Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Nano-Titana in Radiotherapy: An In vivo Animal Study

Hamed Masumi[1],
Hadi Hasanzadeh[2],
Mostafa Rezaei-Tavirani[3],
Majid Jadidi[4],
Alireza Nikoofar[5],
Reza Nasr[6],
Amir Darbandi-Azar[7],
Ahmad Bitarafan Rajabi[8],
Vahid Semnani[9]

[1] M.Sc. Student Research Committee and Department of Medical Physics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[2] Assistant Professor, Cancer Research Center and Department of Medical Physics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[3] Professor, Proteomics Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4] Associate Professor, Department of Medical Physics, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[5] Assistant Professor, Firoozgar Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[6] M.Sc. in Medical Microbiology, Biotechnology Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran
[7] D.V.M, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[8] Associate Professor, Department of Nuclear Medicine, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[9] Associate Professor, Kowsar Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received November 15, 2016 Accepted April 23, 2017)

Abstract

Background and purpose: Among different cancers, breast cancer has a high prevalence among women and radiotherapy is used as a treatment modality in which radio sensitizers are used to increase its efficiency. Nanoparticles are such sensitizers that enhance the efficiency of radiotherapy via creation of free radicals and induction of oxidative stress. This study aimed at evaluating the synergistic effect of radiation therapy and TiO_2 nanoparticles on animal models of breast cancer.

Materials and methods: After induction of breast adenocarcinoma tumors in Balb/C, the animals were divided into several groups as control, rutile and anatase injections at 5mg/kg and 10mg/kg doses/with and without radiotherapy. Then, the efficiency of treatment was evaluated.

Results: In groups receiving anatase nanoparticles with and without radiation, the values for tumor volume, relative volume and relative volume percentage showed a small increase and a considerable reduction, respectively. In rutile groups with and without radiation, these values showed a small increase and a considerable increase, respectively. IR value reduced to negative value and then increased to zero and positive in anatase groups with and without radiation. This parameter had little changes in rutile groups with and without radiation.

Conclusion: Titanium dioxide nanoparticles increased sensitivity of tumor cells to radiation therapy due to ROS production. Compared with rutile crystals, anatase crystals have intense effect because of having a larger surface area and higher photocatalytic activity.

Keywords: cancer, radiotherapy, radiation sensitizer, TiO_2 nanoparticle

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (149): 1-13 (Persian).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 149 خرداد سال 1396 (2-13)

تاثیر نانوذرات تیتانا در پرتودرمانی: یک بررسی درون تنی در مدل حیوانی

حامد معصومی [1]
هادی حسن زاده [2]
مصطفی رضایی طاویرانی [3]
مجید جدیدی [4]
علیرضا نیکوفر [5]
رضا نصر [6]
امیر دربندی آذر [7]
احمد بیطرفان رجبی [8]
وحید سمنانی [9]

چکیده

سابقه و هدف: از میان سرطان‌های مختلف، شیوع سرطان پستان در بین زنان بیش‌تر بوده است که یکی از روش‌های درمان آن پرتودرمانی می‌باشد و برای بالابردن بازده آن از حساس‌کننده‌های پرتوی استفاده می‌شود. از جمله این حساس‌کننده‌ها، نانوذرات می‌باشند که با ایجاد استرس اکسیداتیو و ایجاد رادیکال‌های آزاد، اثر هم‌افزایی با تابش دارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر هم زمان نانوذره TiO_2 و پرتودرمانی سرطان پستان در مدل حیوانی بوده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر پس از القای تومور آدنوکارسینومای پستان در موش Balb/C ، موش‌ها به‌صورت تصادفی به گروه‌های کنترل، تزریق آناتاز با دوز 5 mg/kg و دوز 10 mg/kg با و بدون تابش، تزریق روتایل با دوز 5 mg/kg و mg/kg با و بدون تابش 10 و تابش تقسیم‌بندی شده و روند درمان در گروه‌های مختلف با ارزیابی سایز تومور مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه‌های نانوذره آناتاز با و بدون پرتودرمانی مقادیرحجم، حجم نسبی و درصد حجم نسبی، به ترتیب افزایش کم و کاهش قابل‌توجهی را نشان داد. در گروه‌های روتایل با و بدون پرتودرمانی این پارامترها به‌ترتیب افزایش خیلی کم و افزایش قابل توجهی داشت. IR برای گروه‌های آناتاز با و بدون پرتودرمانی کاهش و به مقدار منفی و سپس افزایش و به مقدار صفر و مثبت رسید و درگروه‌های روتایل با و بدون پرتودرمانی تغییرات کمی داشت.

استنتاج: نانوذره TiO_2 به‌دلیل تولید ROS سبب افزایش حساسیت پرتوی سلول‌های توموری می‌شوند. کریستال‌های آناتاز به‌دلیل سطح بزرگ تر، فعالیت فوتوکاتالیکی بیش تر و تولید رادیکال آزاد بیش‌تر نسبت به کریستال‌های روتایل موثرترند.

واژه های کلیدی: سرطان، پرتودرمانی، حساس کننده پرتویی، نانوذره TiO_2

مقدمه

سرطان یکی از علل عمده مرگ و میر در سراسر جهان است(1). 14/1میلیون موارد جدید سرطان و 8/2 میلیون مرگ ناشی از سرطان در سال 2012 در جهان اتفاق افتاده است. سرطان پستان بیش ترین سرطان

مولف مسئول: هادی حسن زاده -سمنان، مرکز تحقیقات سرطان ، دپارتمان فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران Email: - Hasanzadeh.h@semums.ac.ir
1. دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی و دپارتمان فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات سرطان ، دپارتمان فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
3. استاد، مرکز تحقیقات پر،تورمیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
4. دانشیار، دپارتمان فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
5. استادیار، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
6. کارشناس ارشد میکر، بیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
7. دامپزشک، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی قلب شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
8. دانشیار، مرکز تحقیقات مداخلات قلبی و عروقی و بخش پزشکی هسته‌ای، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی قلب شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
9. دانشیار، مرکز آموزشی، پژوهشی، درمانی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
تاریخ دریافت : 1395/8/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1395/8/26 تاریخ تصویب : 1396/2/3

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

تشخیص داده شده و یکی از عوامل مرگ و میر سرطان در میان زنان سراسر دنیاست. 1/7 میلیون مورد سرطان پستان و 521900 مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در سال 2012 تخمین زده شد و با این تخمین، سرطان پستان 25درصد از همه موارد سرطان و 15درصد از مرگ و میر سرطان در میان زنان را شامل می‌شود(2). در ایالات متحده 29درصد از موارد جدید سرطان و 14درصد از مرگ و میرهای ناشی از آن در اثر ابتلا به سرطان پستان در میان زنان در سال 2016 می‌باشد(3). شایع ترین سرطان در بین زنان ایرانی سرطان پستان است که 22 درصد از کل سرطان‌ها را شامل شده و 70 درصد از بیماران مبتلا به سرطان پستان به علت پیشرفته بودن بیماری در زمان تشخیص، در مدت کوتاهی فوت می‌کنند(4، 5). پرتودرمانی به‌عنوان یک روش اصلی در درمان سرطان‌های مختلف مطرح بوده و یکی از روش‌های کم تهاجم درمان سرطان پستان می‌باشد. در این روش پتانسیل درمانی به حداکثر رسیده، در حالی‌که آسیب به بافت‌های سالم و حیاتی اطراف به حداقل خود می‌رسد(9 - 6) پروفایل اثرات جانبی تابش یونیزان در پرتودرمانی سرطان پستان به‌طور کلی شناخته شده می‌باشد. این اثرات شامل تغییرات گسترده پوستی (ادم، اریتم و تغییرات رنگدانه‌ای)، پنومونی، پلوریت، نقایص پرفیوژن قلبی و لنفوادما است(10). به‌منظور بهینه کردن پرتودرمانی، موادی که سبب افزایش مقاومت بافت سالم یا حساسیت پرتویی بیش‌تر بافت تومورال می‌شوند، استفاده می‌شود(13 - 11). حساس‌کننده‌ها موادی هستند که تولید رادیکال های آزاد به خصوص ROS نموده و مطالعات بسیاری روی مواد مختلف برای معرفی آن‌ها به عنوان حساس کننده انجام شده است(14). نانوذرات به ویژه نانوذرات فلزی و اکسید فلزی در مقیاس گسترده‌ای توسط مصرف‌کنندگان و تولید کنندگان پزشکی به کار رفته است. با این حال، این رشد مصرف سبب آزاد شدن آن در محیط اطراف و افزایش این نانوذرات در نزدیکی محیط زندگی انسان شده و سمیت این نانوذرات فلزی و اکسید فلزی برای ارگان‌های بدن انسان را به دنبال خواهد داشت. بنابراین جامعه علمی درصدد فهم مکانیسم ایجاد آثار سمیت این نانوذرات و کنترل و کاربرد مفید آن‌ها در درمان‌های پزشکی به‌خصوص درمان سرطان‌ها با و بدون حضور دیگر فاکتورها را دارد(15، 16). مکانیسم ایجاد سمیت توسط نانوذرات، تولید گونه فعال اکسیژن (ROS) است. تولید بیش از حد گونه فعال اکسیژن می‌تواند استرس اکسیداتیو، اختلال در عملکرد حفظ فیزیولوژیکی نرمال تنظیم اکسیداسیون شود. این اثرات به نوبه خود منجر به آسیب DNA، مسیرهای سیگنالینگ سلولی تنظیم نشده، تغییر در تکامل سلولی، سمیت سلولی، مرگ آپوپتوزی و شروع مرگ سلول می‌شود. عوامل بحرانی -قطعی می‌تواند در تولید گونه فعال اکسیژن تاثیر بگذارد. این عوامل بحرانی -قطعی شامل شکل، اندازه، مساحت سطحی نانوذره، میزان بارالکتریکی سطح ذره، گروه‌های شامل کننده سطح، حلالیت ذره، انتشار یون فلزی از نانومواد و نانوفلزها، فعال‌سازی نوری، مدل واکنش‌ها با سلول، اثرات التهابی و pH محیط می‌باشند(17). نانوذرات فلزی و اکسیدهای نانوذرات فلزی به دلیل خاصیت اپتیکی ناشی از مساحت فعال زیاد و عدد اتمی بالا باعث تقویت اثر فوتوالکتریک و کامپتون (دونوع برهم‌کنش اشعه ایکس و گاما با محیط جاذب در محدوده تشخیصی و درمانی) می‌شوند(18) که در نتیجه می‌تواند سبب توسعه روش‌هایی برای نابودی سلول‌های تومورال و کاهش بقای آن‌ها همراه با کم ترین اثر جانبی، در پرتودرمانی شوند(19). TiO_2 نیز به عنوان یک ماده سازگار با بدن شناخته شده که در ابعاد نانو باعث ایجاد مقداری اثر التهابی می‌شود و این فرض را که ذرات در ابعاد نانو دارای ویژگی‌های متفاوتی هستند تأیید می‌نماید(12، 13، 20). دلایلی نشان می‌دهد که Nano-TiO_2 باعث تشکیل H_2O_2 و رادیکال آزاد هیدروکسیل شده که باعث ایجاد سمیت در سلول‌های مختلف پستانداران می‌شود(12، 21).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

دو شکل کریستالی آناتاز و روتایل نانوذره دی اکسید تیتانیوم با ورود به درون سلول و ترکیب برهم‌کنشی مستقیم با پروتئین‌ها و DNA منجر به سمیت سلولی می‌شود. مکانیسم این اثر افزایش تولید گونه فعال اکسیژن است. سطح تولید آن به گونه‌ای است که دفاع آنتی اکسیدانی سلول به ویژه در سلول‌های سرطانی را می‌شکند و سبب القای مکانیسم مرگ آپوپتوز می‌شود (12، 13، 22). دی اکسید تیتانیوم هم چنین برای از بین بردن سلول‌های سرطانی بر پایه شیمی فوتوکاتالیکی مفید می‌باشد. این مکانیسم فعال شامل تولید گونه فعال اکسیژن بیش‌تر تحت تابش اشعه فرابنفش (UV) است. اما بازده کاربرد ترکیبی تابش فرابنفش با نانوذرات دی اکسید تیتانیوم به‌دلیل نفوذ کم این تابش در بافت، بسیار پایین است. بر همین اساس نانوذرات TiO_2 که به تنهایی یا بهینه شده همراه با گادولینیوم و سایر عناصر نادر خاکی توسط تابش اشعه ایکس تهییج شده و در اثر واکنش فوتوکاتالیکی سطح بیش تری از رادیکال گونه فعال اکسیژن (ROS) و رادیکال هیدروکسیل (OH) را تولید و سبب ایجاد حساسیت پرتویی سلول سرطانی می‌شود (18). لذا در این مطالعه با توجه به مطالعات قبلی (12، 13)، در زمینه حساس‌کنندگی پرتوی این نانوذره در شرایط in vitro روی رده‌های سلولی مختلف بالاخص رده سلولی سرطان پستان، میزان حساسیت پرتوی القاء شده در مدل حیوانی سرطانی که موش inbred balb/c حامل تومور آدنوکارسینومای پستان تحت تابش دز cGy 200 از فوتون‌های MV 6 شتابدهنده خطی می‌باشد، بررسی شده تا در نهایت بتوان با دوزهای کم تر پرتو در پرتودرمانی سرطان پستان به بازده درمانی مشابهی با دوزهای پرتویی معمول دست پیدا نمود.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به روش تجربی انجام شده است.

القای تومور

در این مرحله از کار با آماده بودن حیوانات دهنده حامل بافت تومورآدنوکارسینومای پستان که موش‌های ماده in bred Balb/C 6تا8هفته‌ای بودند و به‌صورت خودبه خود مبتلا شده بودند ، موش‌های ماده in bred Balb/C 4 تا 6 هفته‌ای گیرنده پیوند که به مدت 7 تا 10 روز برای عادت به شرایط جدید در آزمایشگاه حیوانی نگهداری شده بودند و به وزن تقریبی 20 گرم رسیده بودند برای پیوند به آزمایشگاه منتقل گردیدند. کلیه تجهیزات جراحی در دستگاه اتوکلاو استریل شدند. برای شروع پیوند پس از کشتن حیوان دهنده پیوند و استخراج بافت توموری آن، کلیه زواید بافت جداشده و بافت دوبار در محلول PBS استریل شست و شو گردید. برای کاهش آسیب در طول برش با استفاده از تیغ جراحی و با حرکت درجا و فشاری آن، بافت تومور آدنوکارسینومای پستان به قطعات یکسان با قطر 2تا 3 میلی‌متر تقسیم گردید. سپس حیوان گیرنده پیوند با تزریق داروی بی‌هوشی (0/5 سی‌سی زایلازین با 1 سی‌سی کتامین مخلوط شده و با افزودن آب مقطر، حجم محلول به 10 سی‌سی رسید. برای بی‌هوشی حیوان‌ها به‌ازای هر گرم وزن حیوان مقدار µl 10 از محلول فوق به حیوان تزریق شد که پس از حدود 3تا 5 دقیقه حیوان بی‌هوش شده و به مدت تقریبی 30تا 45 دقیقه بی‌هوش می‌ماند)، بی‌هوش شده و با استفاده از الکل 70درصد ناحیه پیوند عاری از آلودگی شده و استریل شد. سپس ناحیه کنار عضله پای حیوان بازشده و یک قطعه از بافت تومور تازه برش‌زده شده زیر پوست حیوان قرار گرفته و محل پیوند توسط کلیپس بخیه بسته شد (23، 24). در دو روز اول پس از پیوند آنتی‌بیوتیک در آب حیوان‌ها ریخته شد تا از احتمال بروز عفونت‌های ثانویه کاسته شود. هر دو روز یک‌بار حیوان‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند تا تومور به سایز مورد نظر برای شروع درمان (قطر 7تا10 میلی‌متر) برسند (تصویر شماره 1).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

تصویر شماره 1: مراحل القای تومور آدنوکارسینومای پستان از موش Balb/C منشا تومور به موش های گیرنده تومور

تزریق به حیوانات

پس از گذشت 12 روز از القای تومور و رسیدن به سایز مطلوب، حیوان‌ها به‌صورت تصادفی در 10 گروه و در هر گروه 7 راس موش in bred Balb/C تقسیم بندی شدند. گروه‌های درمانی شامل کنترل، تزریق آناتاز با دوز 5 mg/kg، تزریق آناتاز با دوز 10 mg/kg، تزریق روتایل با دوز 5 mg/kg، تزریق آناتاز با دوز 10 mg/kg، پرتودرمانی با دوز 200 سانتی گری، تزریق آناتاز با دوز 5 mg/kg و 200 سانتی گری پرتو، تزریق آناتاز با دوز 10 mg/kg و 200 سانتی گری پرتو، تزریق روتایل با دوز 5 mg/kg و 200 سانتی گری پرتو و تزریق روتایل با دوز 5 mg/kg و 200 سانتی گری پرتو بودند .(تصویر شماره 2) به گروه کنترل تزریق هیچ ماده‌ای صورت نگرفت تا تاثیر عوامل خارجی در نظر گرفته شوند و از مطالعه حذف شوند.

تصویر شماره 2: تزریق کریستال آناتاز و روتایل از نانوذرات TiO_2 به حیوانات گروه های مورد مطالعه

تابش دهی حیوانات

برای تابش دهی حیوان‌هایی که تومور آدنوکارسینومای پستان به آن‌ها القاء گردیده بود پس از رسیدن به سایز مطلوب و تزریق نانو ذره تیتانیم اکسید، از دستگاه شتاب دهنده خطی 6MV (مدل Elekta Compact) که برای مقاصد درمانی در بخش پرتودرمانی بیمارستان فیروزگر مستقر بود، استفاده گردید. برای تابش‌دهی از دوز 200 cGy با یک میدان $10*10\ cm^2$ و تکنیک استاتیک و آهنگ دوز واقعی 196 MU/min با SSD=100 cm شتاب دهنده خطی استفاده شد. برای هربار تابش‌دهی، سه موش در محفظه ثابت کننده مخصوص تابش‌دهی قرار گرفتند (تصویر شماره 3).

تصویر شماره 3: تابش دهی گروه های درمانی با فیکس کردن حیوانات در میدان 10*10شتاب دهنده خطی 6MV Elekta Compact

اندازه گیری

برای ارزیابی تاثیر درمان بر رشد تومور، طول(a)، عرض (b) و عمق (d) برای هر موش اندازه‌گیری می‌شود و اندازه‌گیری قطر تومورها به‌سیله کولیس دیجیتال(25) با دقت 0/01 میلی‌متر به مدت یک ماه هر سه روز یک‌بار صورت می‌گیرد (تصویر شماره 4). در نهایت حجم تومور (V) که شکلی نزدیک بدیک بیضی گون دارد از رابطه 1 محاسبه شد(26):

$$V = \frac{4}{3}\pi\left[\left(\frac{a}{2}\right) * \left(\frac{b}{2}\right) * \left(\frac{c}{2}\right)\right] \qquad \text{رابطه 1}$$

در رابطه فوق a، b و c اقطار اندازه‌گیری شده تومور در سه راستای عمود بر هم هستند. شایان ذکر

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

است علاوه بر بررسی روند رشد و افزایش حجم تومور، برای بررسی اثرات درمانی و هم افزایی نانوذرات تیتانا با تابش، از سه پارامتر میانگین درصد تغییرات نسبی حجم تومور $(\frac{\Delta V}{V_0})$ (رابطه 2)، میانگین تغییرات نسبی حجم تومور $(\frac{V}{V_0})$، و درصد توقف رشد تومور (Inhibition Ratio) (رابطه 3) استفاده می‌شود (23، 24). روش محاسبه پارامترهای مذکور به شرح ذیل می‌باشد:

رابطه 2 $\text{تغییرات نسبی حجم تومور} = \frac{\Delta V}{V_0} = \frac{V-V_0}{V_0} \times 100$

در رابطه فوق درصد تغییرات نسبی حجم تومور براساس حجم تومور در روز اول اندازه‌گیری (V_0) و حجم تومور در روز خاص اندازه‌گیری (V) برای هر راس موش محاسبه شد و سپس مقدار $\frac{\Delta V}{V_0}$ برای آن روز خاص اندازه‌گیری در گروه مربوطه میانگین‌گیری خواهد شد.

تصویر شماره 4: اندازه گیری تومور با کولیس دیجیتال در سه راستای عمود برهم برای به دست آوردن حجم تومور هر حیوان

رابطه 3 $\text{درصد توقف رشد تومور} = IR = \frac{\bar{V}_c - \bar{V}_g}{\bar{V}_c} \times 100$

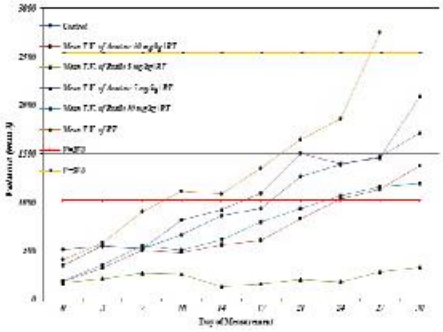
در رابطه فوق $\bar{V}_c$ میانگین حجم تومور گروه کنترل در یک روز خاص و $\bar{V}_g$ میانگین حجم گروه مورد نظر در همان روز خاص است. هم چنین نمودار تغییرات نسبی حجم تومور $(\frac{V}{V_0})$ و حجم تومورها برای گروه‌های مختلف در روزهای اندازه‌گیری به همراه نمودارهای $V=2V_0$ و $V=5V_0$ رسم گردید. این حجم‌ها زمان دوبرابرشدن و پنج برابر شدن حجم تومور در گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد که معیاری برای سنجش سرعت افزایش حجم تومور در گروه‌های مختلف و میزان موثر بودن یا عدم موثر بودن درمان است. نمودارهای مربوط به گروه‌های دریافت کننده غلظت‌های مختلف دو نوع کریستال نانوذره TiO_2 با و بدون تابش جهت ارزیابی روند درمان مورد مقایسه قرار خواهند گرفت.

یافته ها

پس از تزریق داخل صفاقی محلول‌های حاوی کریستال‌های آناتاز و روتایل نانوذره دی‌اکسید تیتانیوم به گروه‌های مورد مطالعه و تابش‌دهی گروه‌های مدنظر، با ارزیابی‌های صورت گرفته روی گروه‌های موردنظر یافته‌های مطالعه به شرح ذیل می‌باشد:

کریستال آناتاز از نانوذره دی اکسید تیتانیوم

ارزیابی حجم تومورها (نمودار شماره 1) در گروه آناتاز با غلظت 10mg/kg به‌همراه تابش، شیب افزایش حجم تومور در مقایسه با گروه‌های کنترل و گروه درمانی با تابش از مقدار کم تری برخوردار است. نکته جالب توجه، توقف رشد تومور در گروه آناتاز 10mg/kg به‌همراه تابش تا روز هفدهم پس از شروع درمان می‌باشد.



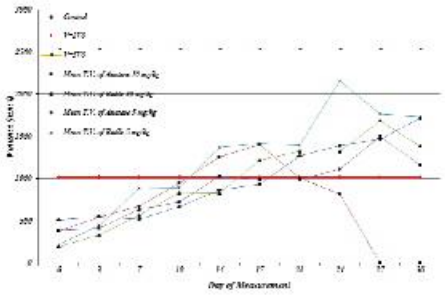
نمودار شماره 1: تغییرات حجم در گروه های آناتاز با تابش با دوزهای 5 mg/kg و 10، تابش تنها، کنترل و روتایل با تابش و دوزهای mg/kg 5 و 10 به همراه منحنی های دو و پنج برابر حجم اولیه

www.SID.ir

Archive of SID

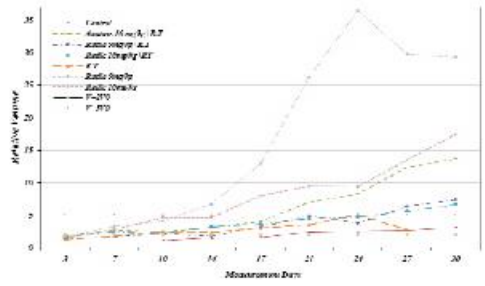
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

در گروه درمانی آناتاز با غلظت 5mg/kg به‌همراه تابش روند افزایش رشد تومور نسبت به گروه کنترل از شیب بیش تری برخوردار بوده که البته با تغییراتی در روزهای مختلف همراه می‌باشد، هر چند در مقایسه با گروه‌های درمانی با تابش به‌تنهایی روند رشد کندتر شده است. در رابطه با گروه درمانی با تابش نیز مشاهده می‌شود که روند رشد نسبت به گروه کنترل تسریع یافته که می‌تواند به‌دلیل از بین رفتن لایه خارجی تومور جامد در اثر تک‌دوز اعمال شده و تا حدودی کنترل رشد تا روز 14ام پس از شروع درمان و سپس تحریک مجدد تومور و رشد سرعت یافته آن تا پایان بررسی حجم تومور باشد که بایستی مطالعات تکمیلی بقاء و پاتولوژی در این خصوص صورت پذیرد. از نظر سرعت رشد تومور، زمان دو برابرشدن حجم تومور در گروه با غلظت 5 mg/kg آناتاز با تابش روز 13ام اندازه‌گیری و برای گروه با غلظت 10 mg/kg با تابش روز 23ام اندازه‌گیری بود. در حالی‌که در دو گروه حجم تومور در مقایسه با گروه تابش تنها در مدت زمان یک‌ماهه بررسی حجم تومور، به پنج برابر حجم اولیه افزایش نیافت. بر اساس نمودار حجم تومور(نمودار شماره 2).



نمودار شماره 2: تغییرات حجم در گروه های آناتاز بدون تابش و روتایل بدون تابش با دوزهای 5 mg/kg و 10 به همراه منحنی های دو و پنج برابر حجم اولیه

در گروه آناتاز با غلظت 10 mg/kg بدون تابش، ابتدا یک افزایش در حجم تومور پدید آمد و سپس از روز 16ام اندازه‌گیری کاهش در حجم تومور پدیدار گردید. هم چنین در این گروه زمان رسیدن حجم تومور به دو برابر حجم اولیه در روزهای 9ام و 23ام اندازه‌گیری اتفاق افتاد و از روز 27ام حجم تومور به صفر رسید (تومور محو گردید 9). برای گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg بدون تابش، حجم تومور در فاصله روزهای 13ام تا 21ام در حدود دو برابر حجم اولیه ثابت مانده و پس از آن حجم تومور سیری نزولی به خود گرفت. در هیچ یک از گروه‌های بدون تابش حجم تومور به پنج برابر حجم اولیه نرسید. در نمودار تغییرات حجم نسبی تومور (نمودار شماره 3)، برای گروه آناتاز با غلظت 10mg/kg همراه با تابش یک افزایش در حجم نسبی تومور در مقایسه با گروه کنترل ایجاد شد اما این روند افزایشی در مقایسه با گروه تابش، آهسته بود.



نمودار شماره 3: تغییرات نسبی حجم تومور در گروه های روتایل با و بدون تابش با غلظت های 5 mg/kg و 10، گروه آناتاز با تابش باغلظت 10mg/kg، گروه های تابش و کنترل و حجم نسبی دو و پنج برابر حجم اولیه

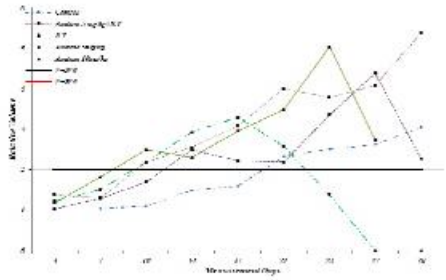
روزهای 4ام و 16ام اندازه‌گیری حجم نسبی تومور به‌ترتیب به مقدار دو و پنج برابر حجم اولیه رسید. در گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg با تابش (نمودار شماره 4)، حجم نسبی تومور با یک شیب ملایم در مقایسه با گروه تابش تنها افزایش داشت. در این گروه یک حجم نسبی تومور بالا از روز ابتدای اندازه‌گیری در مقایسه با گروه کنترل وجود داشت. در روزهای 8ام و 28ام اندازه‌گیری، حجم نسبی تومور به ترتیب دو و پنج برابر حجم اولیه گردید. حجم نسبی تومور در گروه‌های

www.SID.ir

Archive of SID

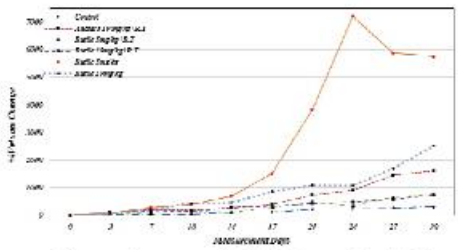
Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

آناتاز با غلظت‌های 5 mg/kg و 10 mg/kg بدون تابش، حجم نسبی ابتدا یک روند افزایشی و سپس یک روند کاهشی داشت به‌طوری‌که در گروه آناتاز 10 mg/kg بدون تابش به مقدار صفر رسید. برای گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg بدون تابش زمان دوبرابر شدن حجم نسبی روز 10ام اندازه‌گیری بود.



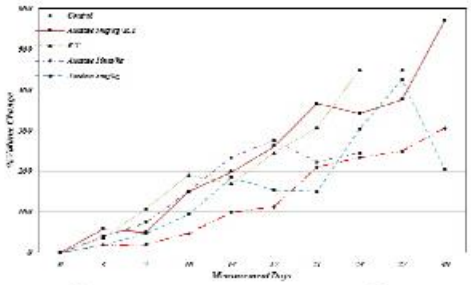
نمودار شماره 4: تغییرات نسبی حجم تومور در گروه های آناتاز بدون تابش با غلظت های5 mg/kg و 10، گروه آناتاز با تابش باغلظت 5 mg/kg، گروه های تابش و کنترل و حجم نسبی دو و پنج برابر حجم اولیه

در نمودار درصد تغییرات حجم نسبی، درصد حجم نسبی تومور در گروه آناتاز با غلظت 10 mg/kg (نمودار شماره 5) همراه با تابش، در مقایسه با گروه درمانی تابش (نمودار شماره 6) و گروه کنترل افزایش داشت.

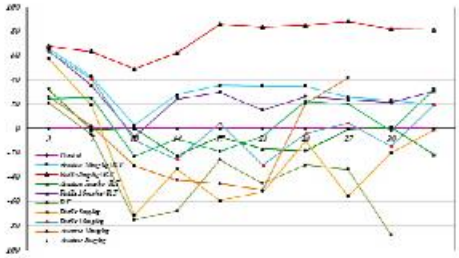


نمودار شماره 5: درصد تغییرات نسبی حجم تومور در گروه های روتایل با و بدون تابش با غلظت های5 mg/kg و 10، گروه آناتاز با تابش باغلظت 10mg/kg، گروه های تابش و کنترل

درصد نسبی حجم تومور در گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg در مقایسه با گروه کنترل و تابش به آهستگی افزایش یافت. نمودار شماره 6 موید یک افزایش در درصد نسبی حجم تومور و سپس یک کاهش در این مقدار در گروه بدون تابش آناتاز با غلظت 10mg/kg بود درحالی‌که در گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg (نمودار شماره 6) یک تغییر نوسانی در درصد نسبی حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل و تابش مشاهده شد. نمودار شماره 7 که نشان‌دهنده درصد توقف رشد تومور (Inhibition Ratio) می‌باشد از رابطه 3 به‌دست آمده است.



نمودار شماره 6: درصد تغییرات نسبی حجم تومور در گروه های آناتاز با و بدون تابش با غلظت های 5 mg/kg و 10، گروه آناتاز با تابش باغلظت 5 mg/kg، گروه های تابش و کنترل



نمودار شماره 7: درصد توقف در رشد تومور (IR) برای تمامی گروه های مورد مطالعه

این پارامتر بیان گر موفقیت و یا عدم موفقیت روند درمان است. با توجه به این موضوع، مقدار IR برای گروه آناتاز با غلظت 10mg/kg با تابش مثبت بود و در ابتدا یک کاهش متوسط و سپس افزایش تقریباً آهسته و ثابتی پیدا کرد. برای گروه آناتاز با غلظت 5 mg/kg با تابش مقدار IR در ابتدا مثبت و سپس کاهش یافته و

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

مقدار این پارامتر منفی شد. برای گروه آناتاز بدون تابش با غلظت 10 mg/kg مقدار IR در ابتدا مثبت و سپس در روزهای پسین اندازه‌گیری به مقدار منفی و سپس مثبت و در نهایت به مقدار صفر رسید. مقدار IR برای گروه آناتاز بدون تابش با غلظت 5 mg/kg در ابتدا مقدار این پارامتر مثبت و سپس در روزهای بعدی اندازه‌گیری کاهش و به مقدار منفی و در نهایت به مقدار مثبت رسید.

کریستال روتایل از نانوذره دی اکسید تیتانیوم

بر اساس نمودار شماره 1 حجم تومور در گروه روتایل با تابش با غلظت 10 mg/kg یک افزایش حجم تومور متوسط در مقایسه با گروه کنترل و افزایش آهسته در مقایسه با گروه تابش داشت. زمان دو برابر شدن حجم تومور در این گروه روز 21ام اندازه‌گیری بود. برای گروه با تابش روتایل با غلظت 5 mg/kg طبق نمودار شماره 1 حجم تومور افزایشی ملایم و آهسته در مقایسه با گروه کنترل و درمانی تابش نشان داد که هرگز حجم تومور در این گروه به 2 و 5 برابر حجم اولیه نرسید. نمودار شماره 2 برای دو گروه روتایل با تابش با غلظت‌های 5 mg/kg و 10 mg/kg یک افزایش قابل‌توجه و زیاد در حجم تومور در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. زمان دوبرابر شدن حجم تومور برای این دو گروه به ترتیب روز 14ام و 9ام اندازه‌گیری بود. بر اساس نمودار شماره 3 در گروه با تابش روتایل با غلظت 10 mg/kg، یک افزایش کند در مقدار حجم نسبی تومور در مقایسه و مشابه با گروه کنترل و گروه تابش به‌دست آمد. زمان دو برابر شدن و پنج برابر شدن حجم نسبی تومور در این گروه به‌ترتیب روزهای 4ام و 23ام اندازه گیری بود. برای گروه با تابش روتایل با غلظت 5 mg/kg افزایش حجم نسبی تومور مشابه و در مقایسه با گروه کنترل و تابش قابل‌توجه نبود. زمان دو برابر شدن حجم تومور در این گروه روز 5ام تا 12ام اندازه‌گیری و زمان پنج برابر شدن حجم تومور روزهای 18ام و 24ام اندازه‌گیری است. برای گروه‌های روتایل بدون تابش با غلظت 5 mg/kg و 10 افزایش قابل‌توجهی در حجم نسبی تومور در مقایسه با گروه کنترل و درمانی تابش بر اساس نمودار شماره 3 مشاهده می شود. زمان دو برابر و پنج برابرشدن برای گروه بدون تابش روتایل با غلظت 10 mg/kg به‌ترتیب روزهای 3ام و 13ام اندازه‌گیری و برای گروه بدون تابش روتال با غلظت 5 mg/kg زمان دو برابر و پنج برابر شدن حجم تومور به‌ترتیب روزهای 2ام و 10ام اندازه‌گیری است. در نمودار درصد تغییرات نسبی حجم تومور (نمودار شماره 5)، درصد حجم نسبی برای دو گروه با تابش روتایل با غلظت‌های 5 mg/kg و 10 مقدار درصد حجم نسبی تومور در مقایسه با گروه‌های کنترل و تابش، یک افزایش آهسته و کم را نشان داد درحالی‌که برای گروه‌های بدون تابش روتایل با غلظت های 5 mg/kg و 10 در مقایسه با گروه گروه کنترل و درمانی با تابش تنها یک افزایش قابل‌توجه در مقدار درصد حجم نسبی تومور مشاهده شد.

در نمودار درصد توقف رشد تومور(نمودار شماره 7)، مقدار پارامتر IR برای دو گروه با تابش روتایل با غلظت‌های 5 mg/kg و 10 مثبت و یک کاهش و افزایش نسبتاً کم و ثابتی داشت. مقدار IR برای گروه بدون تابش روتایل با غلظت 10mg/kg ابتدا مثبت و سپس روند نزولی و مقدار آن منفی و در نهایت افزایش و در جهت مثبت محور عمودی می‌شود. برای گروه روتایل بدون تابش با غلظت 5mg/kg مقدار IR ابتدا مثبت و سپس در روزهای پسین کاهش و منفی در جهت محور عمودی و سپس به نزدیکی صفر افزایش می‌یابد.

بحث

فناوری نانو در علوم مختلف شامل داروسازی، زیست فناوری، دستگاه‌های پزشکی، تشخیص بیماری‌ها و ناهنجاری‌ها، ژن درمانی، تحویل دارو، مهندسی بافت، رباتیک، محیط زیست و الکترونیک کاربرد دارد(27).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

در حیطه پزشکی فناوری نانو و کاربردهای آن در تشخیص و درمان سرطان‌ها است که سبب پیشرفت درمان و و تصویربرداری تشخیصی سرطان می‌شود (28). دی اکسید تیتانیوم یک اکسید فلزی - معدنی به صورت نانوسیلیکات طبیعی است که در شکل‌های آناتاز، روتایل و بروکیت به طور گسترده‌ای در داروسازی، سرامیک‌ها و به‌دلیل ایجاد سمیت سلولی با تولید گونه فعال اکسیژن (ROS) و فعالیت فوتوکاتالیکی و ویژگی‌های شیمیایی در پژوهش‌های درمان و تشخیص سرطان کاربرد دارد (29). هر دو کریستال آناتاز و روتایل یک ساختار کریستالی چهارضلعی هستند که فعالیت فوتوکاتالیکی قابل توجهی دارند که فرم آناتاز فعالیت فوتوکاتالیکی بیش‌تری در مقایسه با فرم روتایل دارد (30). نانوذره دی‌اکسید تیتانیوم در محیط سلولی با مولکول‌های آب واکنش داده و با فرآیند گیراندازی الکترونی، رادیکال آزاد هیدروکسیل (OH) و گونه فعال اکسیژن (ROS) تولید می‌کند. کریستال آناتاز در میتوکندری سلول‌ها تجمع یافته و باعث ایجاد اختلال در زنجیره الکترونی و آسیب به فعالیت میتوکندری می‌شود درحالی‌که کریستال روتایل در سلول‌ها پراکنده شده و وارد ساختمان میتوکندری نمی‌شود (22). در بررسی پاسخ سلولی نسبت به دزهای مختلف این ماده نتایج متفاوتی وجود دارد. در برخی مطالعات نشان داده شده که در غلظت‌های TiO_2 در گستره 200 -5 µg/ml که 12تا72 ساعت در معرض سلول قرارگرفته است هیچ اثر سمی دیده نشده است (20، 31، 32)؛ اما در غلظت‌های بالاتر، نانوذره سمیت بیش تری در مقایسه با غلظت‌های پایین دارد که در صورت کاربرد هم زمان نانوذره دی اکسید تیتانیوم همراه با تابش‌های گاما، با توجه به تجمع غیرفعال نانوذره در سلول‌های تومورال به دلیل آنژیوژنز بالا اثری هم افزایی خواهد داشت (33). مطالعات تاثیر به‌کارگیری هم‌زمان این نانوذرات با تابش فرابنفش نوع A با طول‌موج 350 نانومتر را مورد بررسی قرار داده‌اند که نمونه آن، درمان فوتودینامیک با استفاده از ویژگی نوری نانوذره دی‌اکسید تیتانیوم است. البته عمق نفوذ تابش‌های در بافت کم می‌باشد (34، 35). از اثرات هم‌زمان تابش‌های یون‌ساز به همراه دو فرم کریستال آناتاز و روتایل نانوذره دی اکسید تیتانیوم به مطالعه رضایی و همکاران روی رده‌های سلولی سرطان پستان و سرطان معده اشاره کرد (13).

یافته‌های این مطالعه نشان داد که نانوذرات TiO_2 در حضور تابش پرتوهای فوتونی حاصل از شتاب دهنده 6 MV میزان سمیت سلول‌های تومورال را افزایش داده و روند درمان تومور آدنوکارسینومای پستان را بهبود بخشید. این بهبود درمان به نوع کریستال نانوذره وابسته بوده است. براساس یافته‌های مطالعه میزان سه پارامتر حجم، حجم نسبی و درصد حجم نسبی در حضور کریستال آناتاز نانوذره دی‌اکسید تیتانیوم و تابش به صورت کند و با آهنگ آهسته افزایش یافت و حتی میزان این سه پارامتر در حضور و عدم حضور تابش برای این نوع کریستال نانوذره کاهش یافت. میزان پارامتر IR برای این نوع کریستال نانوذره بیش تر و حتی در گروه‌های با و بدون تابش مثبت بود که نشان از موفقیت روند درمان در حضور این نانوذره و تجمع آن در تومور آدنوکارسینومای پستان بود، زیرا افزایش میزان پارامتر IR پس از کاهش آن برای این نوع کریستال، موثر بودن روند درمان با این نانوکریستال آناتاز را نشان می‌دهد. میزان کاهش و یا افزایش آهسته در این سه پارامتر در غلظت 10mg/kg از نانوذره آناتاز بیش تر از غلظت 5 mg/kg بود. براساس مطالب و مطالعاتی که بیان شد این موضوع می‌تواند ناشی از تجمع کریستال آناتاز نانوذرات در داخل میتوکندری سلول‌ها و ایجاد آسیب در فعالیت‌های میتوکندری و هم‌چنین تولید گونه فعال اکسیژن (ROS) و آسیب به DNA و هسته سلول باشد. درمورد کریستال روتایل از نانوذره TiO_2 سه پارامتر حجم، حجم نسبی و درصد حجم نسبی افزایش متوسط تا افزایش قابل توجهی را در مقایسه به گروه کنترل و تابش داشت و هم چنین میزان

www.SID.ir

Archive of SID

افزایش در مقدار این سه پارامتر در غلظت 5 mg/kg کم تر از غلظت 10 mg/kg بود. این یافته‌ها می‌تواند بیان‌کننده بی‌تاثیر بودن کریستال روتایل از نانوذره TiO_2 بر روند بهبود درمان در حضور و عدم حضورتابش باشد. پارامتر IR در گروه‌های کریستال روتایل TiO_2 با و بدون تابش به‌طور کلی مقداری منفی و افزایش و کاهش کمی را نشان داد که بی‌اثر بودن این نانوذره در بهبود روند درمان تومور آدنوکارسینومای موش Inbred Balb/C را بیان کرد.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که کریستال آناتاز نانوذره TiO_2 می‌تواند به عنوان یک نانوعامل حساس‌کننده پرتویی مناسب در پرتودرمانی تومورهای سرطان پستان به ویژه تومورآدنوکارسینومای داکتال و لوبولار استفاده شده و در دوزهای تابشی کم، نتایج مشابه و قابل قبول با دوز زیاد بدون حضور این عامل حساس‌کننده ایجاد کند. طبق مباحث فوق اثر این نانوذره کاملاً به غلظت و یا دوز مورد تزریق نانوذره وابسته است. اما باید مطالعات بیش‌تری در مورد تاثیر آن بر سایر مدل‌های سرطانی و مدل‌های حیوانی صورت پذیرد.

سپاسگزاری

از حمایت‌های مالی و امکانات سخت‌افزاری معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بخش تحقیقات حیوانی مرکز آموزشی و پژوهشی قلب شهید رجایی و مرکز پرتودرمانی بیمارستان فیروزگر تشکر می‌شود. یافته‌های این مقاله مربوط به پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای حامد معصومی و بخشی از طرح تحقیقاتی مشترک بین دانشگاه علوم پزشکی سمنان و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد.

References

1. Stewart B, Wild CP. World Cancer Report 2014. Earopean Society For Medical Oncology, 2015.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87-108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A .Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016; 66(1): 7-30.
4. Harirchi I, Karbakhsh M, Kashefi A, Momtahen AJ. Breast cancer in Iran: results of a multi-center study. Asian Pac J Cancer Prev. 2004; 5(1): 24-27.
5. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin D. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev. 2005; 6(3): 359-363.
6. Rabatic BM. Experimental Therapies in Breast Cancer. Breast Cancer Biology for the Radiation Oncologist: Springer; 2014. p. 81-90.
7. Nazemi-Gelyan H, Hasanzadeh H, Makhdumi Y, Abdollahi S, Akbari F, Varshoee-Tabrizi F, et al. Evaluation of Organs at Risk's Dose in External Radiotherapy of Brain Tumors. Iran J Cancer Prev. 2015; 8(1): 47-52.
8. Nikoofar A, Hoseinpour Z, Rabi Mahdavi S, Hasanzadeh H, Rezaei Tavirani M. High-Dose-Rate (192)Ir Brachytherapy Dose Verification: A Phantom Study. Iran J Cancer Prev. 2015; 8(3): e2330.
9. Nazemi Gelyan H, Makhdumi Y, Nikoofar A, Hasanzadeh H. Measurement of surface dose in external radiotherapy of brain frontal

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

lobe: A study on patient and phantom. Koomesh. 2016; 17(2): 323-328.

10. Halperin EC, Brady LW, Wazer DE, Perez CA. Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology. 6th ed. Lippincott: Williams & Wilkins; 2013.

11. Zabbarova I, Kanai A. Targeted delivery of radioprotective agents to mitochondria. Mol Interv. 2008; 8(6): 294-302.

12. Dolat E, Hasanzadeh H, Rezaei-Tavirany M, Heydari-keshel S, Jabbari-Arfaee A, Seyyedi S, et al. Evaluation of Synergistic Effect of TiO2 Nanoparticles and Gamma Rays on Human Breast Cancer Cell Line. J Ilam Univ Med Sci. 2013; 20(4): 223-230.

13. Rezaei-Tavirani M, Dolat E, Hasanzadeh H, Seyyedi S-S, Semnani V, Sobhi S. TiO_2 Nanoparticle as a sensitizer drug in radiotherapy: in vitro study. Iran J Cancer Prev. 2013; 6(suppl 1): 37-44.

14. Javvadi P, Segan AT, Tuttle SW, Koumenis C. The chemopreventive agent curcumin is a potent radiosensitizer of human cervical tumor cells via increased reactive oxygen species production and overactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway. Mole Pharmacol. 2008; 73(5): 1491-1501.

15. Sarkar A, Ghosh M, Sil PC. Nanotoxicity: oxidative stress mediated toxicity of metal and metal oxide nanoparticles. J Nanosci Nanotechnol. 2014; 14(1): 730-743.

16. Omidi M, Yadegari A, Zali H, Hashemi M, Hasanzadeh H. Cancer cell detection using electrochemical nanobiosensor based on graphene/ gold nanoparticle. Koomesh. 2016; 18(1): 211-219.

17. Fu PP, Xia Q, Hwang H-M, Ray PC, Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: generation of reactive oxygen species. J Drug Anal. 2014; 22(1): 64-75.

18. Kwatra D, Venugopal A, Anant S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. Translational Cancer Research. 2013; 2(4): 330-342.

19. Ren F, Bhana S, Norman DD, Johnson J, Xu L, Baker DL, et al. Gold nanorods carrying paclitaxel for photothermal-chemotherapy of Bioconjug Chem. 2013; 24 (3): 376-386.cancer.

20. Peters K, Unger RE, Kirkpatrick CJ, Gatti AM, Monari E. Effects of nano-scaled particles on endothelial cell function in vitro: studies on viability, proliferation and inflammation. J Mater Sci Mater Med. 2004; 15(4): 321-325.

21. Gurr J-R, Wang AS, Chen C-H, Jan K-Y. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. Toxicology. 2005; 213(1-2): 66-73.

22. Jin C, Tang Y, Yang FG, Li XL, Xu S, Fan XY, et al. Cellular toxicity of TiO2 nanoparticles in anatase and rutile crystal phase. Biol Trace Elem Res. 2011; 141(1-3): 3-15.

23. Alamolhoda M, Mokhtari-Dizaji M, Barati AH, Hasanzadeh H. Comparing the in vivo sonodynamic effects of dual- and single-frequency ultrasound in breast adenocarcinoma. J Med Ultrason (2001) . 2012; 39(3): 115-125.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:05 +0430 on Sunday September 17th 2017

24. Hasanzadeh H, Mokhtari-Dizaji M, Bathaie SZ, Hassan ZM. Effect of fractionation on treatment outcome in local dual-frequency sonication and Dox-encapsulated nanomicelles. J Med Ultrason (2001). 2013; 40(4): 303-308.

25. Hasanzadeh H, Mokhtari-Dizaji M, Bathaie SZ,Hassan ZM, Shahbazfar AA. Dual-frequency ultrasound activation of nanomicellar doxorubicin in targeted tumor chemotherapy. J Med Ultrason. 2014; 41(2): 139-150.

26. Spiegel MR, Liu J. Mathematical Handbook of Formulas and Tables. New York: McGraw-Hill, 1999.

27. Vijaya Shanti B. Novel Applications of Nanotechnology in Life Sciences. J Bioanal Biomed. 2011; S11.

28. Robertson F, Ferrari M. Introduction and rationale for nanotechnology in cancer therapy. Nanotechnology for Cancer Therapy . Taylor & Francis Group : 2006; 1-10.

29. Crabtree RH . A new type of hydrogen bond. Science. 1998; 282(5396): 2000-2001.

30. Tyagi A, Raj B. Physics and chemistry of photocatalytic titanium dioxide: visualization of bactericidal activity using atomic force microscopy. Current Science. 2006; 90(10):1378-1383.

31. Hussain S, Hess K, Gearhart J, Geiss K, Schlager J. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. Toxicol In Vitro . 2005; 19(7): 975-983

32. Park S, Lee YK, Jung M, Kim KH, Chung N, Ahn E-K, Lim Y, Lee K-H. Cellular toxicity of various inhalable metal nanoparticles on human alveolar epithelial cells. Inhalation toxicology 2007; 19: 59-65

33. Lammers T, Kiessling F, Hennink WE, Storm G. Drug targeting to tumors: principles, pitfalls and (pre-) clinical progress. J Control Release. 2012; 161(2): 175-187.

34. Lagopati N, Kitsiou P, Kontos A, Venieratos P, Kotsopoulou E, Kontos A, et al. Photo-induced treatment of breast epithelial cancer cells using nanostructured titanium dioxide solution. J Photoch Photobio A. 2010; 214(2-3): 215-223

35. Ashikaga T, Wada M, Kobayashi H, Mori M, Katsumura Y, Fukui H, et al. Effect of the photocatalytic activity of TiO 2 on plasmid DNA. Mutat Res. 2000; 466(1): 1-7.

www.SID.ir