لیزر در پزشکی ۱۴۰۰/ دوره ۱۸ / شماره (۲) / صفحات ۲۴-۱۷.

مقاله پژوهشی

ساخت، مشخصه‌یابی و بررسی توانایی تولید گونه‌های فعال اکسیژن داروی دوکسوربیسین متصل به نانوذرات تیتانیوم اکسید با استفاده از پرتوی UVC

بهاره محمدزاده[۱]
احسان صادقی[۲و۳*]
مصطفی زاهدی‌فر[۴و۵]

۱. کارشناسی ارشد نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۲. دانشیار گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۳. دانشیار گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

٤. استاد گروه نانوفیزیک، پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

۵. استاد گروه فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

.

نویسندهٔ‌مسئول: احسان صادقی
آدرس پستی: پژوهشکده علوم و فناوری نانو، دانشگاه کاشان ۸۷۳۱۷۵۳۱۵۳، کاشان، ایران
پست الکترونیکی:
sdgh@kashanu.ac.ir
شماره تماس: ۰۳۱۵۵۹۱۳۰۴۳

چکیده

مقدمه: روش‌های مختلفی برای درمان سرطان وجود دارد که از میان آنها، فوتودینامیک‌تراپی به‌علت حداقل عوارض جانبی ناشی از درمان، نسبت به برخی از روش‌های دیگر مورد توجه قرارگرفته است. سه فاکتور مهم درروش فوتودینامیک‌تراپی، نور، حساس‌گر نوری و گونه‌های فعال اکسیژن می‌باشند که منجر به مرگ سلول‌های سرطانی می‌گردند. استفاده از نانوذرات در این روش سبب هدفمندشدن و ایجاد حداقل آسیب به بافت‌های سالم و امکان درمان تومورهای عمیق می‌شود.

روش بررسی: در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به روش هم‌رسوبی ساخته‌شده و به داروی دوکسوربیسین متصل شده و توانایی آنها در درمان سرطان به‌وسیله فوتودینامیک‌تراپی بررسی شد.

نتیجه‌گیری: برای ساختارشناسی نانوذرات از آن‌ها آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD) و جهت بررسی سطحی و ریخت‌شناسی نانوذرات آنالیز میکروسکوپ الکترون روبشی (SEM) به‌کار گرفته شد. برای بررسی گروه‌های عاملی از طیف‌نگاری مادون‌قرمز (FTIR) استفاده گردید و خواص نوری نانوذرات با طیف‌نگاری فوتولومینسانس (PL) بررسی شد. توانایی نانوذرات ساخته‌شده در تولید گونه‌های فعال اکسیژن با استفاده از شناساگرهای متیلن‌بلو و آنتراسن بررسی گردید. با توجه به نتایج، کاهش بیش از ۵۰ درصدی در شدت جذب شناساگرهای متیلن‌بلو و آنتراسن پس از پرتودهی و در حضور دوکسوربیسین متصل به نانوذرات، به ترتیب تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: نانوذرات، تیتانیوم اکسید، استرانسیوم، دوکسوربیسین، سرطان، فوتودینامیک‌تراپی.

مقدمه

از میان روش‌های موجود برای درمان سرطان، فوتودینامیک‌تراپی به علت وجود حداقل اثرات جانبی بر بدن، بسیار محبوب گردیده است [۱]. فوتودینامیک‌تراپی سه مرحله را دربرمی‌گیرد که شامل یک داروی غیرسمی به نام حساس‌گر نوری، پرتوی نور مناسب برای فعال کردن آن و تولید اکسیژن منفرد می‌باشد که باعث آسیب به بافت سرطانی شده و به‌خودی‌خود هیچ اثر سمی بر روی سیستم بیولوژیک ندارد و برخلاف شیمی‌درمانی که بافت‌های همسایه را درگیر می‌کند، فوتودینامیک‌تراپی به‌صورت هدفمند برخورد کرده و به بافت‌های زنده دور از ناحیه سرطانی آسیب نمی‌رساند و حداقل تهاجم را دارد[۲]. فتودینامیک همچنین برای درمان آکنه، زگیل‌های ویروسی، عفونت‌های باکتریایی و بیماری‌های مرتبط با دندان استفاده شده است و علاوه بر اثرات ضدباکتری برای کاهش سموم باکتریایی و افزایش کلاژن به‌کار می‌رود. این نوع درمان همچنین برای بهبود زخم بستر، سوختگی، زخم مزمن و ضایعات ناشی از دیابت به کار می‌رود و هزینه درمان کمتری را شامل می‌شود[۳, ٤]. قابلیت نفوذ نور یک چالشی برای درمان سرطان‌های عمیق است زیرا نور UVC نمی‌تواند به بافت‌های عمیق نفوذ کند. یکی از راه‌های مناسب برای حل این مشکل، استفاده از نور نزدیک مادون قرمز (NIR) در درمان سرطان‌های عمیق می‌باشد اما این نور به‌علت انرژی کمتر نسبت به نور مرئی و UVC، بازده تولید گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش می‌دهد. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه گردیده است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که نانوذرات می‌توانند به‌عنوان حامل‌های حساس به نور و یا خود به‌عنوان حساس به نور در فوتودینامیک‌تراپی مورد استفاده قرار گیرند و با فعال‌سازی نور UVC می‌توان به بازده مطلوب فوتودینامیک‌تراپی دست یافت[۱]. حضور نانوتکنولوژی باعث ایجاد پیشرفت‌های چشمگیری در این زمینه گردیده است و نانوذرات نیمه‌هادی به‌علت قابلیت گسترده‌ای که در زمینه‌های تصویربرداری، دارورسانی و زمینه‌های درمانی دارند بسیار موردتوجه قرارگرفته‌اند[۵].

تیتانیوم و آلیاژهای آن به‌علت پایداری شیمیایی، خواص مکانیکی خوب، مقاومت در برابر خوردگی و زیست سازگاری عالی، چندین دهه است که در ایمپلنت‌های استخوانی، پزشکی و دندان‌پزشکی مورداستفاده قرار می‌گیرند[٦]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم اکسید در فوتودینامیک‌تراپی[۷] و حسگرهای زیستی استفاده می‌گردد[۸]. عناصر کمیاب سازگار با مواد مغذی غیرآلی، مانند استرانسیم (Sr)، نقره (Ag)، مس (Cu)، روی (Zn)، سیلیسیم (Si) و... هنگامی‌که در نانوذرات TiO_2 گنجانده شود، می‌تواند اثرات پوکی استخوان و فعالیت ضدباکتری را افزایش دهد، همچنین استرانسیم می‌تواند گسترش و تمایز سلول‌های مرتبط با استخوان‌سازی، ژن‌ها و پروتئین‌های خاص استخوان را تنظیم کند و به سلول‌های استخوانی استحکام ببخشد و تحلیل استخوان را کاهش دهد[۹]. در بین این عناصر فقط Sr که یک عنصر کمیاب ضروری در بدن انسان است، می‌تواند به‌خوبی در شبکه TiO_2 گنجانده شود و عملکردهای بیولوژیکی را افزایش دهد[۱۰, ۱۱]. همچنین از نانوذرات تیتانیوم به دلیل فعالیت فوتوکاتالیستی بالا و تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیژن یگانه در فوتودینامیک‌تراپی استفاده می‌گردد[۱۲, ۱۳]. برای ساخت نانوساختارهای TiO_2 روش‌های مختلفی مانند هیدروترمال[۱٤]، سولووترمال[۱۵] ، هم‌رسوبی[۱٦]، سل‌ژل[۱۷] و رسوب بخار شیمیایی (CVD)[۱۸] استفاده می‌شوند. آنتی‌بیوتیک‌های آنتراسایکلین داروهای ضدسرطان مؤثری هستند که از اوایل شروع شیمی‌درمانی از آنها استفاده شده است، در این میان دوکسوربیسین یکی از محبوب‌ترین آنتی‌بیوتیک‌هاست که برای درمان انواع سرطان‌ها ازجمله مثانه، معده، پستان، پروستات و چندین مورد دیگر استفاده می‌شود[۱۹]. دوکسوربیسین دارای یک فلورسانس ذاتی است که در علوم تصویربرداری بسیار ارزشمند می‌باشد [۲۰].

در این پژوهش نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به روش هم‌رسوبی ساخته شدند، سپس این نانوذرات با استفاده از سیستئین به داروی دوکسوربیسین متصل گردیدند. خواص نوری و تولید گونه‌های فعال اکسیژن این نانوذرات به‌تنهایی و همچنین متصل به دارو، به‌صورت مجزا بررسی گردید و با توجه به نتایج موردنظر، این نانوذرات می‌توانند در درمان سرطان مفید واقع شوند.

بخش تجربی

مواد و تجهیزات

الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات با استفاده از دستگاه تفرق اشعه ایکس (XRD) مدل RigakuD-maxcIII اندازه‌گیری شدند. تصویربرداری میکروسکوپ الکترون‌روبشی (SEM) نانوذرات با استفاده از دستگاه مدل TESCAN-SEM Mira3 تهیه شدند. جهت بررسی گروه‌های عاملی از طیف‌سنجی مادون‌قرمز تبدیل فوریه (FTIR) مدل MagnaIR550 استفاده گردید. طیف فوتولومینسانس نانوذرات و با استفاده از طیف‌سنج فوتولومینسانس مدل PerkinElmer LS55 بررسی گردید.

روش ساخت

به‌منظور ساخت نانوذرات به روش هم‌رسوبی، ابتدا مقدار ۱/۰۵ گرم از نمک استرانسیوم ($Sr(No_3)_2$) به ۵۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه و سپس ۱۰ میلی‌لیتر از محلول یک مولار $TiCl_4$ به آن اضافه گردید، سپس ۰/۳۱ گرم از NaOH در ۵۰ میلی‌لیتر آب دیونیزه حل‌شده و به محلول قبلی اضافه شد. محلول حاصل به مدت ۲٤ ساعت بر روی همزن مغناطیسی حل شد و پس از سه بار شست‌وشو با آب دیونیزه، رسوب حاصل تحت دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲٤ ساعت در داخل آون قرارداده شد و پس از خشک‌شدن، پودر حاصله به مدت ٤ ساعت در دمای ۷۰۰ درجه سانتی‌گراد کلسینه شد. برای اتصال ماده حساس به نور دوکسوربیسین به نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، ابتدا نانوذرات با سیستئین عامل‌دار گردیده و سپس اتیل - دی‌متیل‌آمینوپروپیل‌کربودی‌ایمید (EDC)و N– هیدروکسی - سوکسینیمید (NHS) به ترتیب به آب دیونیزه اضافه گردیده، سپس مقدار مشخصی از دوکسوربیسین به محلول فوق اضافه گردید. در انتها محلول حاصل درون آون به مدت ۲٤ ساعت، در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد خشک شد.

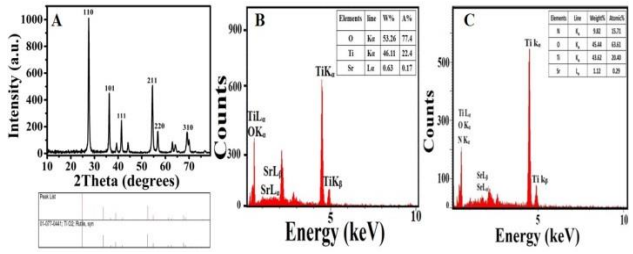
نتایج و بحث

الگوی تفرق اشعه ایکس[1] (XRD)

الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم تحت زوایای ۹۰ـ۱۰=۲θ درجه در شکل (۱-A) نشان داده‌شده است. اندازه بلورک‌ها را از یک قله بیشینه طیف XRD می‌توان تخمین زد. رابطه شرر وابستگی اندازه ذرات به گستردگی و پهن شدن خطوط پراش را به‌خوبی نشان می‌دهد:

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta\cos\theta} \qquad (۱)$$

در این رابطه D اندازه متوسط بلورک‌ها، λ طول‌موج پرتوی X تابشی، k فاکتور شکل که به‌طور قراردادی برابر با ۰/۹ است و β پهنای کامل در نیم‌بیشینه مربوط به قله‌های اصلی (FWHM) برای دسته صفحات hkl و θ زاویه براگ است. بیشینه قله در این آنالیز نشان می‌دهد که فاز بلوری مربوط به این نانوذرات، فاز تتراگونال با ثابت شبکه a=٤/٦٠ Å می‌باشد و با شماره کارت استاندارد ۰٤٤۱-۰۱-۰۷۷ مطابقت دارد [۱٤] و با توجه به رابطه بالا، اندازه متوسط بلورک‌ها در حدود ۲۰ نانومتر تخمین زده شد. همچنین تصویر آنالیز انرژی پراش اشعه ایکس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم (B) و متصل به داروی دوکسوربیسین (C) در شکل (۱) نمایش داده‌شده است. این آنالیز حضور عناصر تیتانیوم، استرانسیوم و اکسیژن مربوط به نانوذرات تیتانیوم اکسید و نیتروژن مربوط به داروی دوکسوربیسین را تأیید می‌کند.

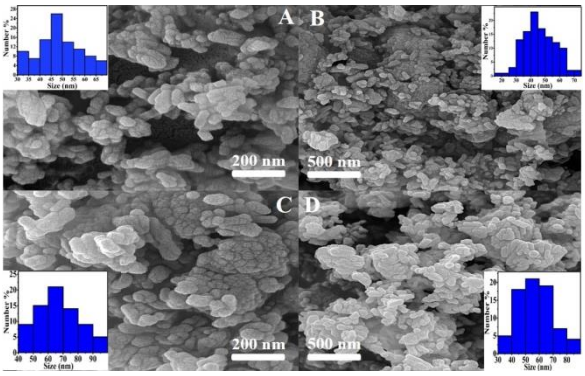


شکل ۱: طیف XRD نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم (A) و EDX نانوذرات به‌تنهایی (B) و نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین (C) ساخته‌شده به روش هم‌رسوبی.

[1] X-Ray Diffraction Pattern

تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی[1] (SEM)

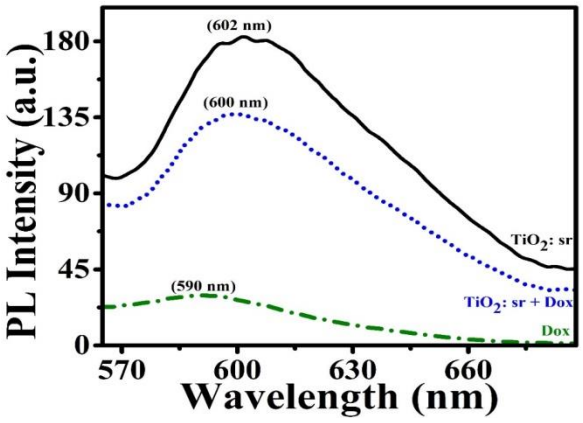
روش‌های متنوعی برای شناسایی و آنالیز مواد وجود دارد که یکی از معروف‌ترین آنها، روش‌های میکروسکوپی می‌باشد که می‌توان با کمک آنها تصاویر بزرگ‌نمای شده از نمونه را مشاهده کرد. اساس عملکرد میکروسکوپ الکترونی روبشی، برهمکنش پرتوی الکترونی با ماده است که پرتوهای ساطع‌شده از نمونه می‌توانند جهت بررسی مورداستفاده قرار گیرند و مهم‌ترین این پرتوها، الکترون‌های ثانویه و الکترون‌های برگشتی می‌باشند. تصاویر حاصل با بزرگ‌نمایی بالا از نمونه ساخته‌شده به‌دست می‌آیند تا بتوان جزئیات را با دقت مطالعه نمود. میکروسکوپ الکترون روبشی با مقیاس nm ۵۰۰ و ۲۰۰ نمونه را با استفاده از پرتوهای الکترونی روبش می‌کند. در شکل (۲) تصویر SEM نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم و نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین نشان داده‌شده است. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود ریخت‌شناسی و توزیع نانوذرات کاملاً یکنواخت و اندازه ذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم در بازه ۴۰ تا ۵۰ نانومتر و ذرات متصل به دارو در بازه ۵۰ تا ۷۰ نانومتر می‌باشد.



شکل ۲: طیف SEM نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (A) و ۵۰۰ نانومتر (B) و نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم متصل به داروی دوکسوربیسین با مقیاس ۲۰۰ نانومتر (C) و ۵۰۰ نانومتر(D) ساخته‌شده به روش هم‌رسوبی.

طیف فوتولومینسانس[2] (PL)

یکی از معروف‌ترین انواع لومینسانس، فوتولومینسانس می‌باشد که در آن تحریک به‌وسیله فوتون‌ها انجام می‌شود. طیف نشری فوتولومینسانس نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، دوکسوربیسین و نانوذرات متصل به دوکسوربیسین که با طول‌موج تحریک ۴۵۰ نانومتر تحریک‌شده‌اند در شکل (۳) نمایش داده‌شده است. طول‌موج نشری دوکسوربیسین در ۵۹۰ نانومتر، طول‌موج نشری نانوذارت به‌تنهایی و نانوذرات متصل به دارو در حدود ۶۰۰ نانومتر می‌باشد. با توجه به سازوکار انتقال انرژی رزونانسی فروستر (FRET) [۲۱]، داروی دوکسوربیسین پس از دریافت انرژی از نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم، شدت بیشتری را در ناحیه طول‌موج نشری به‌دست آورده است.



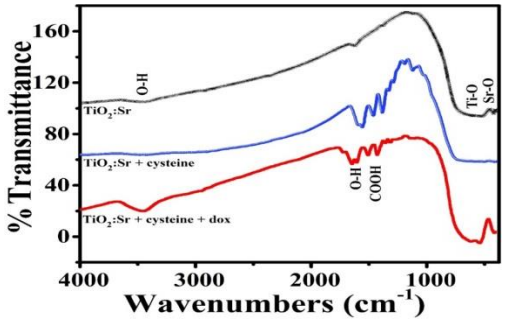
شکل ۳: طیف فوتولومینسانس (PL) نانوذرات TiO2:Sr و Dox و TiO2: Sr+Dox که با طول‌موج ۴۵۰ نانومتر تحریک‌شده‌اند.

[1] Scanning Electron Microscope

[2] Photoluminescence

طیف جذبی مادون‌قرمز[1] (FTIR)

به‌منظور شناسایی گروه‌های عاملی نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم به‌تنهایی، متصل به سیستئین و متصل به سیستئین و دوکسوربیسین، از آنها آنالیز طیف جذبی مادون‌قرمز گرفته شد. گروه‌های عاملی را می‌توان به‌عنوان مراکز نورتابی در سطح نانوذرات دانست که برای تعیین ساختار و اندازه‌گیری گونه‌های شیمیایی به کار می‌رود. در آنالیز FTIR تنها پیوندهای دارای گشتاور دوقطبی (نامتقارن) اشعه مادون‌قرمز را جذب می‌کنند که برخورد اشعه باعث ایجاد تغییر در گشتاور پیوند، انتقال انرژی و ایجاد قله می‌شود. یک پیوند خاص در مولکول‌های متفاوت به دلیل محیط متفاوت، در فرکانس‌های مختلفی جذب نشان می‌دهند. شکل (٤) طیف‌های FTIR به‌دست‌آمده را نشان می‌دهد. ارتعاشات Ti–O در ناحیه cm^{-1} ۵۵۰ و ارتعاشات Sr–O در ناحیه cm^{-1} ٤٥٠ مشاهده می‌شود. همچنین ارتعاشات ظاهرشده در ناحیه cm^{-1} ۳۵۰۰ مربوط به ارتعاشات کششی و خمشی O–H آب است که روی سطح مولکول جذب‌شده است[۲۲]. در اتصال سیستئین به سطح نانوذرات، گروه کربوکسیل سیستئین درگیر است و ارتعاش کششی گروه SH (cm^{-1} ۲۵۵۰) تحت تأثیر جذب قرار نمی‌گیرد. طیف جذبی سیستئین دارای یک ارتعاش کششی ضدمتقارن در cm^{-1} ١٦٤٠ برای گروه کربوکسیل است که بعد از اتصال باندهای cm^{-1} ۱۵۲۰ و ۱۳۸۰ پدیدار می‌شود که مشخصه ارتعاشات ضدمتقارن و متقارن نمک‌های کربوکسیلات هستند[۲۳].



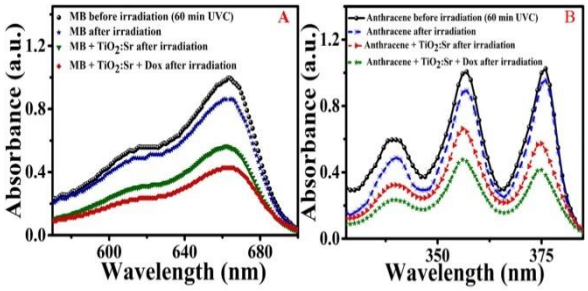
شکل ٤: طیف FTIR نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم ساخته‌شده به روش هم‌رسوبی.

آشکارسازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)

یکی از گونه‌های رادیکال آزاد که در درمان فوتودینامیک از آن استفاده می‌شود، رادیکال هیدروکسیل است. برای شناسایی این رادیکال و بررسی تولید آن از معرف متیلن‌بلو استفاده‌شده است، تخریب ساختار متیلن‌بلو و تبدیل آن به آب و دی‌اکسیدکربن بعد از پرتودهی بیانگر تولید این رادیکال است که موجب کاهش و افت طیف جذب متیلن‌بلو بعد از پرتودهی می‌شود. در این مرحله در حضور و عدم‌حضور نانوذرات بعد و قبل از پرتودهی با منبع نور UVC، طیف جذب متیلن‌بلو مورد بررسی قرار گرفت. نور UVC جهت تحریک نمونه ساخته‌شده و بررسی توانایی تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه توسط آن‌ها استفاده شد. نمودارهای قبل و بعد از پرتودهی متیلن‌بلو به‌تنهایی، نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی و نانوذرات متصل به دوکسوربیسین (A) در شکل (۵) نشان داده‌شده است. همان‌طور که این شکل نشان می‌دهد، طیف جذب معرف استفاده شده در حضور نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم بعد از پرتودهی به میزان ۳۲ درصد و در حضور نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۸ درصد کاهش‌یافته است درحالی‌که این طیف برای خود متیلن‌بلو بدون حضور نانوذرات کاهش بسیار کمتری داشته است که این می‌تواند نشان‌دهنده تولید رادیکال هیدروکسیل توسط نانوذرات تحت پرتودهی فرابنفش و در مدت ٦٠ دقیقه می‌باشد. تولید اکسیژن یگانه در فوتودینامیک‌تراپی اهمیت بسیاری دارد و درمان فوتودینامیک‌تراپی متکی به اکسیژن یگانه، ماده حساس به نور و منبع تابش نور می‌باشد. ماده آنتراسن یک آشکارساز فلورسانس می‌باشد که در اثر تبدیلات داخلی و به‌علت تولید اکسیژن یگانه، تبدیل به آنتراکینون می‌شود. ازآن‌جایی‌که نشر و جذب آنتراکینون نسبت به آنتراسن ضعیف‌تر است در صورت تولید اکسیژن یگانه و انجام این تبدیل، نشر یا جذب آنتراسن کاهش خواهد یافت. به همین دلیل کاهش شدت جذب آنتراسن نشان‌دهنده تولید اکسیژن یگانه می‌باشد. با توجه به نمودار (B) در شکل (۵)، شدت جذب آنتراسن به‌تنهایی بعد از پرتودهی کاهش چندانی نسبت به همان شدت قبل از پرتودهی نداشته درحالی‌که در حضور نانوذرات این کاهش حدود ۳۰% و در حضور

[1] Fourier Transform Infrared Spectroscopy

نانوذرات متصل به دارو در حدود ۵۵% در مدت ۶۰ دقیقه و با پرتودهی فرابنفش می‌باشد.



شکل ۵: طیف جذب متیلن بلو (A) و جذب آنتراسن (B) در حضور و عدم حضور نانوذرات به‌تنهایی و نانوذرات متصل به دارو، قبل و بعد از پرتودهی با منبع نور UVC.

نتیجه‌گیری:

نانوذرات تیتانیوم اکسید با ناخالصی استرانسیوم متصل به داروی دوکسوربیسین با استفاده از روش هم‌رسوبی ساخته شدند. در آنالیزهای انجام‌شده تشکیل نانوذرات با ساختار بلوری مناسب تأیید شد که نشان‌دهنده صحت روش ساخت نانوذرات می‌باشد. امکان تولید رادیکال هیدروکسیل و اکسیژن یگانه با استفاده از معرف‌های متیلن‌بلو و آنتراسن توسط نمونه ساخته‌شده موردبررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، کاهش بیش از ۳۰% درشدت جذب معرف متیلن‌بلو پس از پرتودهی در حضور نانوذرات ساخته‌شده و حدود ۵۸% در حضور نانوذرات متصل به داروی دوکسوربیسین، تولید این‌گونه رادیکال مورد تأیید قرار گرفت. همچنین تخریب ساختار معرف آنتراسن و کاهش شدت جذب آن پس از پرتودهی در حضور نانوذره حاکی از تولید گونه فعال اکسیژن توسط نانوذرات می‌باشد. طبق نتایج به‌دست‌آمده، نانوذرات تیتانیوم اکسید به‌تنهایی نیز قادر به تولید رادیکال آزاد و اکسیژن یگانه در تحریک با پرتو می‌باشند ولی در اتصال به داروی دوکسوربیسین این تولید نزدیک به دو برابر افزایش‌یافته که نشان‌دهنده اتصال موفق بین نانوذره و داروی مورد استفاده است. این مورد نانوذرات متصل به دوکسوربیسین را کاندیدایی مناسب در استفاده در درمان سرطان به‌روش فوتودینامیک‌تراپی معرفی می‌کند. محدودیت اصلی در مطالعه انجام‌شده می‌تواند استفاده از پرتو فرابنفش در تحریک نمونه ساخته شده باشد که قادر به نفوذ به داخل بدن نمی‌باشد. پیشنهاد می‌شود نمونه معرفی‌شده تحت تحریک با پرتو دیگری همچون پرتو X که قادر به نفوذ به داخل بدن است بررسی شود و در صورت تولید گونه‌های فعال اکسیژن در این تحریک، امکان درمان چینی‌جاهای سرطانی عمیق با استفاده از روش فوتودینامیک‌تراپی مطالعه گردد.

References:

[۱] F. Tavakkoli, M. Zahedifar, and E. Sadeghi, "Effect of LaF3: Ag fluorescent nanoparticles on photodynamic efficiency and cytotoxicity of Protoporphyrin IX photosensitizer," Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2018. pp. 306-311.

[۲] M. Roeinfard ,M. Zahedifar, M. Darroudi, A. Khorsand Zak, and E. Sadeghi, "Preparation and characterization of Selenium- decorated graphene quantum dots with high afterglow for application in photodynamic therapy," Luminescence. 2020. pp. 891-896.

[۳] L. P. Rosa, F. C .da Silva, R. L. Vieira, B. R. Tanajura, A. G. da Silva Gusmão, J. M. de Oliveira, et al., "Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2017/09/01/.2017. pp. 235-238.

[٤] N. Martinelli, V. Curci, A. Quarantiello, and G. Saldalamacchia, "The benefits of antimicrobial photodynamic therapy with RLP068 in the management of diabetic foot ulcers," Drugs in context. 2019. pp. 212610-212610.

[٥] E. Sadeghi, Z. Mahmoodian, and M. Zahedifar, "Synthesis of Nanoparticles of ZnS: Ag-L-cysteine-protoporphyrin IX Conjugates and Investigation its Potential of Reactive Oxygen Species Production," Journal of fluorescence. 2019 .pp. 1089-1101.

[٦] Y. Wei, Y. Hu, M. Li, and D. Li, "Sr-containing micro/nano-hierarchical textured TiO2 nanotubes on 3D printing titanium," Inorganic Chemistry Communications. 2020. p. 107947.

[۷] D. Flak, E. Coy, G. Nowaczyk, L. Yate, and S. Jurga" ,Tuning the photodynamic efficiency of TiO2 nanotubes against HeLa cancer cells by Fe-doping," RSC advances. 2015. pp. 85139-85152.

[۸] D. Flak, L. Yate, G. Nowaczyk, and S. Jurga, "Hybrid ZnPc@TiO2 nanostructures for targeted photodynamic therapy, bioimaging and doxorubicin delivery," Materials Science and Engineering: C. 2017. pp. 1072-1085.

[۹] H. Cheng, W. Xiong, Z. Fang, H. Guan, W. Wu, Y. Li, et al., "Strontium (Sr) and Silver (Ag) loaded nanotubular structures with combined osteoinductive and antimicrobial activities," Acta biomaterialia. 2016. pp. 388-400.

[۱۰] Y. Xin, J. Jiang, K. Huo, T. Hu, and P. K. Chu, "Bioactive SrTiO3 Nanotube Arrays: Strontium Delivery Platform on Ti-Based Osteoporotic Bone Implants," ACS Nano. 2009/10/27.2009. pp. 3228–3234.

[۱۱] L. Zhao, H. Wang, K. Huo, X. Zhang, W. Wang, Y. Zhang, et al., "The osteogenic activity of strontium loaded titania nanotube arrays on titanium substrates," Biomaterials. 2013. pp. 19-29.

[۱۲] S. Iqbal, M. Fakhar-e-Alam, K. Alimgeer, M. Atif ,A. Hanif, N. Yaqub, et al., "Mathematical modeling and experimental analysis of the efficacy of photodynamic therapy in conjunction with photo thermal therapy and PEG-coated Au-doped TiO2 nanostructures to target MCF-7 cancerous cells," Saudi Journal of Biological Sciences. 2021. pp. 1226-1232.

[۱۳] A. A. L. Sepúlveda, A. M. Arenas Velásquez, I. A. Patiño Linares, L. de Almeida, C. R. Fontana, C. Garcia, et al., "Efficacy of photodynamic therapy using TiO2 nanoparticles doped with Zn and hypericin in the treatment of cutaneous Leishmaniasis caused by Leishmania amazonensis," Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. 2020/06/01/.2020. p. 101676.

[۱٤] B. Yang, J. Chen, B. Liu, L. Liu, Y. Tang, and X. Yan, "Enhanced field emission performance of MXene-TiO2 composite film," Nanoscale. 2021 .

[۱٥] Y. Qian, J. Du, and D. J. Kang, "Enhanced electrochemical performance of porous Co-doped

TiO2 nanomaterials prepared by a solvothermal method," Microporous and Mesoporous Materials. 2019. pp. 148-155.

[۱۶] M. Zikriya ,Y. Nadaf, P. V. Bharathy, and C. Renuka, "Luminescent characterization of rare earth Dy3+ ion doped TiO2 prepared by simple chemical co-precipitation method," Journal of Rare Earths. 2019. pp. 24-31.

[۱۷] L. Bazli, M. Siavashi, and A. Shiravi, "A review of carbon nanotube/TiO2 composite prepared via sol-gel method," Journal of Composites and Compounds. 2019. pp. 1-9.

[۱۸] M. A. Fitri, M. Ota, Y. Hirota, Y. Uchida, K. Hara, D. Ino, et al., "Fabrication of TiO2-graphene photocatalyst by direct chemical vapor deposition and its anti-fouling property," Materials Chemistry and Physics. 2017. pp. 42-48.

[۱۹] N.-T. Chen, C.-Y. Wu, C.-Y. Chung, Y. Hwu, S.-H. Cheng, C.-Y. Mou, et al., "Probing the Dynamics of Doxorubicin-DNA Intercalation during the Initial Activation of Apoptosis by Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy (FLIM)," PLoS ONE. 2012/09/18.2012. p. e44947.

[۲۰] K. K. Karukstis, E. H. Z. Thompson, J. A. Whiles, and R. J. Rosenfeld, "Deciphering the fluorescence signature of daunomycin and doxorubicin ",Biophysical Chemistry. 1998/07. 1998. pp. 249-263.

[۲۱] Y. a. Tang, J. Hu, A. H. Elmenoufy, and X. Yang, "Highly Efficient FRET System Capable of Deep Photodynamic Therapy Established on X-ray Excited Mesoporous LaF3:Tb Scintillating Nanoparticles," ACS Applied Materials & Interfaces. 2015/06/10.2015. pp. 12261-12269.

[۲۲] S. Mandal, N. Jain, M. K. Pandey, S. S. Sreejakumari, P. Shukla, A. Chanda, et al., "Ultra-bright emission from Sr doped TiO2 nanoparticles through r-GO conjugation," Royal Society Open Science. 2019/03.2019. p. 190100.

[۲۳] T. Rajh, A. E. Ostafin, O. I. Micic, D. M. Tiede, and M. C. Thurnauer, "Surface modification of small particle TiO2 colloids with cysteine for enhanced photochemical reduction: an EPR study," The Journal of Physical Chemistry. 1996. pp. 4538-4545.

.