



بررسی عددی مقایسه جذب نانوذرات مغناطیسی در بافت سالم و سرطانی تحت تأثیر میدان مغناطیسی غیریکنواخت

آزاده شهیدیان^{1*}، سیدمحمدعلی نعمتی²، مجید قاسمی³

1- استادیار، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
2- دانشجوی دکترا، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
3- استاد، مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، تهران
* تهران، صندوق پستی 19395-1999، shahidian@kntu.ac.ir

اطلاعات مقاله

چکیده

مقاله پژوهشی کامل
دریافت: 04 شهریور 1394
پذیرش: 13 مهر 1394
ارائه در سایت: 30 آبان 1394

کلید واژگان:

نانوذرات

میدان مغناطیسی

خون

بافت

سرطان

پیشرفت‌های اخیر در کاربرد نانوذرات مغناطیسی، آن‌ها را به گزینه‌های خوبی برای حمل هدایت‌شده و کنترل شده داروها خصوصاً در درمان سرطان تبدیل کرده است. بنابراین بررسی حرکت آن‌ها در رگ و بافت دارای اهمیت است. هدف از این پژوهش بررسی حرکت و نفوذ نانوذرات مغناطیسی داخل رگ و بافت سالم و سرطانی اطراف آن در دو حالت اعمال و عدم اعمال میدان مغناطیسی خارجی است. به این منظور یک کد محاسباتی برای حل معادلات کوپل شده پیوستگی، ممتوم و غلظت تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی توسعه داده شده است. در این مطالعه رگ به صورت یک کانال دو بعدی و خون به صورت یک سیال غیر نیوتنی که لزجت آن از قانون توانی پیروی می‌کند فرض شده‌اند. نتایج نشان‌دهنده آن است که جذب نانوذرات در بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی پایین است در حالی که با به‌کارگیری میدان مغناطیسی مقدار جذب نانوذرات در بافت سرطانی چندین برابر خواهد شد. همچنین نتایج کاهش چندین برابری نسبت جذب نانوذرات در بافت سالم به جذب آن‌ها در بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی خارجی را نشان دادند. از این رو می‌توان انتظار داشت با به‌کارگیری میدان مغناطیسی خارجی تأثیر درمان افزایش و اثرات سوء جانبی درمان کاهش یابد.

Numerical investigation of magnetic nanoparticles absorption in healthy and cancerous tissue under the influence of non-uniform magnetic field

Azadeh Shahidian^{*}, Seyyed Mohammad Ali Nemati, Majid Ghasemi

- Mechanical Engineering Department, K. N. Toosi University of Technology, Tehran, Iran
* P.O.B. 19395-1999 Tehran, Iran, shahidian@kntu.ac.ir

ARTICLE INFORMATION

Original Research Paper
Received 26 August 2015
Accepted 05 October 2015
Available Online 21 November 2015

Keywords:
Nanoparticles
Magnetic field
Blood
Tissue
Cancer

ABSTRACT

Recent development in applications of magnetic nanoparticles makes them a good candidate as drug carriers, especially for tumor treatment. It is therefore important to analyze the behavior of magnetic nanoparticles in the blood vessel and tissue. The purpose of the current study is to investigate the magnetic nanoparticles movement and absorption in blood vessel and healthy and cancerous tissue under the influence of non-uniform external magnetic field. An in house finite volume based code is developed and utilized to solve the coupled governing nonlinear differential equations, mass, momentum and concentration under the influence of non-uniform external magnetic field. The 2D channel is considered as geometry of vessel and blood is assumed to be non-Newtonian. The power law equation is used for blood viscosity. Results show the absorption of magnetic nanoparticles is low in cancerous tissue without magnetic field, but by applying magnetic field their absorption is multiplied. Also, ratio of magnetic nanoparticles absorption in healthy tissue to cancerous tissue decreases significantly by applying magnetic field. Therefore, treatment is more effective and has fewer side effects by applying magnetic field.

1- مقدمه

در این شیوه، داروها به نانوذرات مغناطیسی متصل و به وسیله یک پوشش سازگار با محیط زنده پوشش داده می‌شود. سپس مجموعه حاصل داخل جریان خون تزریق می‌شود. نانوذرات همراه با جریان خون حرکت می‌کنند و در محل اعمال میدان مغناطیسی مجتمع شده، به دیواره مویرگ چسبیده و جذب می‌شوند. تاکنون بیشتر تحقیقات برای به‌کارگیری نانوذرات مغناطیسی در دارورسانی کنترل شده در حوزه پزشکی بوده و کمتر این شیوه به صورت

یکی از مهم‌ترین شیوه‌های معمول برای درمان سرطان شیمی درمانی است. به‌کارگیری نانوذرات مغناطیسی به عنوان یکی از گزینه‌های پیشنهادی برای ارتقای کارآمدی شیمی درمانی در سال‌های اخیر مطرح شده است چرا که نانوذرات مغناطیسی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد به عنوان یکی از حامل‌های مناسب برای دارورسانی هدایت و کنترل شده¹ شناخته شده‌اند.

1- Guided and controlled drug delivery

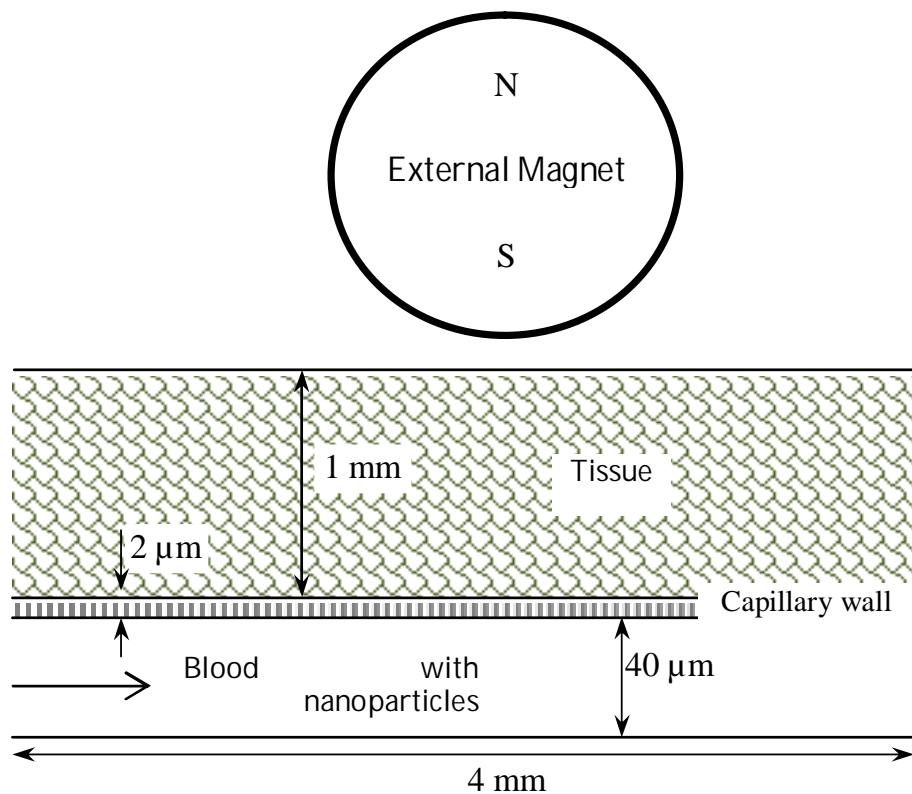


Fig. 1 Schematic model

شکل 1 مدل شماتیک

آهنربای خارجی 3 تسلا و شعاع آن 2 میلی‌متر در نظر گرفته شده است. مرکز این آهن‌رِبا در وسط طول مویرگ و فاصله لبه آهن ربا با مرز بالایی بافت سرطانی 10 میلی‌متر است.

در این مطالعه خون به صورت یک سیال غیرنیوتنی که لزجت آن از قانون توانی تبعیت می‌کند مدل شده است (رابطه 1).

$$\mu = m\dot{\gamma}^{n-1} \quad (1)$$

در رابطه 1 مقادیر 0.012 و 0.8 به ترتیب برای m و n فرض و چگالی خون برابر 1050 در نظر گرفته شده است [3,1].

ساختار نانوذرات در این مطالعه شامل یک هسته کروی فلزی و پوسته‌ای زیست دوست و حامل دارو در نظر گرفته شده‌اند. ضخامت پوشش داده شده روی هسته نانوذرات برابر 5 نانومتر فرض شده است.

3- معادلات حاکم

1-3- داخل رگ

سیال خون در این مطالعه به صورت تراکم‌ناپذیر رفتار می‌کند از این رو معادله پیوستگی به صورت رابطه (2) خواهد بود.

$$\frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\partial v}{\partial y} = 0 \quad (2)$$

معادلات مومنوم در جریان دوبعدی خون داخل کانال به صورت روابط (3,4) است.

$$\rho \left(u \frac{\partial u}{\partial x} + v \frac{\partial u}{\partial y} \right) = -\frac{\partial P}{\partial x} + \mu \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) + F_x \quad (3)$$

$$\rho \left(u \frac{\partial v}{\partial x} + v \frac{\partial v}{\partial y} \right) = -\frac{\partial P}{\partial y} + \mu \left(\frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial y^2} \right) + F_y \quad (4)$$

در معادلات بالا (3,2) ρ ، μ ، P و u و v به ترتیب چگالی، فشار، لزجت و سرعت افقی و عمودی خون و F_x و F_y مؤلفه افقی و عمودی نیروی مغناطیسی اعمال شده بر جریان خون هستند.

نیروی مغناطیسی وارد شده بر خون حاصل جمع نیروی اعمالی بر نانوذرات مغناطیسی همراه خون (\vec{F}_{MNP}) و نیز نیروی مغناطیسی اعمال شده بر گلبول‌های قرمز (\vec{F}_{RBC}) (به دلیل وجود آهن در آنها) است. در نتیجه رابطه (5) را داریم.

$$\vec{F} = \vec{F}_{MNP} + \vec{F}_{RBC} \quad (5)$$

عددی بررسی شده است. حبیبی و قاسمی [1]، لی و همکاران [2] و حبیبی و همکاران [3] تأثیر نانوذرات مغناطیسی بر رفتار جریان خون و نیز توزیع غلظت نانوذرات داخل یک کانال دو بعدی را به صورت عددی بررسی کرده‌اند. زوالف و همکاران [4] حرکت نانوذرات مغناطیسی را داخل یک کانال دو بعدی به صورت عددی مدل و نتایج را با نتایج تجربی مقایسه کرده‌اند. کاوو و همکاران [5] نیز حرکت نانوذرات مغناطیسی را داخل یک کانال دو بعدی و همچنین شبکه‌ای از کانال‌ها به صورت عددی مدل کرده‌اند. پورمهران و همکاران حرکت ذرات در ابعاد میکرو در داخل مجاری تنفسی را تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی به صورت عددی بررسی کرده‌اند [6].

ناکو و همکاران [7] با اعمال برخی ساده‌سازی‌ها رژیم‌های توزیع غلظت نانوذرات را در دیواره رگ و بافت اطراف رگ را براساس محاسبات عددی به دست آوردند و نتایج را بر اساس اعداد بی‌بعد ارائه نمودند. ایشان سه رژیم غالب بودن میدان مغناطیسی، غالب بودن سرعت و تجمع در دیواره مویرگ را به عنوان رژیم‌های توزیع غلظت معرفی کرده‌اند. از ساده‌سازی‌های ایشان می‌توان به یک بعدی فرض کردن نیروی مغناطیسی، صرف‌نظر کردن از نیروی مغناطیسی اعمالی به گلبول‌های قرمز، صرف‌نظر کردن از تأثیر نانوذرات بر میدان سرعت خون، به کارگیری شرط مرزی نامناسب برای حل معادله غلظت در بافت و نیز در نظر نگرفتن پوشش برای نانوذرات اشاره کرد. همان‌گونه که بیان شد بررسی‌های عددی صورت گرفته محدود به داخل رگ بوده و تاکنون مطالعه عددی مناسبی برای بررسی جذب نانوذرات مغناطیسی در بافت سالم و سرطانی تحت تأثیر میدان مغناطیسی خارجی به انجام نرسیده است؛ بنابراین برای کاهش هزینه‌ها مناسب است پیش از بررسی تجربی و به کارگیری عملی این شیوه برای درمان سرطان، امکان و چگونگی (پارامترهای مؤثر) در این شیوه به صورت عددی بررسی شود.

از این رو در این پژوهش حرکت نانوذرات مغناطیسی تحت تأثیر میدان مغناطیسی غیریکنواخت و توزیع غلظت آنها داخل یک شبه رگ (کانال)، دیواره و بافت اطراف آن، بررسی و به صورت عددی محاسبه شده است. در این پژوهش مقدار جذب نانوذرات مغناطیسی داخل بافت سالم و نیز جذب نانوذرات داخل بافت سرطانی با و بدون اعمال یک میدان مغناطیسی محلی محاسبه و نتایج مقایسه شده‌اند.

2- مدل ارائه شده

شکل 1 نمایش‌گر هندسه ساده شده یک مویرگ، دیواره و بافت اطراف آن و آهن‌ربای خارجی است.

مویرگ به صورت یک کانال دوبعدی شبیه‌سازی شده و دیواره (ردیف سلول اندوتلیوم¹) و بافت اطراف آن (بافت غده سرطانی) نیز به صورت یک محیط متخلخل مدل‌سازی شده‌اند.

هاشیزومی و همکاران [8] با نمونه‌برداری از غده سرطانی ام‌کا-4² و عکس‌برداری به وسیله میکروسکوپ الکترونیک مقدار متوسط قطر مویرگ‌ها در غده سرطانی را حدود 40 میکرومتر و مقدار میانه³ آن را برابر 25 میکرومتر به دست آوردند. از این رو عرض کانال برابر 40 میکرون و طول آن نیز برابر 4 میلی‌متر در نظر گرفته شده است، همچنین ضخامت دیواره مویرگ و بافت سرطانی به ترتیب برابر 2 میکرومتر [9] و 1 میلی‌متر در نظر گرفته شده است.

در حالت اعمال میدان مغناطیسی خارجی، چگالی شار مغناطیسی

1- Endothelial layer
2- MCA-IV
3- Median

$$\vec{v}_{relative} = \frac{\vec{F}_{mag}}{6\pi\mu r_{MNP}} \quad (13)$$

که در آن r_{MNP} شعاع کل نانوذره است.

با ترکیب معادلات (11-13)، معادله غلظت به صورت رابطه (14) به دست می‌آید.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \left[-D\nabla C + C\vec{v} + C \frac{0.5V_{core}}{6\pi\mu r_{MNP}} \mu_0 \frac{\chi_{MNP}}{1+\frac{\chi_{MNP}}{3}} \nabla(|H|^2) \right] \quad (14)$$

نفوذ نانوذرات داخل خون از مجموع نفوذ براونین¹ و نفوذ پراکندگی² ناشی از برخورد نانوذرات با گلبول‌های قرمز، ایجاد می‌شود. از این رو به صورت رابطه (15) داریم [12,7].

$$D_{Blood} = D_B + D_S \quad (15)$$

ضریب نفوذ براونین تابعی از قطر نانوذرات است و از رابطه اینشتین، رابطه (16) محاسبه می‌شود [12]:

$$D_B = \frac{k_B T}{6\pi\mu r_{MNP}} \quad (16)$$

که در آن k_B ثابت بولتزمن و T دما برحسب کلوین هستند.

ضریب نفوذ پراکندگی تابعی از نرخ برشی جریان خون و در رگ‌های بزرگ بیشینه و مویرگ‌ها کمینه است. شایان ذکر است این ضریب تابعی از ابعاد نانوذرات نیست [12]. در این مطالعه ضریب نفوذ پراکندگی برابر 3.5×10^{-12} فرض شده است [7].

3-2- داخل دیواره رگ و بافت

جین و بکستر [13] نشان دادند به دلیل افزایش فشار داخل تومورهای سرطانی عملاً در عمده حجم تومور، سیال میان بافتی ساکن است و از این رو تنها مکانیزم انتقال دارو، نفوذ نانوذرات است. بر این اساس در این بررسی فرض می‌شود داخل دیواره رگ و نیز بافت، حرکت سیال وجود ندارد؛ بنابراین معادله غلظت به صورت روابط (17,18) ساده خواهد شد.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot \left[-D_{Endo} \nabla C + C \frac{0.5V_{core}}{6\pi\mu r_{MNP}} \mu_0 \frac{\chi_{MNP}}{1+\frac{\chi_{MNP}}{3}} \nabla(|H|^2) \right] \quad (17)$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot \left[-D_{tissue} \nabla C + C \frac{0.5V_{core}}{6\pi\mu r_{MNP}} \mu_0 \frac{\chi_{MNP}}{1+\frac{\chi_{MNP}}{3}} \nabla(|H|^2) \right] \quad (18)$$

در معادلات بالا D_{tissue} و D_{Endo} به ترتیب ضریب نفوذ نانوذرات در داخل دیواره رگ و نیز بافت هستند.

برای محاسبه ضریب نفوذ نانوذرات داخل دیواره رگ و بافت رابطه (19) به کار گرفته شده است [14,7]:

$$D = D_{Blood} \times (1 - \alpha)^2 (1 - 2.104\alpha + 2.09\alpha^3 - 0.95\alpha^5) \quad (19)$$

که در آن α نسبت شعاع نانوذرات به شعاع حفره‌های موجود در دیواره رگ و نیز در بافت غده $(\alpha = \frac{r_{MNP}}{r_{pore}})$ است.

براساس کارهای یوآن و همکاران [15] و جین و استیلیانوپولوس [16] قطر حفره‌ها در دیواره مویرگ‌های موجود در غده سرطانی برابر 500 نانومتر در نظر گرفته شده است. همچنین قطر حفره‌های داخل بافت غده سرطانی نیز 1000 نانومتر فرض شده است [7]. مقدار قطر حفره‌های دیواره رگ در ناحیه سالم (غیرسرطانی) در اندام‌های مختلف بدن متفاوت است. بیشترین قطر حفره‌های دیواره مویرگ‌ها مربوط به کبد و برابر حدود 80 نانومتر است، همچنین قطره حفره‌های میان سلولی برابر 160 نانومتر فرض شده است.

نیروی مغناطیسی اعمال شده بر گلبول‌های قرمز از رابطه (6) محاسبه می‌شود [10].

$$\vec{F}_{RBC} = \frac{1}{2} \mu_0 \chi_{RBC} C_{RBC} \nabla |H|^2 \quad (6)$$

در معادله بالا μ_0 ، χ_{RBC} ، C_{RBC} و H به ترتیب ضریب نفوذپذیری مغناطیسی خلا، مغناطیس‌پذیری گلبول‌های قرمز، غلظت گلبول‌های قرمز و شدت میدان مغناطیسی خارجی در هر نقطه است.

مقدار مغناطیس‌پذیری گلبول‌های قرمز (χ_{RBC}) بسیار کم (3.88×10^{-6}) است [10] از این رو در بیشتر موارد می‌توان از این نیرو چشم پوشید، اما حبیبی و همکاران [10] نشان دادند در سرعت‌های کم (حدود 0.1 میلی‌متر بر ثانیه) نمی‌توان از نیرو و تأثیر میدان مغناطیسی بر گلبول‌های قرمز صرف نظر کرد.

نیروی مغناطیسی اعمال شده بر نانوذرات از رابطه (7) محاسبه می‌شود.

$$\vec{F} = \vec{F}_1 n_p \quad (7)$$

که در آن \vec{F}_1 نیروی مغناطیسی اعمال شده بر یک نانوذره و n_p تعداد نانوذرات در واحد حجم هستند. نیروی مغناطیسی اعمال شده بر یک نانوذره سوپرپارامغناطیس از رابطه (8) محاسبه می‌شود.

$$\vec{F}_1 = \frac{1}{2} \mu_0 \frac{\chi_{MNP}}{1 + \frac{\chi_{MNP}}{3}} V_{core} \nabla |H|^2 \quad (8)$$

در این معادله V_{core} و χ_{MNP} به ترتیب مغناطیس‌پذیری و حجم هسته فلزی نانوذره است [11]. مقدار مغناطیس‌پذیری هسته نانوذرات برابر 20 در نظر گرفته شده است [7].

تعداد نانوذرات در واحد حجم نیز از رابطه (9) به دست می‌آید.

$$n_p = \frac{C_{MNP}}{V_{MNP}} \quad (9)$$

که در آن C_{MNP} و V_{MNP} به ترتیب غلظت حجمی نانوذرات و حجم یک نانوذره است.

با جای گذاری معادلات (7,9)، نیروی اعمال شده بر نانوذرات بر واحد حجم به صورت رابطه (10) به دست می‌آید.

$$\vec{F} = \frac{1}{2} \mu_0 \frac{\chi_{MNP}}{1 + \frac{\chi_{MNP}}{3}} \frac{V_{core}}{V_{MNP}} C_0 C \nabla |H|^2 \quad (10)$$

در این معادله C_0 و C به ترتیب غلظت نانوذرات مغناطیسی در ورودی کانال و غلظت حجمی بی‌بعد شده نانوذرات مغناطیسی (C_{MNP}/C_0) در هر نقطه است.

توزیع نانوذرات مغناطیسی از حل معادله غلظت داخل رگ به دست خواهد آمد. رابطه (11) معادله غلظت داخل رگ است [7].

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \nabla \cdot (C\vec{v}_{MNP}) = \nabla \cdot (D_{Blood} \nabla C) \quad (11)$$

در معادله بالا \vec{v}_{MNP} و D_{Blood} به ترتیب بردار سرعت نانوذرات مغناطیسی و ضریب نفوذ نانوذرات داخل خون است.

سرعت نانوذرات را می‌توان به صورت مجموع رابطه (12) نوشت.

$$\vec{v}_{MNP} = \vec{v} + \vec{v}_{relative} \quad (12)$$

که در آن $\vec{v}_{relative}$ سرعت نسبی نانوذرات نسبت به خون است. به دلیل جرم بسیار کم نانوذرات سرعت پاسخ دهی آن به نیروی خارجی بسیار کوتاه (در حد نانو ثانیه) است و عملاً می‌توان مجموع نیروهای وارد شده بر نانوذرات را صفر در نظر گرفت [5]. از این رو سرعت نسبی نانوذره از مساوی قرار دادن نیروی مغناطیسی با نیروی پسای وارد بر آن مطابق رابطه (13) به دست می‌آید.

1- Brownian
2- Scattering

یکسانی با نتایج لوکوپولوس و تزیرتزیلاکیس به ویژه در پیشبینی مقدار بیشینه سرعت برخورداری است. مقدار تفاوت جزئی بین نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت روش حل در این پژوهش حجم محدود در مقابل روش تفاضل محدود مورد استفاده در کار لوکوپولوس و تزیرتزیلاکیس باشد. همچنین نتایج به‌دست‌آمده با نتایج کد تجاری تطابق بسیار خوبی دارد.

جدول 1 شرایط مرزی حل مسئله

مرز	شرط مرزی
در ورودی	سرعت ثابت $u=0.2 \text{ mm/s}$ [16] غلظت بی بعد $C=1$
دیواره بالایی کانال	شرط عدم لغزش $(u, v=0)$ نفوذ نانوذرات در داخل دیواره $(\frac{\partial C}{\partial y} \neq 0)$
دیواره پایینی کانال	شرط عدم لغزش $(u, v=0)$ عدم نفوذ نانوذرات $(\frac{\partial C}{\partial y} = 0)$
در خروجی کانال	شرط نیومن برای معادلات سرعت و غلظت
در دیواره بالایی بافت	عدم نفوذ نانوذرات $(\frac{\partial C}{\partial y} = 0)$

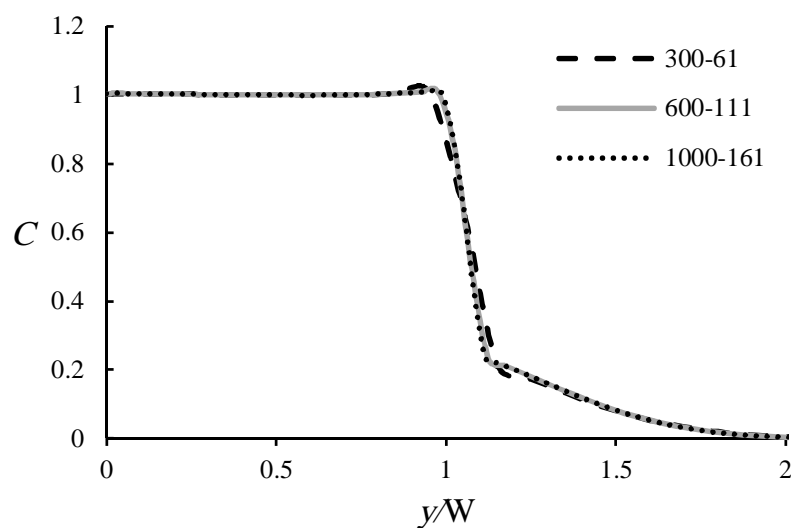


Fig. 3 Dimensionless Concentration of MNPs at middle length of channel for different grid sizes

شکل 3 غلظت بی‌بعد نانوذرات در میانه طول کانال ($x=0.5L$) برای شبکه با اندازه‌های مختلف

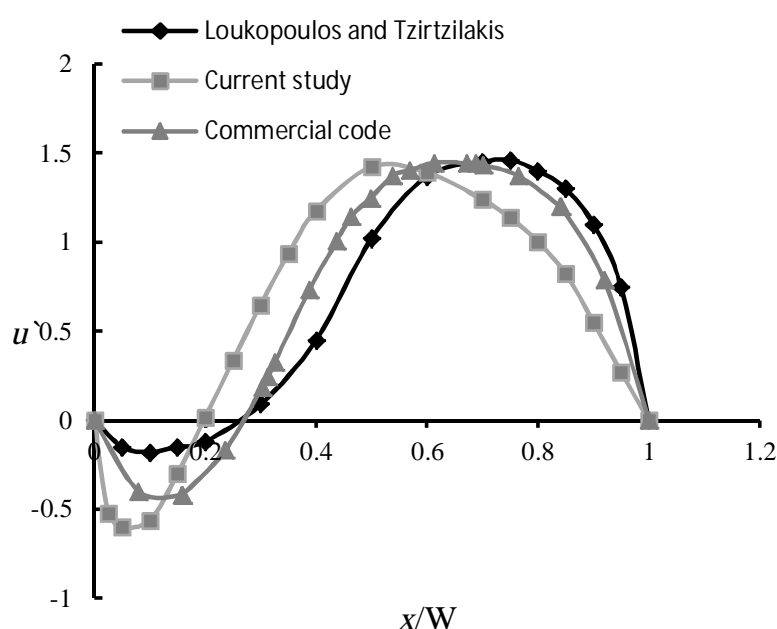


Fig. 4 Compare of results of horizontal blood velocity of current study with Loukopoulos and Tzirtzilakis [17] results and commercial code results at same conditions

شکل 4 مقایسه نتایج مطالعه حاضر با نتایج لوکوپولوس و تزیرتزیلاکیس [17] و نتایج کد عددی تجاری

در معادلات بالا، پارامتر شدت میدان مغناطیسی از رابطه (20) به‌دست می‌آید [11].

$$H = \frac{B}{\mu_0} r_{\text{mag}}^2 \frac{1}{(x - x_{\text{mag}})^2 + (y - y_{\text{mag}})^2} \quad (20)$$

در رابطه بالا B ، r_{mag} ، x_{mag} و y_{mag} به ترتیب چگالی شار مغناطیسی در سطح آهن‌ربا، شعاع آهن‌ربا، مختصات افقی و عمودی مرکز آهن‌ربا هستند. شکل 2 کانتور شدت میدان مغناطیسی (H) اعمال‌شده بر هندسه (رگ و بافت اطراف آن) را نمایش می‌دهد.

در بررسی نتایج، پارامتر غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت که به صورت رابطه (21) تعریف شده است به کار گرفته می‌شود.

$$\bar{C}_{\text{tissue}} = \frac{\sum C_i V_i}{\sum V_i} \quad (21)$$

که در آن C_i و V_i به ترتیب غلظت بی‌بعد و مساحت سطح در هر سلول محاسباتی بافت است.

4- شرایط اولیه و مرزی

غلظت ورودی نانوذرات 0.0001 و مقدار اولیه غلظت در داخل رگ در تمام نقاط برابر غلظت ورودی در نظر گرفته شده است. همچنین فرض شده است در شرایط اولیه هیچ نانوذره‌ای داخل دیواره رگ و بافت اطراف آن وجود ندارد. شرایط مرزی حل در جدول 1 آمده است.

با توجه به ناچیز بودن عدد رینولدز جریان ($Re=9.2E-04$) و نیز طولانی بودن طول کانال ($\frac{L}{W} = 100$) جریان در خروجی کانال توسعه یافته است.

5- روش حل

5-1- کد عددی

برای حل معادلات کوپل شده پیوستگی، ممنوم و غلظت یک کد محاسباتی بر مبنای حجم محدود توسعه داده شده است. شایان ذکر است کد عددی به زبان فرترن نوشته شده است.

5-2- استقلال از شبکه

نتایج به‌دست‌آمده برای غلظت نانوذرات در خط مرکز کانال با به‌کارگیری سه شبکه با اندازه‌های مختلف در شکل 3 رسم شده است. همان‌گونه که مشخص است به‌کارگیری شبکه بسیار ریز دقت بیشتری ایجاد نمی‌کند. از این‌رو برای محاسبه نتایج شبکه 600×111 انتخاب شده است.

5-3- اعتبارسنجی و تأیید نتایج

مقادیر به‌دست‌آمده برای سرعت بدون‌بعدشده با نتایج لوکوپولوس و تزیرتزیلاکیس [17] و نیز نتایج یک کد تجاری مقایسه و نتیجه در شکل 4 رسم شده است. همان‌گونه که مشخص است نتایج به‌دست‌آمده از روند

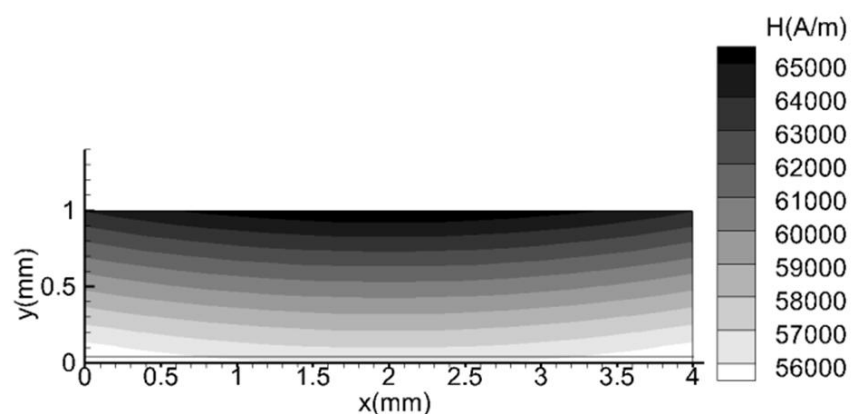


Fig. 2 Contour of magnetic field intensity

شکل 2 کانتور شدت میدان مغناطیسی (H) اعمال‌شده بر هندسه

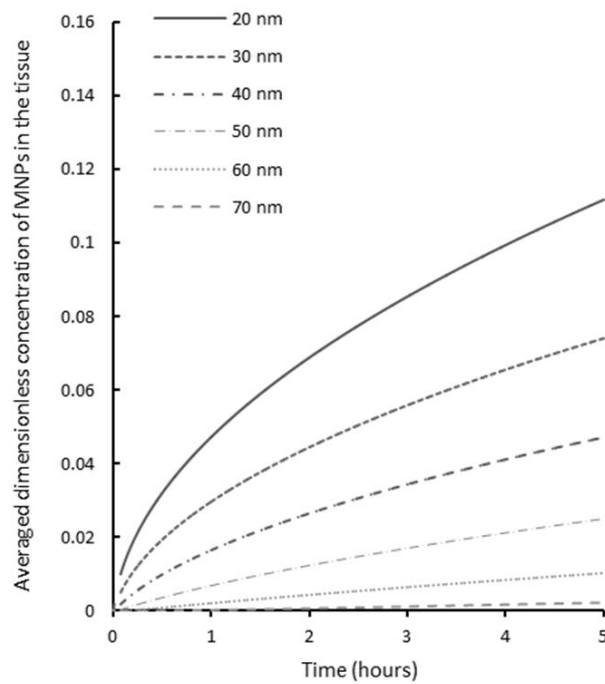


Fig.7 Averaged dimensionless concentration of MNPs in the normal tissue after 5 hours for different MNPs diameter without applying magnetic field

شکل 7 مقدار غلظت بی بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سالم بدون اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با قطرهای مختلف

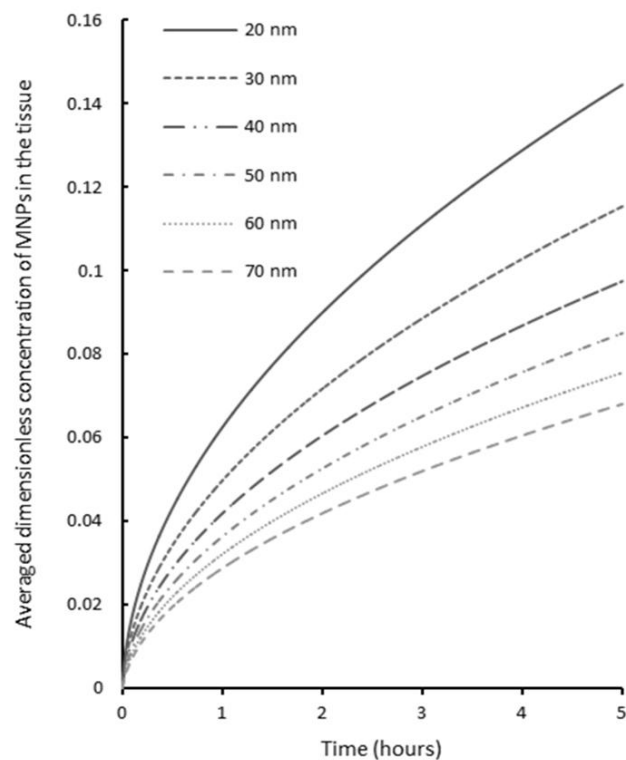


Fig.8 Averaged dimensionless concentration of MNPs in the cancerous tissue after 5 hours for different MNPs diameter without applying magnetic field

شکل 8 مقدار غلظت بی بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با قطرهای مختلف

6-2- بررسی جذب نانوذرات در حضور میدان مغناطیسی

شکل 9 توزیع نانوذرات به قطر 50 نانومتر در بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی پس از 5 ساعت را نمایش می دهد. همانگونه که مشخص است در اثر اعمال میدان مغناطیسی خارجی، مقدار نفوذ نانوذرات داخل بافت سرطانی افزایش یافته است

شکل 10 مقدار متوسط جذب نانوذرات در بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی خارجی را در طول 5 ساعت نمایش می دهد. همانگونه که مشخص است در اثر اعمال میدان مغناطیسی خارجی رفتار سیستم تغییر کرده است، به گونه ای که مقدار جذب با بزرگتر شدن نانوذرات افزایش می یابد. همچنین برای نانوذرات 30-60 نانومتری رابطه مقدار متوسط جذب با زمان تقریباً به صورت خطی بوده و با گذشت زمان سرعت جذب نانوذرات کاهش نمی یابد.

6- نتایج

ابتدا توزیع غلظت نانوذرات و جذب آن ها داخل بافت سالم و سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی خارجی مطالعه شده است. سپس توزیع غلظت و جذب نانوذرات داخل بافت سرطانی تحت اعمال یک میدان مغناطیسی خارجی بررسی شده است. با توجه به آن که هدف از اعمال میدان مغناطیسی افزایش جذب نانوذرات فقط در بافت سرطانی است؛ بنابراین در این حالت تنها بافت سرطانی بررسی خواهد شد.

6-1- بررسی جذب نانوذرات بدون میدان مغناطیسی

توزیع غلظت حجمی بی بعد شده نانوذرات (با قطر 50 نانومتر) پس از 5 ساعت در بافت سالم و سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی خارجی به ترتیب در شکل های 5 و 6 نشان داده شده است. همان گونه که مشخص است مقدار نفوذ نانوذرات داخل بافت سرطانی بیشتر از بافت سالم است که این رفتار به دلیل بزرگ تر بودن حفره های دیواره رگ و بافت سرطانی نسبت به بافت سالم قابل انتظار است. همان گونه که در شکل 6 مشخص است مقدار نفوذ نانوذرات داخل بافت سرطانی محدود است که این نتیجه با مطالب یادشده در مقدمه تطابق دارد.

مقدار غلظت بی بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سالم و سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی خارجی در طول 5 ساعت به ترتیب در شکل های 7 و 8 رسم شده است. همان گونه که مشخص است با گذشت زمان، سرعت جذب متوسط جذب نانوذرات کاهش می یابد، همچنین با افزایش قطر نانوذرات مقدار غلظت بی بعد شده متوسط کاهش می یابد که این کاهش در بافت سالم شدیدتر است.

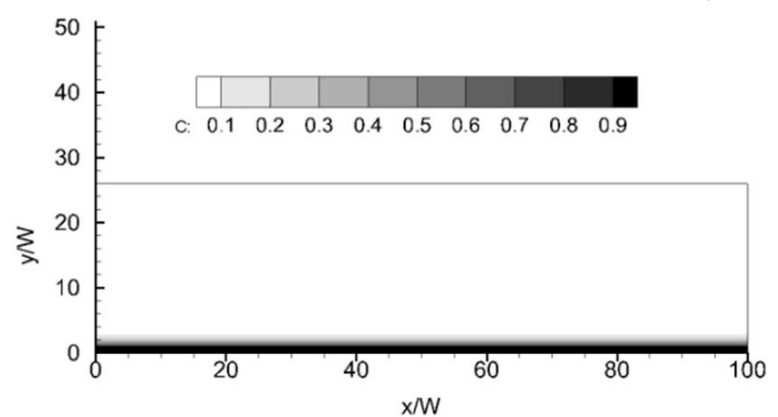


Fig.5 Distribution of dimensionless concentration 50 nm MNPs in the vessel and normal tissue after 5 hours without applying magnetic field

شکل 5 توزیع غلظت بی بعد شده نانوذرات 50 نانومتری داخل رگ و بافت سالم بدون اعمال میدان مغناطیسی پس از 5 ساعت

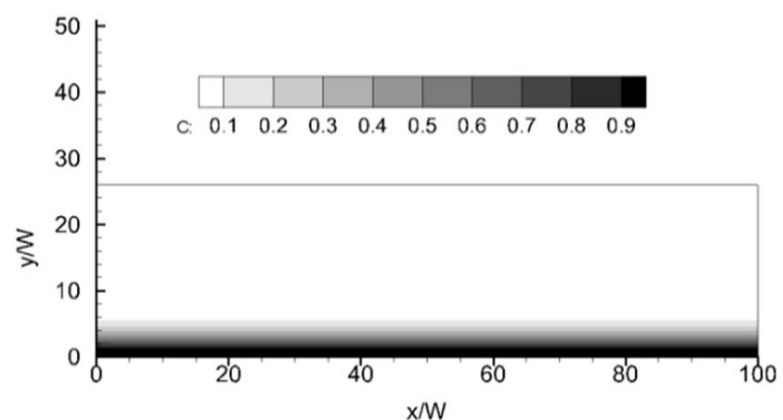


Fig.6 Distribution of dimensionless concentration 50 nm MNPs in the vessel and cancerous tissue after 5 hours without applying magnetic field

شکل 6 توزیع غلظت بی بعد شده نانوذرات 50 نانومتری داخل رگ و بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی پس از 5 ساعت

نسبت مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سالم به بافت سرطانی در سه حالت بافت سالم و سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی و بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با ابعاد مختلف در شکل 12 به نمایش در آمده است. همان‌گونه که مشخص است با بزرگتر شدن نانوذرات مقدار این نسبت در هر دو حالت کاهش می‌یابد، همچنین با اعمال میدان مغناطیسی خارجی مقدار این نسبت کاهش یافته است. برای نمونه مقدار این نسبت برای نانوذرات 70 نانومتری در بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی 0.033 است که با اعمال میدان مغناطیسی، حدوداً یک دهم شده و به 0.0035 می‌رسد.

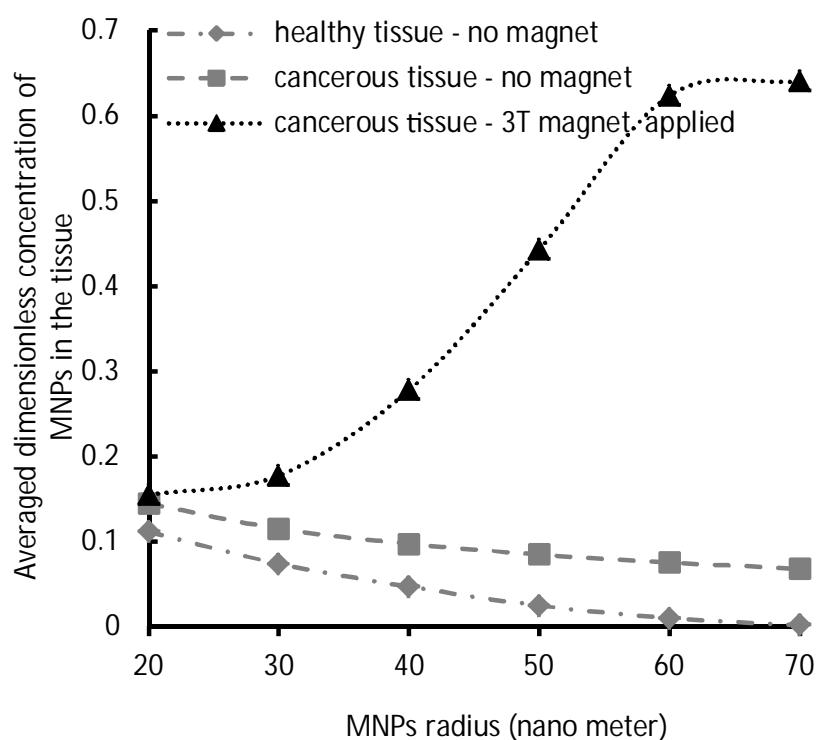


Fig.11 Comparison of averaged dimensionless concentration of MNPs for 3 state, normal and cancerous tissue without applying magnetic and cancerous tissue with applying magnetic, for different MNPs diameter

شکل 11 مقایسه مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در سه حالت بافت سالم و سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی و بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با ابعاد مختلف

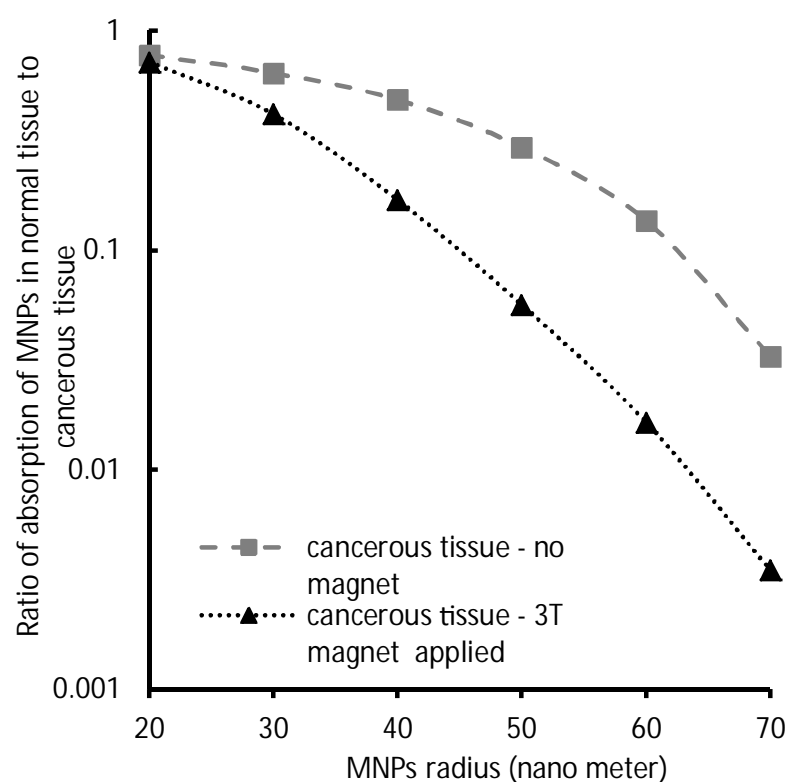


Fig.12 Ratio of absorption of MNPs in normal tissue to cancerous tissue for with and without applying magnetic field for different MNPs diameter

شکل 12 نسبت جذب نانوذرات در بافت سرطانی به بافت سالم برای نانوذرات با ابعاد مختلف با و بدون اعمال میدان مغناطیسی خارجی

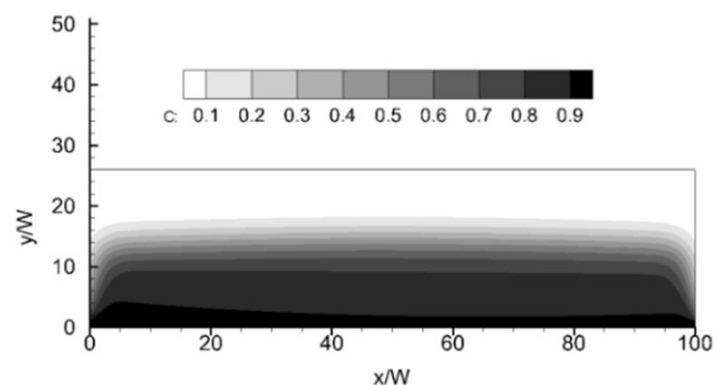


Fig.9 Distribution of dimensionless concentration 50 nm MNPs in the vessel and cancerous tissue after 5 hours with applying magnetic field

شکل 9 توزیع غلظت بی‌بعد نانوذرات 50 نانومتری داخل رگ و بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی پس از 5 ساعت

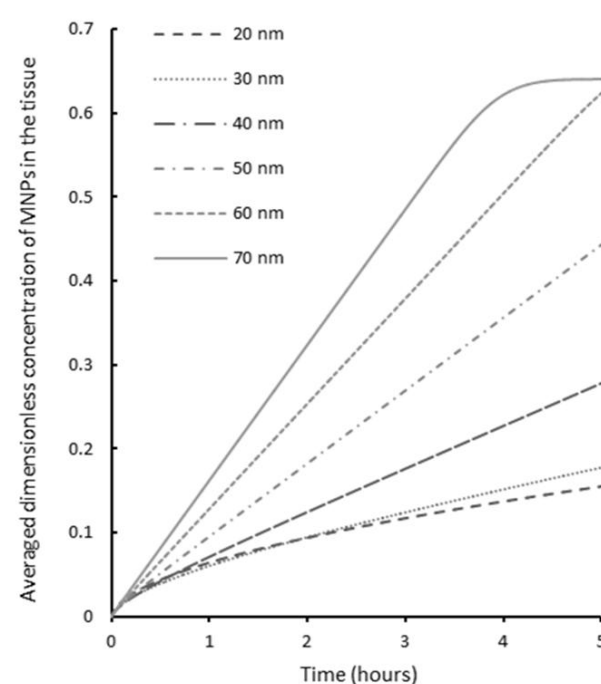


Fig.10 Averaged dimensionless concentration of MNPs in the cancerous tissue after 5 hours for different MNPs diameter with applying magnetic field

شکل 10 مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با قطرهای مختلف

3-6- مقایسه نتایج

هر چه غلظت نانوذرات و به تبع آن غلظت دارو، داخل بافت سرطانی بالاتر باشد، درمان مؤثرتر خواهد بود. به همین ترتیب هر چه مقدار غلظت آن‌ها داخل بافت سالم کمتر باشد آسیب به بافت‌های سالم کمتر خواهد بود. از این رو هر چه مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی بیشتر باشد تأثیر درمان بیشتر پیشبینی می‌شود و همچنین هرچه نسبت مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سالم به مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی کمتر باشد تأثیرات سوء جانبی کمتری در انتظار خواهد بود.

در این راستا، مقدار غلظت بی‌بعد شده متوسط نانوذرات در سه حالت بافت سالم بدون اعمال میدان مغناطیسی، بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی و بافت سرطانی با اعمال میدان مغناطیسی برای نانوذرات با ابعاد مختلف در شکل 11 مقایسه شده است. همان‌گونه که مشخص است با اعمال میدان مغناطیسی، به خصوص برای نانوذرات بزرگ‌تر، مقدار جذب نانوذرات در بافت سرطانی افزایش می‌یابد. برای نمونه مقدار جذب نانوذرات 70 نانومتری در بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی 0.068 است که با اعمال میدان مغناطیسی، حدوداً ده برابر شده و به 0.64 می‌رسد. شایان ذکر است این مقدار چندین برابر مقدار جذب نانوذرات 20 نانومتری نیز است.

7- نتیجه گیری

در این مطالعه توزیع نانوذرات مغناطیسی داخل یک شبه رگ و بافت اطراف آن تحت تأثیر یک میدان مغناطیسی خارجی مدل سازی عددی و بررسی شده است و نتایج زیر به دست آمده اند:

- بدون اعمال میدان مغناطیسی خارجی، با بزرگ تر شدن نانوذرات مقدار غلظت بی بعد شده متوسط در بافت سالم و سرطانی کاهش می یابد که این کاهش در بافت سالم چشم گیرتر است.
- با اعمال میدان مغناطیسی خارجی، با بزرگ تر شدن نانوذرات، بر مقدار جذب آن ها داخل بافت سرطانی افزوده می شود.
- بدون اعمال میدان مغناطیسی، سرعت جذب نانوذرات با گذشت زمان کاهش می یابد در حالی که با به کارگیری میدان مغناطیسی خارجی، جذب نانوذرات بین 30-60 نانومتری در بافت به صورت خطی با زمان افزایش می یابد.
- مقدار غلظت بی بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی بدون اعمال میدان مغناطیسی پایین است. در حالی که با به کارگیری میدان مغناطیسی مقدار غلظت بی بعد شده متوسط نانوذرات در بافت سرطانی چندین برابر خواهد شد. از این رو می توان انتظار داشت با به کارگیری میدان مغناطیسی تأثیر درمان افزایش یابد.
- با اعمال میدان مغناطیسی خارجی نسبت جذب نانوذرات در بافت سالم به بافت سرطانی چندین برابر کاهش می یابد. از این رو می توان انتظار داشت با به کارگیری میدان مغناطیسی خارجی اثرات سوء جانبی درمان کاهش یابد.

8- فهرست علائم و نشانه ها

علائم انگلیسی

\vec{F}_1	بردار نیروی مغناطیسی وارد بر یک ذره
n_p	تعداد نانوذرات در واحد سطح
B	چگالی شار مغناطیسی در سطح آهن ربا
V_{core}	حجم هسته فلزی نانوذره
u	سرعت افقی خون
v	سرعت عمودی خون
H	شدت میدان مغناطیسی خارجی در هر نقطه
D_B	ضریب نفوذ براونین
D_S	ضریب نفوذ پراکندگی
D_{Endo}	ضریب نفوذ نانوذرات در دیواره مویرگ
D_{tissue}	ضریب نفوذ نانوذرات در بافت
L	طول مویرگ
W	عرض مویرگ
C	غلظت بدون بعد نانوذرات
P	فشار
F_x	نیروی مغناطیسی افقی در واحد سطح
F_y	نیروی مغناطیسی عمودی در واحد سطح
D_{Blood}	مجموع ضریب نفوذ نانوذرات در خون

علائم یونانی

ρ	چگالی خون
μ_0	ضریب نفوذ پذیری مغناطیسی خلا

μ	لزجت خون
$\dot{\gamma}$	نرخ کرنش برشی
χ	مغناطیس پذیری
زیر نویس ها	
mag	آهن ربای خارجی
RBC	گلبول قرمز
MNP	نانوذرات مغناطیسی

9- مراجع

- [1] M. R. Habibi, M. Ghasemi, Numerical study of magnetic nanoparticles concentration in biofluid (blood) under influence of high gradient magnetic field, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, pp. 32–38, 2011
- [2] X. Li, K. Yao, Z. Liu, CFD study on the magnetic fluid delivering in the vessel in high-gradient magnetic field, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 320, pp. 1753–1758, 2008.
- [3] M. R. Habibi, M. Ghassemi, M. H. Hamed, Analysis of high gradient magnetic field effects on distribution of nanoparticles injected into pulsatile blood stream, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 324, pp. 1473–1482, 2012.
- [4] G. D. Zulauf, B. S. Trembly, A. J. Giustini, B. R. Flint, R. R. Strawbridge, P. J. Hoopes, Targeting of systemically-delivered magnetic nanoparticle hyperthermia using a noninvasive, static, external magnetic field, in *Proceeding of The Energy-based Treatment of Tissue and Assessment VII*, San Francisco: SPIE, pp. 8454, 2013..
- [5] Q. Cao, X. Han, L. Li, Numerical analysis of magnetic nanoparticle transport in microfluidic systems under influence of permanent magnets, *Physics D: Applied Physics*, Vol. 46, 2012
- [6] Pourmehran, O., M. Rahimi-Gorji, M. Gorji-Bandpy, T.B. Gorji. Simulation of magnetic drug targeting through tracheobronchial airway in presence of an external non-uniform magnetic field using Lagrangian magnetic particle tracking, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 393, pp. 380-393, 2015.
- [7] A. Nacev, C. Beni, O. Bruno, B. Shapiro, The behaviors of ferromagnetic nano-particles in and around blood vessels under applied magnetic fields, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 323, pp. 651–668, 2011.
- [8] H. Hashizume, P. Baluk, S. Morikawa, J. W. McLean, G. Thurston, S. Roberge, R. K. Jain, D. M. McDonald, Openings between Defective Endothelial Cells Explain Tumor Vessel Leakiness, *Pathology*, Vol. 156, pp. 1363-1380, 2000.
- [9] L. Ai, K. Vafai, A coupling model for macromolecule transport in a stenosed arterial wall, *Heat and Mass Transfer*, Vol. 49, pp. 1568–1591, 2006.
- [10] M. R. Habibi, M. Ghassemi, A. Shahidian, Investigation of Biomagnetic Fluid Flow Under Nonuniform Magnetic Fields, *Nanoscale and Microscale Thermophysical Engineering*, Vol. 16, pp. 64-77, 2012.
- [11] Berthier, Silberzan, *Microfluidics for biotechnology*, Norwood: Artech House, Inc, pp. 267-304, 2006.
- [12] A. Grief, G. Richardson, Mathematical modelling of magnetically targeted drug delivery, *Magnetism and Magnetic Materials*, Vol. 293, pp. 455–463, 2005.
- [13] R. K. Jain, L. T. Baxter, Mechanisms of Heterogeneous Distribution of Monoclonal Antibodies and Other Macromolecules in Tumors: Significance of Elevated Interstitial Pressure, *Cancer Research*, Vol. 48, pp. 7022-7032, 1988.
- [14] W. M. Saltzman, *Drug Delivery Engineering Principles For Drug Therapy*, New York: Oxford University Press, pp. 50-105, 2001.
- [15] F. Yuan, M. Dellian, D. Fukumura, M. Leunig, D. A. Berk, V. P. Torchilin, R. K. Jain, Vascular Permeability in a Human Tumor Xenograft: Molecular Size Dependence and Cutoff Size, *Cancer Research*, Vol. 55, pp. 3752-3756, 1995.
- [16] R. K. Jain, T. Stylianopoulos, Delivering nanomedicine to solid tumors, *Nature Reviews Clinical Oncology*, Vol. 7, pp. 653–664, 2010.
- [17] Loukopoulos, Tzirtzilakis, Biomagnetic channel flow in spatially varying magnetic field, *Engineering Science*, Vol. 42, pp. 571-590, 2004.