

تولید و کاربرد نانوذرات اکسید آهن با پوشش یددار برای تصویربرداری پزشکی دوگانه CT-MRI

رضا احمدی* و محمدحسین شاعری

دانشکده فنی و مهندسی، گروه مواد و سرامیک، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی قزوین

تاریخ ثبت اولیه: ۱۳۹۶/۰۲/۱۰، تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۱۳۹۶/۰۴/۲۶، تاریخ پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۰۵/۱۱

چکیده

در پژوهش حاضر نانوذرات شامل فازهای Fe_3O_4 و $Fe(OH)_3$ به روش هم‌رسوبی تولید شدند. اثر تغییر pH محیط بر اندازه، ساختار و خواص مغناطیسی نانوذرات توسط تکنیک‌های TEM، XRD، VSM مطالعه شد. نتایج این پژوهش نشان داد که نانوذرات بدست آمده در pH=11.5 برای مطالعات MRI مناسب هستند. ذرات بدست آمده توسط محلول Iohexol به عنوان سورفکتانت، در محیط آبی پراکنده و پایدار شدند. سوسپانسیون بدست آمده به صورت وریدی به موش آزمایشگاهی تزریق شد و تصویربرداری MRI و CT Scan انجام گرفت. نتایج MRI و CT Scan نشان داد که سوسپانسیون حاصل می‌تواند به عنوان یک ماده حاجب بالقوه برای تصویربرداری دوگانه CT-MRI استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات مگنتیت، سورفکتانت، Iohexol، MRI، CT Scan.

۱- مقدمه

انتقالی مانند Gd_2O_3 ، Mn_3O_4 ، Fe_3O_4 ، Fe_2O_3 در تصویربرداری مغناطیسی موضوع پژوهش‌های فراوانی بوده است [۵-۷]. استفاده از مواد حاجب (Contrast Agents) بر پایه نانوذرات پیش گفته منجر به افزایش کیفیت تصاویر MRI و امکان تشخیص سریع‌تر و دقیق‌تر نارسایی در بافت‌های مختلف در مراحل ابتدایی بیماری می‌گردد. تعداد بالای الکترون‌های جفت نشده و نیز زمان استراحت اسپین الکترونی کوتاه آهن، منگنز و گادولونیم باعث تغییر شدید

اخیرا استفاده از نانوذرات مغناطیسی در کاربردهای صنعتی و پزشکی مختلف مانند تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI: Magnetic Resonance Imaging)، ضبط مغناطیسی، دارورسانی و درمان سرطان از طریق هایپرترمیای مغناطیسی (Magnetic Hyperthermia) مورد توجه بوده است [۴-۱]. به ویژه استفاده از نانوذرات اکسیدی فلزات

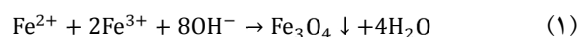
*عهده‌دار مکاتبات: رضا احمدی

نشانی: قزوین، دانشگاه بین‌المللی امام خمینی (ره)، دانشکده فنی و مهندسی، گروه مواد و سرامیک

تلفن: ۰۲۸-۳۳۹۰۱۱۴۳، دورنگار: ۰۲۸-۳۳۷۸۰۰۸۴، پست الکترونیکی: re.ahmadi@eng.ikiu.ac.ir

فراهم می‌آورد. متداول‌ترین مواد حاجب برای CT Scan محلول‌های بر پایه ید، باریم و طلا هستند. این عناصر به خاطر جذب بالای اشعه X منجر به افزایش سیگنال و بهبود کنتراست تصویر می‌شوند و بافت هدف به صورت روشن‌تر از بافت‌های مجاور در تصویر CT Scan دیده می‌شود. از مزایای روش تصویربرداری CT نسبت به MRI، ارزان و در دسترس بودن، زمان کمتر فرآیند تصویربرداری و وضوح تصویر بیشتر است ولی کنتراست تصویر در روش MRI بیشتر است، امکان تصویربرداری در جهات و مقاطع مختلف وجود دارد و اثرات زیان‌بار استفاده از پرتو X را ندارد [۱۰]. در سال‌های اخیر مطالعات متعددی برای تولید و بهبود خواص مواد حاجب CT انجام شده است [۱۱، ۱۲].

با توجه به مزایای هر یک از روش‌های تصویربرداری پزشکی MRI و CT Scan، در این پژوهش یک ماده حاجب برای تصویربرداری دوگانه CT-MRI طراحی و تولید شده است. استفاده از ماده حاجب دوگانه علاوه بر تسریع در روند تشخیص بیماری، نیاز به تزریق چندباره ماده حاجب را مرتفع کرده و رنج و ناراحتی بیمار را کاهش می‌دهد، همچنین ضایعات و نارسایی‌هایی که توسط یکی از دو روش تشخیصی MRI و CT Scan قابل تشخیص نیستند، توسط روش دیگر تشخیص داده می‌شوند. تولید ماده حاجب MRI بر پایه نانوذرات اکسید آهن با استفاده از پایدارکننده‌های مختلف مانند دکستران، پلی اتیلن گلیکول و ... در سال‌های اخیر موضوع پژوهش‌های متعددی بوده است [۱۳-۱۵]. یکی از روش‌های اصلی تولید نانوذرات اکسید آهن در این پژوهش‌ها، فرآیند هم‌رسوبی بر اساس واکنش ۱ است [۱۶]:



که معمولاً منبع کاتیون‌های فرو و فریک، نمک کلریدی یا سولفاتی آهن و منبع آمینو هیدروکسید، محلول سود یا آمونیاک است. در پژوهش حاضر نانوذرات اکسید آهن به

در زمان استراحت پروتون هسته هیدروژن می‌شود که بخش زیادی از مولکول‌های آب و چربی موجود در بافت‌های مختلف بدن را تشکیل می‌دهد. بنابراین کنتراست و کیفیت تصویر MRI در مناطق تجمع نانوذرات پیش گفته به ویژه در بافت‌هایی که آب و چربی زیادی دارند، افزایش می‌یابد [۸]. بسته به چگونگی تغییر زمان استراحت هسته پروتون هیدروژن، مواد حاجب به دو دسته مثبت و منفی تقسیم می‌شوند. مواد حاجب بر پایه گادولونیم و منگنز به طور عمده باعث افزایش سیگنال MR در مناطق تجمع نانوذرات شده و این مناطق به صورت روشن‌تر از بافت‌های مجاور در تصویر MRI دیده می‌شوند و به مواد حاجب مثبت معروفند. مواد حاجب بر پایه آهن با کاهش شدت سیگنال MR، باعث تیره شدن تصویر در محل تجمع نانوذرات اکسید آهن شده و به مواد حاجب منفی معروفند.

مواد حاجب MRI با توجه به اندازه هیدرودینامیک ذرات برای بافت‌های مختلف استفاده می‌شوند. مثلاً ذراتی با اندازه هیدرودینامیک ۲۰ تا ۴۰ nm بیشتر در غدد لنفاوی تجمع می‌کنند و برای تصویربرداری MRI از این مناطق مناسبند. ذرات با اندازه هیدرودینامیک حدود ۶۰ تا ۱۵۰ nm برای تصویربرداری از بافت کبد و حدود ۳۰۰ nm برای تصویربرداری از سیستم گوارشی استفاده می‌شوند [۹]. اندازه هسته مغناطیسی نانوذرات برای کاربرد به عنوان ماده حاجب MRI باید کمتر از حد سوپرپارامغناطیس باشد. ماده سوپرپارامغناطیس در غیاب میدان مغناطیسی مانند ماده پارامغناطیس عمل می‌کند و مغناطش پایدار ندارد، بنابراین نیروی جاذبه مغناطیسی بین نانوذرات سوپرپارامغناطیس وجود ندارد و خطر آگلومره شدن ذرات و لخته شدن خون در اثر نیروی جاذبه مغناطیسی به حداقل می‌رسد.

در مقایسه با روش MRI که برای تصویربرداری پزشکی از بافت‌های نرم مثل رباط‌ها و تاندون‌ها، غدد لنفاوی، کبد و تومورهای مغزی مناسب است، تصویربرداری سی‌تی (CT: Computerized Tomography) اطلاعات تصویری مناسب‌تری از بافت‌های سخت مانند استخوان‌ها و قفسه سینه

بدست آمده به صورت وریدی به موش آزمایشگاهی تزریق و تصویربرداری MRI و CT Scan انجام شد. نتایج بدست آمده نشان داد که استفاده از سورفکتانت یددار Iohexol به جای سورفکتانت‌های پایدارکننده متداول مانند دکستران و پلی اتیلن گلیکول امکان تصویربرداری دو گانه CT-MRI و بهره‌برداری از مزایای هر دو روش را فراهم می‌آورد.

۲- فعالیت‌های تجربی

۲-۱- مواد اولیه و تجهیزات

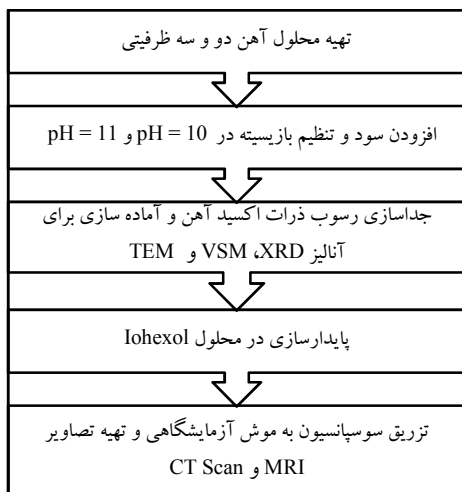
در پژوهش حاضر از $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ و $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ شرکت مرک آلمان به عنوان منبع آهن و از NaOH و HCl شرکت مرک برای تنظیم pH استفاده شد. از محلول Iohexol شرکت GE-Healthcare ایرلند برای پایدارسازی سوسپانسیون اکسید آهن استفاده شد.

برای بررسی ساختار کریستالوگرافی ذرات تولید شده از دستگاه XRD مدل Siemens D5000 با لامپ اشعه X مس ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) استفاده شد. تصاویر میکروسکوپی توسط دستگاه TEM مدل JEM-2010F با تفنگ الکترونی با ولتاژ شتاب‌دهنده ۲۰۰ کیلوولت تهیه شدند. آنالیز FT-IR به کمک اسپکترومتر مدل Nicolet Magna 500 صورت گرفت. خواص مغناطیسی ذرات توسط دستگاه VSM مدل Lakeshore 7470 اندازه‌گیری شد. اندازه هیدرودینامیک ذرات به روش DLS توسط دستگاه ساخت کمپانی Malvern مدل MAL1001767 تعیین شد. تصویربرداری MRI توسط دستگاه MRI حیوانی مدل Bruker 7T انجام شد.

۲-۲- روش تهیه نمونه‌ها

در این پژوهش ذرات اکسید آهن به روش هم‌رسوبی تهیه شدند. طبق واکنش ۱، کلرید آهن دو و سه ظرفیتی به عنوان منبع آهن با نسبت استکیومتری مناسب برای دستیابی به نسبت $\text{Fe}^{3+}:\text{Fe}^{2+}$ برابر ۲:۱ در آب مقطر حل شدند و محلول سود ۰/۴ M در دمای اتاق به صورت قطره‌قطره به محلول حاوی

روش هم‌رسوبی در شرایط مختلف آزمایشگاهی تولید و توسط عامل یددار Iohexol در آب پایدار شدند. سوسپانسیون ذرات اکسید آهن برای تزریق به موجود زنده باید از نظر شیمیایی و فیزیکی کاملاً پایدار باشد. در غیر این صورت ممکن است باعث لخته شدن خون و مرگ موجود زنده شود [۹]. بدلیل اندازه کوچک و سطح زیاد ذرات اکسید آهن، نیروهای جاذبه سطحی قوی باعث آگلومراسیون ذرات می‌شوند و برای پایدارسازی سوسپانسیون و جلوگیری از رسوب کردن ذرات از سورفکتانت‌های مناسب مانند دکستران و پلی اتیلن گلیکول استفاده می‌شود. توئ و همکارانش [۱۷] نانوذرات مگنتیت با پوشش پلی آکرلیک اسید به روش هم‌رسوبی تولید کردند. نتایج پژوهش این گروه بیانگر پایداری مناسب سوسپانسیون حاوی نانوذرات در $\text{pH} > 5$ بود. اندازه‌گیری‌های برون‌تنی (in vitro) نشان داد نانوذرات پیش گفته مناسب استفاده در کاربردهای MRI و هایپرترمیای مغناطیسی هستند. در پژوهشی دیگر [۱۸]، نانوذرات هسته-پوسته $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ به روش سل-ژل تولید و به عنوان ماده حاجب MRI استفاده شدند. نتایج آنالیز DLS نشان داد لایه SiO_2 به عنوان پوشش پایدارکننده مناسب باعث پایداری سوسپانسیون نانوذرات $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-SiO}_2$ می‌شود. در یک پژوهش دیگر، شو و همکارانش [۱۹] نانوذرات اکسید آهن با پوشش پلی اتیلن گلیکول و پلی اتیلن ایمین را به روش تجزیه حرارتی (Thermal Decomposition) تولید و به عنوان ماده حاجب MRI استفاده کردند. پایدارکننده پلی اتیلن گلیکول باعث پایداری مناسب نانوذرات در محیط آبی شد، اگر چه در حضور کاتیون Ca^{2+} آگلومراسیون ذرات مشاهده شد. در پژوهش حاضر برای اولین بار از سورفکتانت Iohexol به عنوان سورفکتانت استفاده شد که علاوه بر ایجاد پایداری مناسب، به عنوان ماده حاجب یددار تصویربرداری CT امکان تصویربرداری دو گانه CT-MRI را فراهم می‌آورد. ذرات تولید شده و سوسپانسیون پایدار شده ذرات اکسید آهن در محلول Iohexol به روش‌های XRD، TEM، FT-IR، VSM و DLS مشخصه‌یابی شدند. سوسپانسیون



شکل ۱: مراحل تهیه نمونه، مشخصه یابی و تهیه تصاویر CT Scan و MRI از موش آزمایشگاهی.

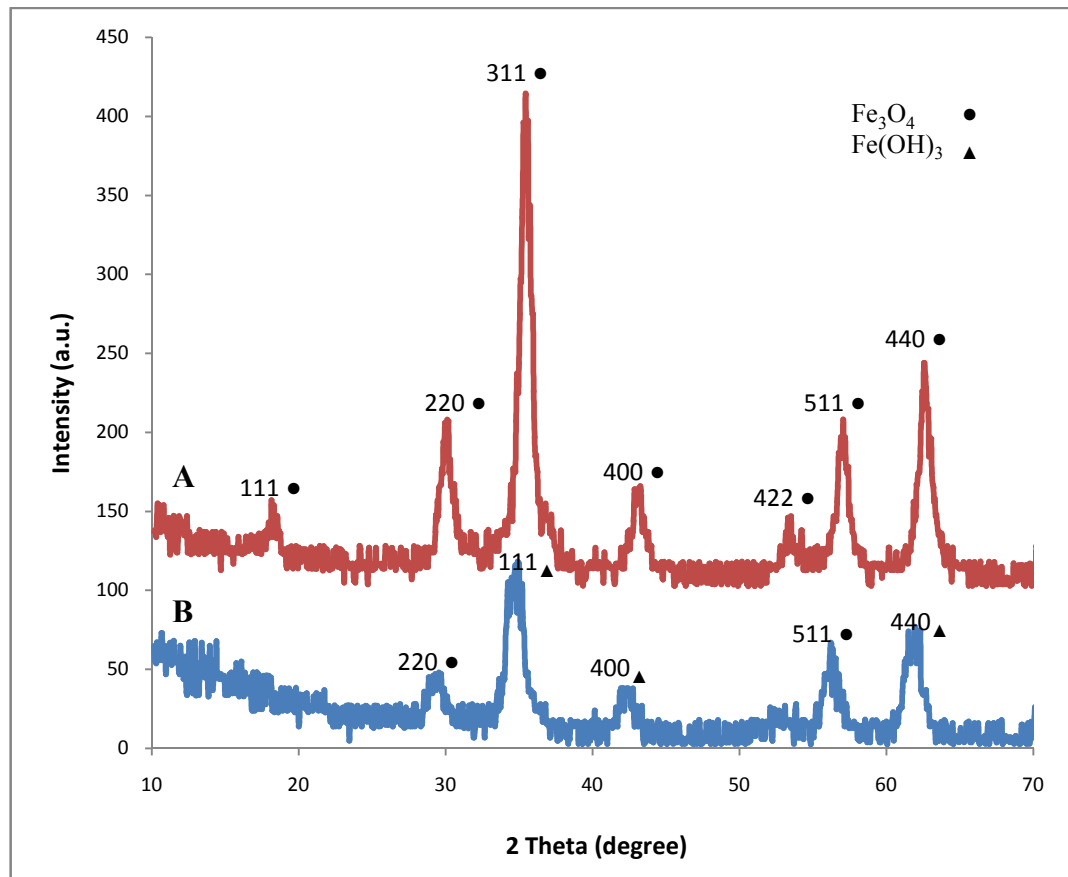
غلظت آنیون OH^- است. با توجه به خواص مغناطیسی ضعیف $\text{Fe}(\text{OH})_3$ انتظار می رود این نمونه برای کاربرد مورد نظر مناسب نباشد.

ساختار اسپینل معکوس اکسید آهن Fe_3O_4 به طور شماتیک در شکل ۳- الف نشان داده شده است. کاتیون های Fe^{2+} موقعیت های هشت وجهی (اکتاهدرال) را اشغال کرده اند، در حالی که نیمی از کاتیون های Fe^{3+} در موقعیت های هشت وجهی و نیمی دیگر در موقعیت های چهار وجهی (تتراهدرال) قرار گرفته اند. بنابراین همانطور که در شکل ۳- ب نشان داده شده است، به ازای هر سلول واحد Fe_3O_4 ، ممان مغناطیسی خالص ناشی از هشت کاتیون Fe^{2+} باقی می ماند. از آنجا که ممان مغناطیسی اسپینی ناشی از الکترون های جفت نشده هر کاتیون Fe^{2+} برابر با ۴ بور مگنتون (Bohr magneton) است، به ازای هر سلول واحد Fe_3O_4 ، میدان مغناطیسی برابر با ۳۲ بور مگنتون ناشی از اسپین جفت نشده ۳۲ الکترون لایه 3d کاتیون های Fe^{2+} ایجاد می شود [۲۰]. تعداد بالای الکترون های جفت نشده و نیز زمان استراحت اسپین الکترونی کوتاه کاتیون Fe^{2+} باعث تغییر شدید در زمان استراحت پروتون هسته هیدروژن می شود که بخش زیادی از مولکول های آب و چربی موجود در بافت های مختلف بدن را تشکیل می دهد. بنابراین انتظار

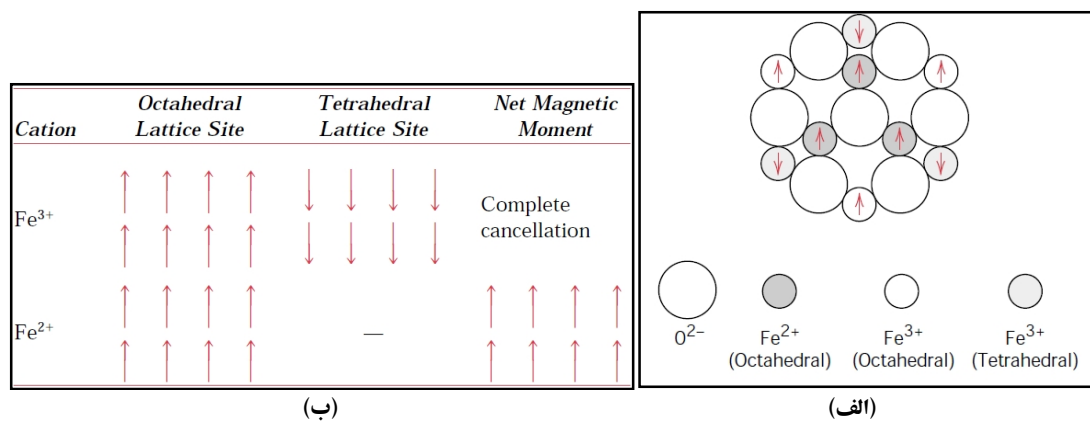
آهن اضافه شد، در حالی که محلول توسط همزن مغناطیسی هم زده می شد. افزودن محلول سود تا رسیدن به $\text{pH}=11.5$ (نمونه A) و $\text{pH}=13$ (نمونه B) ادامه پیدا کرد و رسوب کاملاً سیاه رنگ تشکیل شد. رسوب بدست آمده نمونه A و B پس از جداسازی مغناطیسی و سه بار شستشو توسط آب مقطر، برای بررسی XRD، VSM و TEM آماده سازی شد. سپس نمونه A با توجه به خواص مغناطیسی مناسب تر برای تزریق به موش آزمایشگاهی انتخاب و آماده سازی شد، به این ترتیب که ذرات اکسید آهن به همراه محلول Iohexol در آب مقطر تحتอัลتراسونیک به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق پراکنده و پایدار شدند، به طوری که غلظت 0.4 mgFe/cc و 0.2 mg/cc در محلول بدست آمد. برای پایدارسازی بهتر، pH سوسپانسیون با افزودن محلول اسید کلردریک در $\text{pH}=6.5$ تنظیم شد (نمونه C). به منظور بررسی اندازه هیدرودینامیک ذرات تست DLS روی سوسپانسیون C انجام شد. برای بررسی اتصال مولکول Iohexol به سطح ذرات اکسید آهن آنالیز FT-IR روی رسوب سوسپانسیون C انجام شد. با توجه به پایداری بالای سوسپانسیون C، فرآیند رسوب دهی ذرات با استفاده از دستگاه سانتریفیوژ در سرعت چرخش 6000 RPM انجام شد. مقدار 0.1 cc از سوسپانسیون C با غلظت پیش گفته به صورت وریدی به موش آزمایشگاهی با وزن ۲۰ گرم تزریق و پس از ۱۵ دقیقه تصویربرداری CT و MRI انجام شد. نمودار مراحل انجام شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

۳- نتایج و بحث

نمودار XRD نمونه A و B که به ترتیب در $\text{pH}=11.5$ و $\text{pH}=13$ سنتز شده اند در شکل ۲ نشان داده شده است. پیک های مشخص شده مربوط به صفحات کریستالوگرافی مختلف نمونه A تشکیل ذرات Fe_3O_4 را مطابق واکنش ۱ تایید می کنند. در نمودار XRD نمونه B پیک های مربوط به $\text{Fe}(\text{OH})_3$ نیز دیده می شوند که احتمالاً بدلیل افزایش pH و

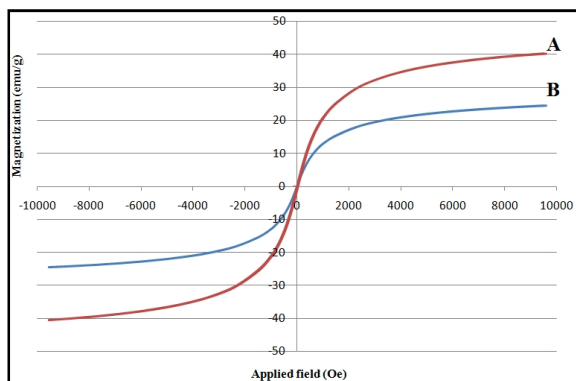


شکل ۲: نمودار XRD نمونه A و B.

شکل ۳: الف) ساختار اسپینل معکوس اکسید آهن Fe₃O₄ و ب) ممان مغناطیسی ناشی از کاتیون‌های Fe²⁺ و Fe³⁺.

میانگین اندازه ذرات با در نظر گرفتن ۵۰ ذره در هر تصویر بدست آمده است. اندازه میانگین ذرات نمونه A برابر ۵/۸ nm است که با افزایش pH به ۱۳، به ۴/۲ nm در نمونه B رسیده است. کاهش میانگین اندازه ذرات با افزایش pH بدین

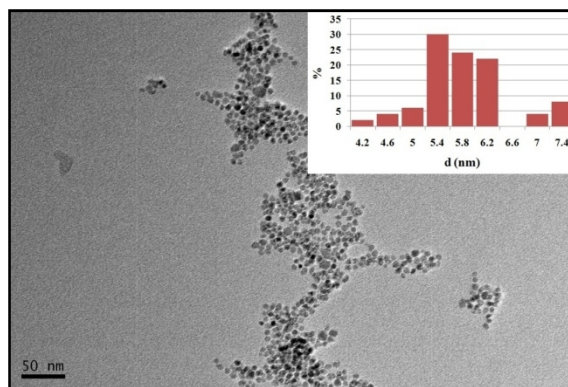
نانوذرات پیش گفته به ویژه در بافت‌هایی که آب و چربی زیادی دارند، افزایش یابد [۸]. تصویر TEM و نمودار توزیع اندازه ذرات نمونه A و B در شکل ۴ نشان داده شده است. نمودار توزیع اندازه ذرات و



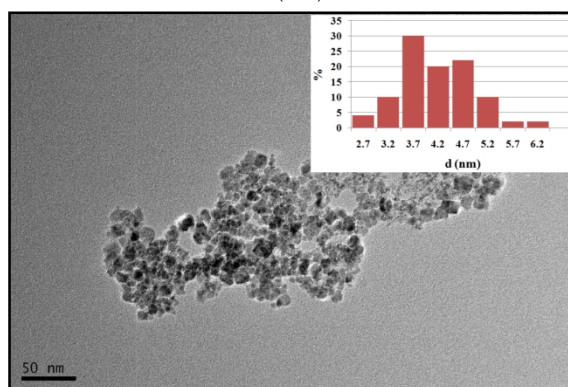
شکل ۵: نمودار VSM نمونه A و B.

یکسان کاتیون‌های Fe^{2+} و Fe^{3+} و افزایش یکنواخت غلظت آنیون OH^- در همه نقاط محفظه واکنش، جهت رشد مرجحی در فرآیند رشد نانوذرات اکسید آهن وجود ندارد و بنابراین ذرات اکسید آهن بدست آمده طبق واکنش ۱ شبه کروی هستند.

نمودار VSM نمونه A و B با مغناطش اشباع به ترتیب ۴۰/۳ و ۲۴/۴ emu/g در شکل ۵ نشان داده شده است. بدلیل حضور فاز پارامغناطیس $Fe(OH)_3$ در نمونه B مغناطش اشباع آن پایین‌تر از نمونه A است. با توجه به شکل ۵، مساحت حلقه هستریزاس نمودار VSM ذرات، ناچیز و در حدود صفر است که این مطلب موید رفتار سوپر پارامغناطیس نانوذرات اکسید آهن است. با توجه به نتایج TEM شکل ۴ و اندازه کوچک ذرات، رفتار سوپر پارامغناطیس نمونه A و B قابل توجیه است. با کاهش اندازه ذرات ماده فرومغناطیس یا فری مغناطیس، انرژی ناهمسانگردی مغناطیسی ماده KV کاهش می‌یابد که K ثابت ناهمسانگردی مغناطیسی و V حجم ذره است. اگر اندازه ذره از حد خاصی (حد سوپر پارامغناطیس) کمتر شود، انرژی ناهمسانگردی مغناطیسی در مقایسه با انرژی نوسانی حرارتی kT به قدری کم می‌شود که نوسانات حرارتی مانع ایجاد حالت مغناطش پایدار شده و جهت ممان‌های مغناطیسی آزادانه تغییر می‌کند. به این حالت، حالت سوپر پارامغناطیس گفته می‌شود و به علت ناچیز شدن نیروی پسماندزادی مغناطیسی HC مساحت حلقه هستریزاس به سمت صفر میل می‌کند. k ثابت بولتزمن و T دمای مطلق است.



(الف)

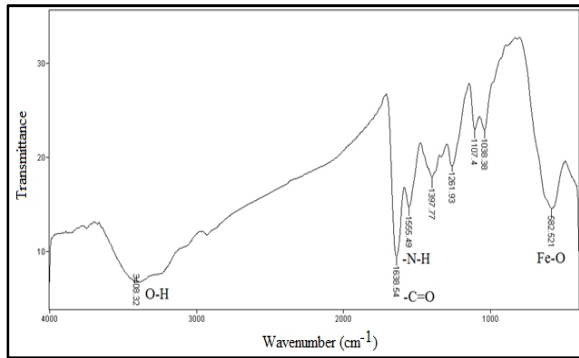


(ب)

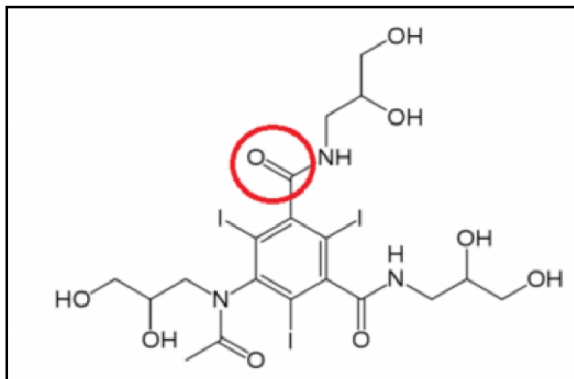
شکل ۴: تصویر TEM و نمودار توزیع اندازه ذرات (الف) نمونه A با میانگین اندازه ذرات ۵/۸ nm و (ب) نمونه B با میانگین اندازه ذرات ۴/۲ nm.

ترتیب قابل توجیه است که تشکیل نانوذرات اکسید آهن با مکانیزم جوانه‌زنی و رشد و مطابق رابطه ۱ انجام می‌شود. با افزایش pH، تجمع آنیون‌های OH^- روی سطح جوانه‌های اولیه افزایش می‌یابد. بنابراین بار سطحی جوانه‌های اولیه افزایش می‌یابد. دافعه الکترواستاتیک ناشی از بارهای مشابه منفی بر روی سطح خارجی جوانه‌های اولیه مانع به هم پیوستن و رشد سریع جوانه‌ها می‌شود و بنابراین اندازه نانوذرات کاهش می‌یابد. بنابراین با افزایش pH، میانگین اندازه ذرات کاهش می‌یابد. پدیده مشابهی در تولید نانوذرات اکسید آهن با پوشش سیستین پیش از این توسط این گروه پژوهشی گزارش شده است [۱۴].

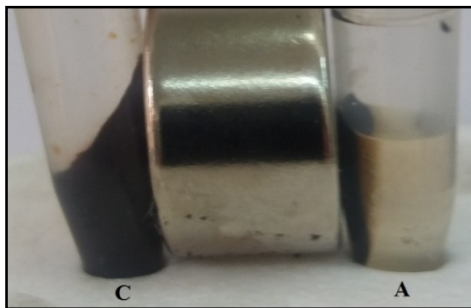
با توجه به شکل ۴، نانوذرات نمونه A و B شبه کروی هستند که با توجه به جوانه‌زنی و رشد همه جانبه و یکنواخت ذرات اکسید آهن با افزایش pH قابل توجیه است. با توجه به غلظت



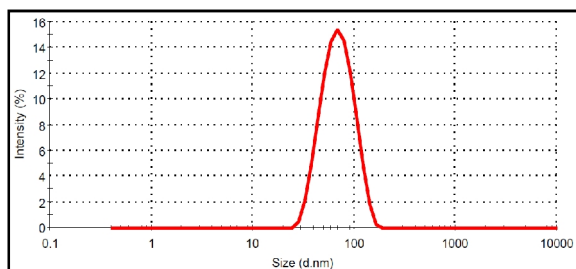
شکل ۶: نمودار FT-IR نمونه C.



شکل ۷: ساختار مولکول Iohexol، اتصال مولکول Iohexol به ذرات اکسید آهن از طریق پیوند کربوکسیل مشخص شده صورت می‌گیرد.



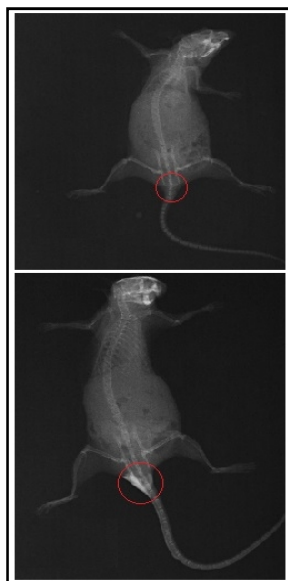
شکل ۸: رفتار نمونه A و C در برابر آهنربا، رسوب نکردن ذرات نمونه C نشان‌دهنده پایداری فیزیکی این نمونه است.



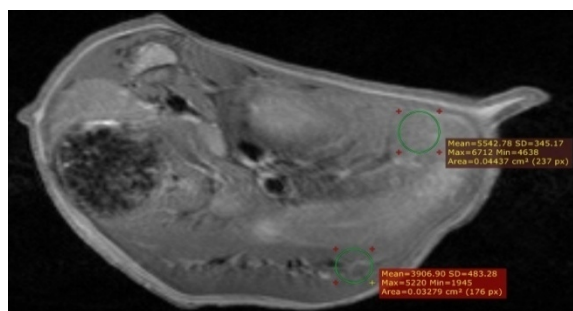
شکل ۹: نمودار توزیع اندازه هیدرودینامیک ذرات نمونه C با اندازه میانگین هیدرودینامیک ۷۱/۹ nm.

با توجه به ترکیب شیمیایی مناسب و مغناطش اشباع بالای نمونه A، این نمونه برای تهیه سوسپانسیون پایدار نانوذرات اکسید آهن در محلول Iohexol انتخاب شد. نمودار FT-IR ذرات اکسید آهن نمونه A پوشش داده شده با Iohexol (نمونه C) در شکل ۶ نشان داده شده است. پیک های مربوط به باندهای O-H، Fe-O، C=O، و N-H در شکل ۶ نشان داده شده‌اند که بیانگر حضور مولکول‌های Iohexol بر سطح نانوذرات اکسید آهن است. سوسپانسیون ذرات نمونه C پس از گذشت دو ماه کاملاً پایدار بود و حتی در معرض میدان مغناطیسی ۰/۵ T رسوب ذرات مشاهده نشد. ساختار مولکول Iohexol در شکل ۷ نشان داده شده است. پیشنهاد می‌شود اتصال این عامل ی‌دار به سطح نانوذرات اکسید آهن از طریق باندهای کربوکسیل نشان داده شده صورت می‌گیرد که در pH = 6.5 شکسته شده و با اکسید آهن اتصال می‌یابد. به علت مولکول بزرگ و ساختار زنجیری Iohexol ممانعت فضایی مناسبی به وجود می‌آید که از نزدیک شدن، بهم چسبیدن و آگلومراسیون ذرات اکسید آهن جلوگیری می‌کند. همچنین به علت کوچک بودن اندازه ذرات نمونه C و رفتار سوپر پارامغناطیس ذرات، نیروی جاذبه مغناطیسی بین ذرات و نتیجتاً شدت آگلومراسیون ذرات کاهش می‌یابد. در شکل ۸ رفتار نانوذرات نمونه C و A در آب (به ترتیب با و بدون پایدارکننده Iohexol) در معرض میدان مغناطیسی ۰/۵ T ناشی از آهنربای پایه نمودیم نشان داده شده است. همانطور که دیده می‌شود، ذرات نمونه A کاملاً رسوب کرده‌اند، در حالی که نمونه C کاملاً پایدار است. پایداری نمونه C نشان‌دهنده عملکرد مناسب Iohexol به عنوان پایدارکننده سوسپانسیون حاوی نانوذرات اکسید آهن می‌باشد.

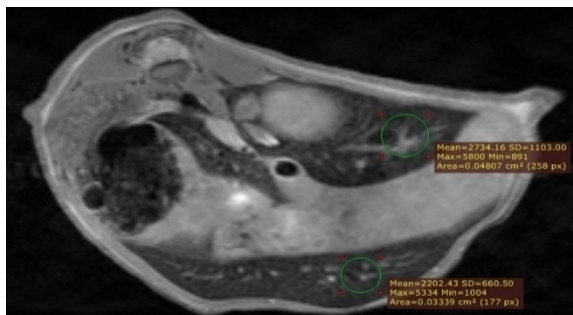
نمودار توزیع اندازه هیدرودینامیک ذرات نمونه C که به روش DLS بدست آمده، در شکل ۹ نشان داده شده است. میانگین اندازه هیدرودینامیک ذرات برابر ۷۱/۹ nm است که مناسب تصویربرداری و مطالعه بافت کبد است [۹]. سوسپانسیون نمونه C با دوز ۲ میلی گرم آهن و ۱ میلی گرم ید به ازای یک کیلوگرم وزن بدن، به صورت وریدی



شکل ۱۰: تصویر CT Scan موش آزمایشگاهی بدون تزریق (تصویر بالا) و ۱۵ دقیقه پس از تزریق (تصویر پایین) نمونه C. افزایش سیگنال در منطقه مشخص شده شکل پایین نشان‌دهنده عملکرد مناسب نمونه C به عنوان ماده حاجب CT Scan است.



(الف)



(ب)

شکل ۱۱: تصویر MRI کبد موش آزمایشگاهی، (الف) قبل از تزریق و (ب) ۱۵ دقیقه بعد از تزریق نمونه C که نشان‌دهنده کاهش شدت نسبی میانگین سیگنال MRI از ۵۵۴۲ و ۳۹۰۶ به ترتیب به ۲۷۳۴ و ۲۲۰۲ و در نتیجه تجمع نانوذرات اکسید آهن در نواحی نشان داده شده است.

تصویربرداری از بافت کبد مورد استفاده قرار گیرد.

به دم موش آزمایشگاهی تزریق شد. وزن موش آزمایشگاهی برابر ۲۰ گرم بود. ۱۵ دقیقه پس از تزریق، تصویربرداری CT از موش آزمایشگاهی انجام شد. برای مقایسه، تصویربرداری از موش بدون تزریق نمونه C نیز به عنوان نمونه کنترل انجام شد. تصاویر CT بدست آمده نشان‌دهنده تجمع نانوذرات نمونه C حامل پوشش یددار در ناحیه دم موش آزمایشگاهی بود (شکل ۱۰). با توجه به تصویر شکل ۱۰، تزریق نمونه C به موش آزمایشگاهی باعث افزایش سیگنال در محل تجمع نانوذرات و بهبود کنتراست تصویر CT شده است.

برای بررسی عملکرد نمونه C به عنوان ماده حاجب MRI و امکان استفاده به عنوان ماده حاجب دوگانه CT-MRI، سوسپانسیون نمونه C با غلظت و شرایط تزریق پیش گفته به موش آزمایشگاهی تزریق شد. تصاویر MRI بافت کبد موش آزمایشگاهی در زمان‌های قبل و ۱۵ دقیقه بعد از تزریق در شکل ۱۱ نشان داده شده است. نتایج بدست آمده حاکی از کاهش شدید سیگنال و افزایش کنتراست در نواحی نشان داده شده بافت کبد موش آزمایشگاهی پس از تزریق نمونه C است که موید تجمع نانوذرات اکسید آهن در بافت کبد است. اعداد نشان داده شده، شدت نسبی سیگنال MRI است که توسط نرم افزار RadiAnt DICOM Viewer اندازه‌گیری شده‌اند. نتایج بدست آمده در پژوهش حاضر همخوانی مناسبی با نتایج پژوهش‌های پیشین دارد. در یک مطالعه مروری، اندازه هیدرودینامیک مناسب نانوذرات برای تصویربرداری MRI از بافت کبد و طحال در بازه حدود ۶۰ تا ۱۵۰ nm بیان شده است [۹]. نانوذرات نمونه C با اندازه هیدرودینامیک ۷۱/۹ nm در محدوده پیش گفته قرار داشته و مناسب این کاربرد هستند. در یک پژوهش دیگر، نانوذرات اکسید آهن-چیتوسان با اندازه هیدرودینامیک ۹۹ nm برای تصویربرداری MRI بافت کبد با موفقیت مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۲۱].

با توجه به نتایج تصویربرداری MRI و CT شکل ۱۰ و ۱۱، سوسپانسیون تهیه شده در پژوهش حاضر می‌تواند به عنوان یک ماده حاجب بالقوه دوگانه CT-MRI به ویژه برای

- [2] A.Y. Zubarev, L.Y. Iskakova, A.F. Abu-Bakr, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, **467**, 2017, 266.
- [3] S. Gyergyek, D. Makovec, M. Jagodic, M. Drogenik, K. Schenk, O. Jordan, J. Kovac, G. Drazic, H. Hofmann, *Journal of Alloys and Compounds*, **694**, 2017, 261.
- [4] A.O. Elzoghby, A.L. Hemasa, M.S. Freag, *Journal of Controlled Release*, **243**, 2016, 303.
- [5] R. Ahmadi, N. Gu, H.R. MadaahHosseini, *Nano-Micro Letters*, **4**, 2012, 180.
- [6] M. Ahmad, C.R. Kim, J.S. Baeck, Y. Chang, T.J. Kim, J.E. Bae, K.S. Chae, G.H. Lee, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **450**, 2014, 67.
- [7] W. Guo, Y. Qi, Y. Zhang, L. Ma, D. Yu, J. Zhan, *Carbon*, **110**, 2016, 321.
- [8] R.E. Hendrick, E.M. Haacke, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **3**, 1993, 137.
- [9] A. Yu. Zubarev, L.Yu. Iskakov, A.F. Laconte, N. Nitin, G. Bao, *Materials Today*, **8**, 2005, 32.
- [10] M. Mullner, H. Schlattl, C. Hoeschen, O. Dietrich, *Physica Medica*, **31**, 2015, 875.
- [11] D. Andreini, S. Mushtaq, E. Conte, C. Segurini, M. Guglielmo, M. Petulla, V. Volpato, A. Annoni, A. Baggiano, A. Formenti, A.L. Bartorelli, C. Fiorentini, M. Pepi, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, **10**, 2016, 322.
- [12] J. Wood, *Materials Today*, **9**, 2006, 15.
- [13] A. Masoudi, H.R. Madaah Hosseini, M.A. Shokrgozar, R. Ahmadi, M.A. Oghabian, *International Journal of Pharmaceutics*, **433**, 2012, 129.
- [14] R. Ahmadi, M. Malek, H.R. MadaahHosseini, M.A. Shokrgozar, M.A. Oghabian, A. Masoudi, N. Gu, Y. Zhang, *Materials Chemistry and Physics*, **131**, 2011, 170.
- [15] S. Sitthichai, C. Pilapong, T. Thongtem, S. Thongtem, *Applied Surface Science*, **356**, 2015, 972.
- [16] R. Ahmadi, H.R. MadaahHosseini, A. Masoudi, H. Omid, R. Namivandi-Zangeneh, M. Ahmadi, Z. Ahmadi, N. Gu, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, **424**, 2013, 113.
- [17] I.Y. Toth, D. Nesztor, L. Novak, E. Illes, M. Szekeres, T. Szabo, E. Tombacz, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **427**, 2017, 280.
- [18] M.S. Beg, J. Mohapatra, L. Pradhan, D. Patkar, D. Bahadur, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **428**, 2017, 340.
- [19] P. Xu, Z. Shen, B. Zhang, J. Wang, R. Wu, *Applied Surface Science*, **389**, 2016, 560.
- [20] W.D. Callister, "Fundamentals of Materials Science and Engineering", 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001.
- [21] X. Song, X. Luo, Q. Zhang, A. Zhu, L. Ji, C. Yan, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, **388**, 2015, 116.

۴- نتیجه گیری

در پژوهش حاضر نانوذرات اکسید آهن به روش همرسوبی تهیه و برای کاربرد به عنوان ماده حاجب بالقوه در تصویربرداری پزشکی استفاده شدند. سنتز نانوذرات اولیه در دو pH مختلف ۱۱/۵ و ۱۳ منجر به تشکیل نانوذرات اکسید آهن و هیدروکسید آهن با میانگین اندازه ذرات به ترتیب ۵/۸ و ۴/۲ نانومتر شد. برای نخستین بار از محلول Iohexol به عنوان سورفکتانت پایدارکننده نانوذرات اکسید آهن و همچنین ماده حاجب برای تصویربرداری CT Scan استفاده شد. نتایج XRD و FT-IR مویده تشکیل نانوذرات اکسید آهن و اتصال مولکولهای Iohexol به سطح نانوذرات بود. اندازه میانگین هیدرودینامیک سوسپانسیون پایدار شده توسط محلول Iohexol برابر ۷۱/۹ نانومتر بود که در محدوده مناسب برای تصویربرداری از بافت کبد قرار دارد. نتایج تصویربرداری MRI و CT Scan نشان داد استفاده از سوسپانسیون نانوذرات اکسید آهن با سورفکتانت Iohexol منجر به افزایش سیگنال در تصاویر CT Scan و کاهش سیگنال در تصاویر MRI در محل تجمع نانوذرات و نتیجتاً بهبود کنتراست تصویر شده است.

مراجع

- [1] I.P. Paula, A.T. Laia, A. Carvalho, L. Pereira, J. Coutinho, I. Ferreira, C. Novo, *Applied Surface Science*, **383**, 2016, 240.