; ۷۷:۲۳۰۴۳۰. doi: ۱۰.۱۱۰۳/PhysRevB.۷۷.۲۳۰۴۳۰. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۹] Massari S., Ruberti M. Rare earth elements as critical raw materials: Focus on international markets and future strategies. *Resour. Policy.* ۲۰۱۳; ۳۸:۳۶-۴۳. doi: ۱۰.۱۰۱۶/j.resourpol.۲۰۱۲.۰۷.۰۰۱. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۰] Song X., Zhang J., Yue M., Li E., Zeng H., Lu N., Zhou M., Zuo T. Technique for preparing ultrafine nanocrystalline bulk material of pure rare-earth metals. *Adv. Mater.* ۲۰۰۶; ۱۸:۱۲۱۰-۱۲۱۵. doi: ۱۰.۱۰۰۲/adma.۲۰۰۵.۲۶۱۹. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۱] Harman T.C., Taylor P.J., Walsh M.P., LaForge B.E. Quantum dot superlattice thermoelectric materials and devices. *Science.* ۲۰۰۲; ۲۹۷:۲۲۲۹-۲۲۳۲. doi: ۱۰.۱۱۲۶/science.۱۰۷۲۸۸۶. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۲] Medintz I.L., Uyeda H.T., Goldman E.R., Mattoussi H. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat. Mater.* ۲۰۰۵; ۴:۴۳۵. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۳] Chen S., Wu Q., Mishra C., Kang J., Zhang H., Cho K., Cai W., Balandin A.A., Ruoff R.S. Thermal conductivity of isotopically modified graphene. *Nat. Mater.* ۲۰۱۲; ۱۱:۲۰۳. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nmat۳۲۰۷. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۴] Shin S.-H., Ji S., Choi S., Pyo K.-H., Wan An B., Park J., Kim J., Kim J.-Y., Lee K.-S., Kwon S.-Y., et al. Integrated arrays of air-dielectric graphene transistors as transparent active-matrix pressure sensors for wide pressure ranges. *Nat. Commun.* ۲۰۱۷; ۸:۱۴۹۵۰. doi: ۱۰.۱۰۳۸/ncomms۱۴۹۵۰. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۵] Balandin A.A. Thermal properties of graphene and nanostructured carbon materials. *Nat. Mater.* ۲۰۱۱; ۱۰:۵۶۹. doi: ۱۰.۱۰۳۸/nmat۳۰۶۴. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۶] Balandin A.A., Ghosh S., Bao W., Calizo I., Teweldebrhan D., Miao F., Lau C.N. Superior thermal conductivity of single-layer graphene. *Nano Lett.* ۲۰۰۸; ۸:۹۰۲-۹۰۷. doi: ۱۰.۱۰۲۱/nl۰۷۳۱۸۷۲. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۷] Seol J.H., Jo I., Moore A.L., Lindsay L., Aitken Z.H., Pettes M.T., Li X., Yao Z., Huang R., Broido D., et al. Two-dimensional phonon transport in supported graphene. *Science.* ۲۰۱۰; ۳۲۸:۲۱۳-۲۱۶. doi: ۱۰.۱۱۲۶/science.۱۱۸۴۰۱۴. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۸] Ho D.H., Sun Q., Kim S.Y., Han J.T., Kim D.H., Cho J.H. Stretchable and multimodal all graphene electronic skin. *Adv. Mater.* ۲۰۱۶; ۲۸:۲۶۰۱-۲۶۰۸. doi: ۱۰.۱۰۰۲/adma.۲۰۱۵.۰۷۳۹. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۱۹] Trung T.Q., Ramasundaram S., Hwang B.-U., Lee N.-E. An all-elastomeric transparent and stretchable temperature sensor for body-attachable wearable electronics. *Adv. Mater.* ۲۰۱۶; ۲۸:۵۰۲-۵۰۹. doi: ۱۰.۱۰۰۲/adma.۲۰۱۵.۰۴۴۱. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۲۰] Cao Y., Dong H., Yang Z., Zhong X., Chen Y., Dai W., Zhang X. Aptamer-conjugated graphene quantum dots/porphyrin derivative theranostic agent for intracellular cancer-related microRNA detection and fluorescence-guided photothermal/photodynamic synergetic therapy. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* ۲۰۱۷; ۹:۱۵۹-۱۶۶. doi: ۱۰.۱۰۲۱/acsami.۱۶۱۳۱۵۰. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۲۱] Seo H., Yun H.D., Kwon S.-Y., Bang I.C. Hybrid graphene and single-walled carbon nanotube films for enhanced phase-change heat transfer. *Nano Lett.* ۲۰۱۶; ۱۶:۹۳۲-۹۳۸. doi: ۱۰.۱۰۲۱/acs.nanolett.۵b۰۳۸۳۲. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [۲۲] Wang Y, Zhang H, Xie J, Liu Y, Wang S, Zhao Q. Three dimensional meso- porous carbon nanospheres as carriers for chemo-photothermal therapy compared with two dimensional graphene oxide nanosheets. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp* [Internet]. ۲۰۲۰;۵۹۰(January):۱۲۴۴-۹۸. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124498>.
- [۲۳] Mauro N, Scialabba C, Agnello S, Cavallaro G, Giammona G. Folic acid- functionalized graphene oxide nanosheets via plasma etching as a platform to combine NIR anticancer phototherapy and targeted drug delivery. *Mater Sci Eng C* [Internet]. ۲۰۲۰;۱۰۷(July ۲۰۱۹):۱۱۰۲۰۱. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110201>.
- [۲۴] Zhang W, Guo Z, Huang D, Liu Z, Guo X, Zhong H. Synergistic effect of chemo-photothermal therapy using PEGylated graphene oxide. *Biomaterials* [Internet]. ۲۰۱۱;۳۲(۳۳):۸۵۵۵-۶۱. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.071>.
- [۲۵] Jun SW, Manivasagan P, Kwon J, Nguyen VT, Mondal S, Ly CD et al. Folic acid-conjugated chitosan-functionalized graphene oxide for highly efficient photoacoustic imaging-guided tumor-targeted photothermal therapy. *Int J Biol Macromol* [Internet]. ۲۰۲۰;۱۵۵:۹۶۱-۷۱. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.055>.
- [۲۶] Mun SG, Choi HW, Lee JM, Lim JH, Ha JH, Kang MJ et al. rGO nanomaterial-mediated cancer targeting and photothermal therapy in a microfluidic co-culture platform. *Nano Converge* [Internet]. ۲۰۲۰;۷(۱). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40580-020-222-3>.
- [۲۷] Zhang Y, Li B, an, Li Z yuan, xia, Yu N, ying H, Zhang Y. Synthesis and characterization of Tamoxifen citrate modified reduced graphene oxide nano sheets for breast cancer therapy. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. ۲۰۱۸;۱۸۰(December ۲۰۱۷):۶۸-۷۱. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.12.017>.
- [۲۸] Li C, Chen X, Zhang Z, Jiang G. Synthesis of Neogambogic Acid Mediated Reduced Graphene Oxide Nanosheets as Photothermal Radiotherapy Agents and Effect on Breast Cancer Cells. *J Clust Sci* [Internet]. ۲۰۲۰;۳۱(۵):۱۰۹۷-۱۰۲. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10876-019-01717-2>.
- [۲۹] Chang G, Wang Y, Gong B, Xiao Y, Chen Y, Wang S, et al. Reduced graphene oxide/amaranth extract/AuNPs composite hydrogel on tumor cells as integrated platform for localized and multiple synergistic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. ۲۰۱۵;۷(۲۱):۱۱۲۴۶-۵۶. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.5b03907>.
- [۳۰] Chang X, Zhang M, Wang C, Zhang J, Wu H, Yang S. Graphene oxide / BaHoF₆ / PEG nanocomposite for dual-modal imaging and heat shock protein inhibitor-sensitized tumor photothermal therapy. *Carbon N Y* [Internet]. ۲۰۲۰;۱۵۸:۳۷۲-۸۵. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.10.105>.
- [۳۱] Ma Y, Yan F, Liu L, Wei WJ, Zhao Z, Sun J. The enhanced photo-thermal therapy of Surface improved photoactive cadmium sulfide (CdS) quantum dots entrenched graphene oxide nanoflakes in tumor treatment. *J Photo- chem Photobiol B Biol* [Internet]. ۲۰۱۹;۱۹۲(۲۶):۳۴-۹. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.12.014>.
- [۳۲] Kang S, Hong YL, Ku BC, Lee S, Ryu S, Min DH, et al. Synthesis of biologically- active reduced graphene oxide by using fucoidan as a multifunctional agent for combination cancer therapy. *Nanotechnology*. ۲۰۱۸;۲۹:۴۷. Available from: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aadfa0>.
- [۳۳] Lim JH, Kim DE, Kim EJ, Ahrberg CD, Chung BG. Functional graphene oxide-based nanosheets for Photothermal Therapy. *Macromol Res*. ۲۰۱۸;۲۶(۶):۵۵۷- ۶۵. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13223-018-۰۶۰۶-۳>.

- [۳۴] Maddinedi SB, Sonamuthu J, SuzuK Yildiz S, Han G, Cai Y, Gao J et al. Silk sericin induced fabrication of reduced graphene oxide and its in-vitro cytotoxicity, photothermal evaluation. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. ۲۰۱۸;۱۸۶(July):۱۸۹-۹۶. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.07.020>.
- [۳۵] ymczak H, Gołab A, Mendrala K, Plicner D, Darocha T, Podsiadło P, Hudziak D, Gocoł R, Kosiński S. Core Temperature Measurement-Principles of Correct Measurement, Problems, and Complications. *Int J Environ Res Public Health*. ۲۰۲۱ Oct ۱۰;۱۸(۲۰) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- [۳۶] Tabarean I, Morrison B, Marcondes MC, Bartfai T, Conti B. Hypothalamic and dietary control of temperature-mediated longevity. *Ageing Res Rev*. ۲۰۱۰ Jan;۹(۱):۴۱-۵۰. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
- [۳۷] Lell B, Brandts CH, Graninger W, Kreamsner PG. The circadian rhythm of body temperature is preserved during malarial fever. *Wien Klin Wochenschr*. ۲۰۰۰ Dec ۰۷;۱۱۲(۲۳):۱۰۱۴-۵. [[PubMed](#)]
- [۳۸] Balli S, Shumway KR, Sharan S. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Sep ۴, ۲۰۲۳. Physiology, Fever. [[PubMed](#)]
- [۳۹] Mühl H, Pfeilschifter J. Anti-inflammatory properties of pro-inflammatory interferon-gamma. *Int Immunopharmacol*. ۲۰۰۳ Sep;۳(۹):۱۲۴۷-۵۵. [[PubMed](#)]
- [۴۰] Davis MD, Genebriera J, Sandroni P, Fealey RD. Thermoregulatory sweat testing in patients with erythromelalgia. *Arch Dermatol*. ۲۰۰۶ Dec;۱۴۲(۱۲):۱۵۸۳-۸. [[PubMed](#)]
- [۴۱] D. A. Abanin, P. A. Lee, L. S. Levitov, "Spin-filtered edge states and quantum-Hall effect in Graphene", *Phys. Rev. Lett*. ۹۶, ۱۷۶۸۰۳ (۲۰۰۶).
- [۴۲] Hand JW. Modelling the interaction of electromagnetic fields (۱۰ MHz-۱۰ GHz) with the human body: methods and applications. *Phys Med Biol*. ۲۰۰۸ Aug ۲۱;۵۳(۱۶):۲۴۳-۸۶. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۳] Deuffhard P, Schiela A, Weiser M. Mathematical cancer therapy planning in deep regional hyperthermia. *Acta Numerica*. ۲۰۱۲;۲۱:۳۰۷-۷۸. [[Google Scholar](#)]
- [۴۴] de Bruijne M, Samaras T, Chavannes N, van Rhoon GC. Quantitative validation of the ۳D SAR profile of hyperthermia applicators using the gamma method. *Phys Med Biol*. ۲۰۰۷ Jun ۷;۵۲(۱۱):۳۰۷۵-۸۸. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۵] Raskmark P, Larsen T, Hornsleth SN. Multi-applicator hyperthermia system description using scattering parameters. *Int J Hyperthermia*. ۱۹۹۴;۱۰(۱):۱۴۳-۵۱. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۶] Trefna HD, Togni P, Shiee R, Vrba J, Persson M. Design of a wideband multi-channel system for time reversal hyperthermia. *Int J Hyperthermia*. ۲۰۱۲;۲۸(۲):۱۷۵-۸۳. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۷] Canters RA, Franckena M, Paulides MM, Van Rhoon GC. Patient positioning in deep hyperthermia: influences of inaccuracies, signal correction possibilities and optimization potential. *Phys Med Biol*. ۲۰۰۹;۵۴(۱۲):۳۹۲۳-۳۶. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۸] de Bruijne M, Samaras T, Bakker JF, van Rhoon GC. Effects of waterbolus size, shape and configuration on the SAR distribution pattern of the Lucite cone applicator. *Int J Hyperthermia*. ۲۰۰۶;۲۲(۱):۱۵-۲۸. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۴۹] Correia D, Kok HP, de Greef M, Bel A, van Wieringen N, Crezee J. Body conformal antennas for superficial hyperthermia: the impact of bending contact flexible microstrip applicators on their electromagnetic behavior. *IEEE Trans Biomed Eng*. ۲۰۰۹;۵۶(۱۲):۲۹۱۷-۲۶. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [۵۰] Wust P, Seebass M, Nadobny J, Deuffhard P, Monich G, Felix R. Simulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermia. ۱۹۹۶. *Int J Hyperthermia*. ۲۰۰۹;۲۵(۷):۵۱۷-۲۸. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

