Archive of SID

بررسی اثر ترکیبی درمانهای سونودینامیک و فتودینامیک در مدل توموری کارسینومای کولون (CT26)

آمنه سازگارنیا[1]، سید محمدحسین بحرینی طوسی[2]، مریم بخشی زاده[3]، علیرضا خویی[4]، حبیب ا... اسماعیلی[5]، امید رجبی[6]

۱- استادیار گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استاد گروه فیزیک پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- دانشیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵- استادیار گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۶- دانشیار گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات امور دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/٤ **تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲**

چکیده

مقدمه: درمان فتودینامیک یک روش درمانی غیرتهاجمی تومورهای سرطانی است که فقط برای تومورهای با حداکثر عمق ۵ میلیمتر پاسخگو می باشد. از طرفی اکثر داروهای حساس به نور به امواج فراصوت نیز حساس اند(اساس درمان سونودینامیک). بنابراین انتظار می رود با ترکیب این دو روش درمانی، بتوان به ازای دوز کمتری از داروهای حساس‌کننده، بر کارایی درمانهای فتودینامیک افزود و تومورهای ضخیم تر یا عمقی تری را درمان نمود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی کارایی درمانهای فتودینامیک در نتیجه همیاری آنها با آثار امواج ماوراء صوتی است.

مواد و روشها: مطالعه بر روی مدل توموری کارسینومای کولون موش Balb/c انجام شد. بدین منظور با کشت و تکثیر رده سلولی CT26 اقدام به القای تومور زیرجلدی در بدن موش گردید. ۲۴ ساعت پس از تزریق داخل صفاقی فتالوسیانین روی لیپوزومی به عنوان حساس‌کننده ، ابتدا تابش امواج فراصوت در فرکانس و شدت معین و سپس نوردهی به ناحیه تومور انجام شد. بررسی کارایی درمان با اندازه گیری روزانه ابعاد تومورها و محاسبه حجم نسبی آنها صورت گرفت. در ضمن کلیه گروههای کنترل برای تایید اثر هر یک از متغیرهای درمانی در مطالعه لحاظ گردید.

نتایج: به نظر می رسد در۱۰ روز اول پس از درمان تمامی گروه ها توانسته اند سبب کاهش معنی دار حجم تومور نسبت به گروه کنترل گردند اما بهترین پاسخ در گروههای تحت درمان فتودینامیک یا سونودینامیک مشاهده شد. طولانی ترین زمان دو برابر شدن حجم تومورها به ترتیب مربوط به گروههای درمان فتودینامیک، سونودینامیک و درمان اصلی و کوتاه ترین زمان مربوط به گروه کنترل بوده است.

بحث و نتیجه‌گیری: فتالوسیانین روی لیپوزومی دارای خاصیت حساس کنندگی نوری و فراصوتی می باشد. درمان های فتودینامیک و سونودینامیک می توانند در کاهش روند رشد تومورها مؤثر باشند در این تحقیق، ترکیب دو روش آثار درمانی بهتری به بار نیاورده است. پیش بینی می شود این نتیجه مربوط به انتخاب عوامل درمانی بوده و بتواند در مطالعات آینده بهینه شود. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۶، شماره ۳ و ۴، پیاپی (۲۴ و ۲۵)، پاییز و زمستان ۸۸: ۳۷-۲۹)

واژگان کلیدی: درمان فتودینامیک، درمان سونودینامیک، فتالوسیانین روی لیپوزومی ، CT26، فراصوت، کارسینومای کولون

* **نویسنده مسؤول: آمنه سازگارنیا**

آدرس: مرکز تحقیقات فیزیک پزشکی، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد sazgarniaA@mums.ac.ir

تلفن: ۸۰۰۲۳۲۴- (۵۱۱) ۹۸+ نمابر: ۸۰۰۲۳۲۰- (۵۱۱) ۹۸+

www.SID.ir

Archive of SID

۱- مقدمه

جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی روشهای مناسبی برای کنترل تومورهای تهاجمی بزرگ هستند [۱]. با این وجود، پیشرفت وتوسعه روشهای آشکارسازی به موقع تومورها، لزوم دستیابی متخصصین به شیوه های درمانی مناسب برای ضایعات کوچکتر با تهاجم کمتر را مطرح می سازد. در این میان می توان از درمانهای فتودینامیک[1] (PDT) بهره جست. در این روش، پس از ورود مولکولهای حساس به نور به بافت توموری و تابش موضعی نور با طول موج مناسب، رادیکالهای آزاد و اکسیژن یگانه تولید شده و موجبات نکروز و مرگ سلولهای سرطانی فراهم می گردد [۲].

عوارض جانبی داروهای حساس کننده و عمق نفوذ کم نور مرئی در بافتها، مهمترین محدودیتهای درمانهای فتودینامیک می‌باشند[۳] که نیاز به ساخت حساس کننده های کم عارضه تر و ارائه الگوی درمانی مناسبتری با کاهش دز تجویزی رنگ دارو و افزایش عمق درمان، را مطرح می‌سازد.

از طرف دیگر ثابت شده که برخی از مواد حساس به نور، به امواج فرا صوت نیز حساس می باشند [٤]. وقتی این مواد با امواج فراصوت تحریک می شوند، وقوع کویتاسیون همراه با تولید رادیکالهای آزاد، موجبات نکروز و مرگ سلولی را فراهم می آورند.

حساس کننده فراصوتی دسخوش پیرولیز فروپاشی حبابهای کویتاسیون می گردد و یا در فصل مشترک گاز-مایع، میانجی تولید رادیکال آزاد می شود. این میانجی ها با اکسیژن محلول واکنش نشان داده و رادیکالهای پیروکسیل تولید می کنند که به محل های بحرانی سلولی حمله و به نوبه خود با تاثیر بر ساختارهای غشاء سبب پراکسیداسیون لیپید گشته و آثار زیانباری در غشاء سلول بوجود می‌آورند [۵].

این فرآیند درمان سونودینامیک[2] (SDT) نام گرفته است. از جمله این داروها می توان به فتالوسیانین روی اشاره کرد که ساختار شیمیایی خوبی با بهره کوانتوم بالا برای تولید اکسیژن یگانه و سه گانه، همچنین سمیت ناچیز در غیاب نور دارد. فعال سازی نوری قوی این حساس‌کننده در طول‌موج های بلندتر، امکان درمان تومورهای حجیم تر و عمقی تری را فراهم خواهد کرد [٦]. از طرف دیگر میلوسکا و همکارانش در سال ۲۰۰۵ ، نشان دادند که این دارو دارای خاصیت حساس کنندگی فراصوتی نیز می باشد.

از آنجا که نفوذ مؤثر امواج فراصوت در بافت نرم بیش از نور مرئی است[۷]، پیش بینی می شود با ترکیب این دو روش درمانی، بتوان به ازای یک دز معین از دارو بر کارایی درمانهای فتودینامیک افزود و تومورهای ضخیم تر یا عمقی تری را درمان نمود.

در حال حاضر فتودینامیک تراپی در بسیاری از کشورها از جمله روسیه، انگلیس و ایتالیا به صورت معمول بکار می رود[۸]. اما در زمینه درمانهای سونودینامیک مطالعات محدودی در شرایط برون تنی و درون تنی صورت گرفته است[۱۳-۹]. در سال ۲۰۰۰، جین زد اچ[3] و همکارانش اثر ترکیبی درمانهای سونودینامیک و فتودینامیک را بر روی سلولهای کارسینومای سنگفرشی[4] موش C_3H/HeN در حضور ATX-70 وPH-1126 به عنوان حساس کننده بررسی کردند. بر اساس نتایج این مطالعه، هر درمان به تنهایی ۷۷-۲۷ درصد ، رشد تومور را متوقف کرد، در حالیکه درمان ترکیبی، ۹۸-۹۲ درصد تومور را مهار نمود و عمر حیوانات از ۹۵-۷۷ روز به ۱۲۰ روز افزایش یافت. بررسی های آسیب شناسی نیز حاکی از ۳-۲ برابر شدن عمق نکروز بود[١٤].

در حال حاضر درمان سونودینامیک موضعی در ترکیب با فتودینامیک تراپی کل بدن با استفاده از فتوفلورا[5] به عنوان

[1] Photodynamic Therapy (PDT)
[2] Sonodynamic Therapy (SDT)

[3] Jin ZH
[4] Squamous Cell Carcinoma
[5] Photoflora

www.SID.ir

Archive of SID

حساس کننده، در کلینیک اپال[1] استرالیا به صورت بالینی به منظور درمان تومورهای پستان و پروستات تجویز می شود[۷] . هدف از این مطالعه، بررسی اثر ترکیبی درمان سونودینامیک وفتودینامیک در مدل توموری کارسینومای کولون (CT26) با حضور فتالوسیانین روی لیپوزومی است.

۲- مواد و روشها

ابتدا سلولهای CT26 که از انستیتوپاستور تهیه شده بودند کشت و تکثیر شدند. زمانی که سلول‌ها به‌صورت تک‌لایهٔ کامل کف فلاسک را می‌پوشاندند، تریپسینه شده و پس از سه‌بار شستشو، تعداد سلول‌ها و درصد سلول‌های زنده به‌روش تریپان بلو و با استفاده از میکروسکوپ معمولی و لام نئوبار تعیین گردید. سپس به هر موش، تعداد ۵×۱۰^۵ سلول زنده در حجم ۱۵۰ میکرولیتر محلول هنکس تزریق شد. تزریق به‌صورت زیر جلدی در پهلوی راست حیوانات انجام گردید. پس از تشکیل تومورها (حدوداً سی روز پس از تزریق)، با نمونه گیری تصادفی، بافت توموری، مورد مطالعه آسیب شناسی قرار گرفته و از توموری بودن آن اطمینان حاصل شد.

در کلیه درمانها از ماده فتالوسیانین روی با مشخصات زیر بهره گیری شد:

$C_{32}H_{16}N_8Zn$; ZnPc – 341169; M.W: 577.91; Dye content 97 % (Aldrich)

برای تهیه حساس کننده بصورت لیپوزومی، ۳۰۰ میلی گرم لستین تخم مرغ، ۱۰۰ میلی گرم کلسترول، ٤۰۰ میلی گرم گلوکز و مقدار مورد نظر از پودر فتالوسیانین روی در ۱۰ میلی لیتر پیریدین بصورت محلول درآمد و طی مراحلی با استفاده از یخ خشک، منجمد و با روش فریزدراینگ (Labco Co –USA) به ترتیب در دو مرحله پیاپی دمایی ٤۰°- درجه سانتیگراد و۲۵- درجه سانتیگراد در مدت ۲٤ ساعت خشک گردید [۱۵]. سپس برای تهیه محلول پایدار نهایی با ۲ میلی لیتر آب مقطر مخلوط و با ورتکس کاملاً هم زده شد نتایج اسپکتروسکوپی از سوپرناتانت سوسپانسیون لیپوزومی نشان می دهد که میزان انکپسولاسیون فتالوسیانسن روی با این روش بیش از ۸۵ درصد می باشد. توزیع اندازه ذره ای لیپوزوم ها بین ۱ الی ٦/۵ میکرومتر و میانگین اندازه ذرات ۱/٦ میکرومتر تخمین زده می شود [۱٦] .

هنگامی که قطر تومورها به حدود ۵ میلی متر رسید (روز صفر)، حیوانات به طور تصادفی در ۸ گروه، هر گروه شامل ۱۰ موش(۵ ماده و ۵ نر) تقسیم بندی شدند. به چهار گروه از حیوانات، ابتدا فتالوسیانین روی لیپوزومی به صورت داخل صفاقی تزریق گردید[۱٤]. ۲٤ ساعت بعد[۸]، در یک گروه ، تومور فقط تحت تابش نور قرار گرفت. در گروه دوم امواج فراصوت به تومور اعمال گردید و گروه سوم هم با نور وهم با امواج فراصوت تحت درمان قرار گرفتند. به گروه چهارم هیچگونه تابشی اعم از نور یا امواج فراصوت اعمال نشد. در چهار گروه دیگر از مدلهای حیوانی که به جای دارو، نرمال سالین تزریق شده بود، شرایط درمانی مشابه چهار گروه اول تجویز گردید. درمانهای اخیر فقط در یک نوبت انجام گرفت.

دز فتالوسیانین روی لیپوزومی ۱/٤٦ میکرومول بر کیلوگرم وزن حیوان بوده است [۱۷] .

تومورها توسط منبع نور غیر کوهرنت LumaCare مدل LC-122 مجهز به پروب نوری با قطر ۸ میلیمتر مشتمل بر رشته های نوری به قطر ۲ میلیمتر و فیلتر ٦۷۰ نانومتر با پهنای باند ۳۰ ± نانومتر با دانسیته توان خروجی ۱۸۰ میلی وات بر سانتیمتر مربع و همگنی۵± درصد در دز ۳۰۰ ژول بر سانتیمترمربع نوردهی شد. لازم به ذکر است پروب های نوری نیز مجهز به فیلتر جاذب مادون قرمز می باشد [۱۸]. به منظور اندازه گیری دانسیته توان پروب نوری از نورسنج CON-TROL-CURE IL1400 ساخت شرکت امریکایی UVPROCESS مجهز به آشکارساز نوری دارای پاسخ تخت استفاده شد.

تابش دهی تومورها با امواج فراصوتی با بکارگیری یک

[1] Opal

www.SID.ir

Archive of SID

سیستم اولتراسونیک ساخت شرکت مهندسی پزشکی نوین با بام تجاری Ultrasound 215A در مد پیوسته و فرکانس (۵٪±۱/۱) مگا هرتز با بیشینه شدت ۱ وات بر سانتیمتر مربع به مدت ۱۰ دقیقه انجام گرفت. پروب مورداستفاده مسطح و مساحت کریستال آن ۷/۰ سانتیمترمربع بوده‌است [۱۹].

پایش تاثیر درمان با اندازه گیری روزانه ابعاد آنها – قطر کوچک (a)، قطر بزرگ (b) و ضخامت تومورها (c)- با استفاده از کولیس ورنیهٔ دیجیتال [1] با دقت ۰/۰۱ میلیمتر اندازه‌گیری و با استفاده از رابطه $V= \pi/6\ (a.b.c)$، حجم تومورها (V) برآورد شد [۲۰]. اندازه گیری ها تا زمان مرگ حیوانات ادامه داشت.

به‌منظور مقایسهٔ نهایی، روز درمان روز صفر در نظر گرفته شد وحجم نسبی تومورها نسبت به حجم آنها در این روز، محاسبه گردید.

همچنین پس از رسم نمودار تغییرات نسبی حجم هر تومور، زمان دوبرابر شدن حجم آن نسبت به روز درمان تعیین و میانگین زمان دوبرابر شدن حجم تومور در هر گروه مشخص گردید. میزان بقاء در گروههای مختلف نیز به روش کاپلان–مایر [2] تعیین گردید.

به منظور بررسی بافتی تومورهای ایجاد شده در حیوانات و همچنین تغییرات پدید آمده در اثر درمان، چهار جانور از هر گروه (در مجموع از ۸ گروه مختلف، ۳۲ جانور) تحت نمونه برداری بافتی قرار گرفتند، بدین صورت که ۲٤ ساعت پس از انواع روشهای درمان، از هر گروه ٤ موش (۲ نر و ۲ ماده) مورد اتوپسی قرار گرفتند.

کلیه داده ها در مراحل مختلف، با نرم افزار SPSS پس از انجام آزمون نرمالیتی و انتخاب آزمونهای مقایسه ای مناسب، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

۳- نتایج

نتایج درمانها از چندین دیدگاه مورد بررسی قرار گرفت که شامل مقایسه حجم نسبی تومورها در ۱۰ روز اول پس از درمان، تابع تغییرات حجم نسبی تومور نسبت به زمان و زمان دوبرابر شدن حجم تومور بوده است. این داده ها در نمودارهای ۱ و ۲ درج شده اند.

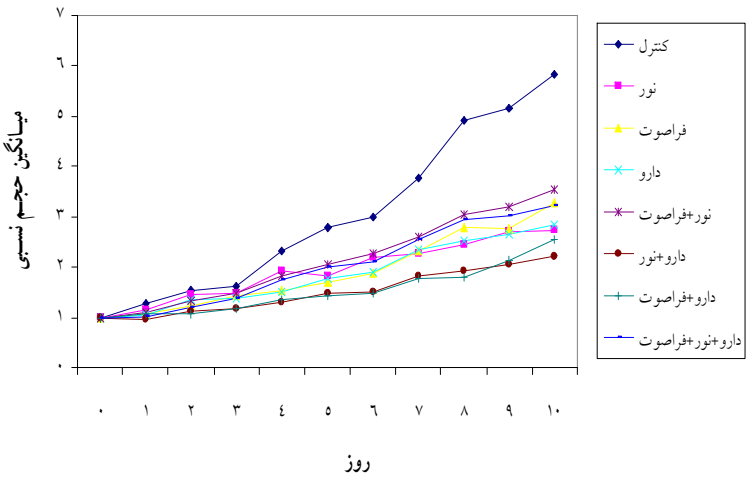
با توجه به نرمال نبودن توزیع داده های حجم، آزمون من–ویتی [3] جهت مقایسه حجم نسبی تومورهای گروههای مختلف، در ۱۰ روز اول پس از درمان با سطح اطمینان ۹۵ درصد مورد استفاده قرار گرفت. همانطور که در نمودار ۱ مشاهده می شود تمامی درمانها توانسته اند سبب کاهش معنی دار حجم نسبی تومور نسبت به گروه کنترل(گروهی که فقط تحت تزریق سرم فیزیولوژی قرار گرفته بودند) گردند.

با توجه به تغییرات حجم نسبی تومورها در گروههای گوناگون و انطباق توابع ریاضی مختلف بر داده های مربوطه، مناسبترین معادله با بهترین ضریب همبستگی [4] که با داده های تجربی همخوانی داشت، برای هر گروه برآورد گردید. این توابع و ضرایب همبستگی آنها در حدول ۱ آمده است.

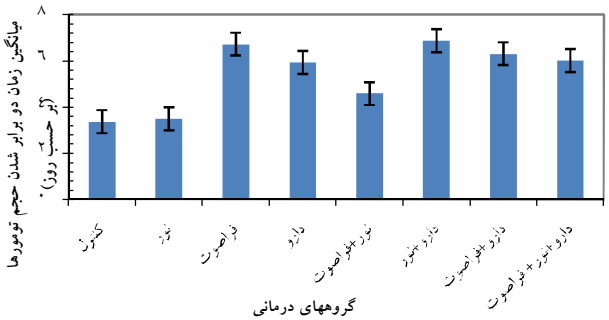
[1] Vernier Caliper Digital
[2] Kaplan-Meier
[3] Mann-whitney
[4] Regression

www.SID.ir

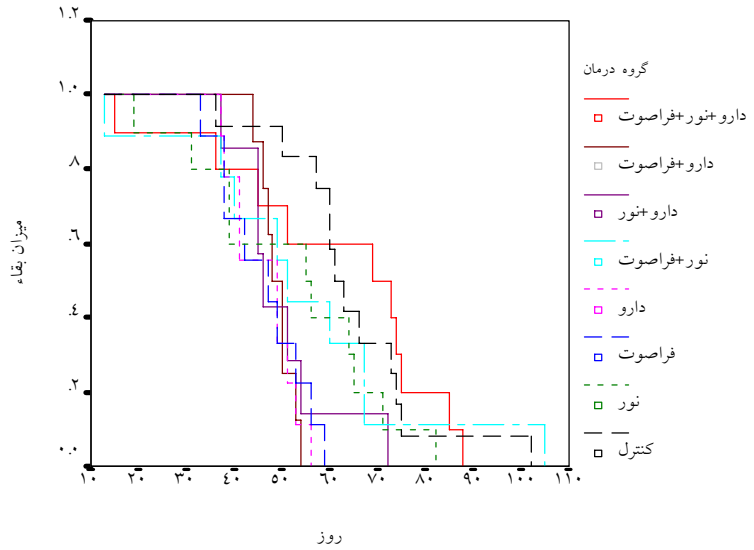
Archive of SID



نمودار۱- میانگین تغییرات روزانه حجم نسبی تومورها پس از درمان در ۱۰ روز اول. داده ها بیانگر میانگین تغییرات حجم نسبی ۱۰ تومور در هر گروه می باشد.



نمودار ۲- (میانگین زمان دو برابر شدن حجم تومورها ± انحراف معیار) در گروه های مختلف (هر گروه شامل ۱۰ موش)



نمودار ۳- تغییرات کسر بقای حیوانات در گروه های مختلف درمانی (هر گروه شامل ۱۰ موش) بر حسب روز بر اساس محاسبه کاپلان-مایر

www.SID.ir

Archive of SID

جدول۱- مناسبترین توابع ریاضی منطبق بر داده های تغییرات حجم نسبی تومورها و ضرایب همبستگی مربوطه. v_r بیانگر میانگین تغییرات حجم نسبی ۱۰ تومور در هر گروه و t زمان سپری شده پس از انجام درمان بر حسب روز می باشد.

گروه	تابع ریاضی	ضریب همبستگی(R^2)
کنترل	$V_t = e^{(0.0787t)}$	۰/۸۸۱
دریافت کننده نور	$V_t = e^{(0.0826t)}$	۰/۹۰٤
دریافت کننده فراصوت	$V_t = e^{(0.0793t)}$	۰/۹۲۱
دریافت کننده دارو	$V_t = e^{(0.0819t)}$	۰/۹۰۹
دریافت کننده نور و فراصوت	$V_t = e^{(0.0716t)}$	۰/۸۵۷
درمان فتودینامیک	$V_t = -0.377t + 0.43t^2 + (0.25\times10^{-4})t^3$	۰/۹۱۰
درمان سونودینامیک	$V_t = -0.367t + 0.0388t^2 + (4\times10^{-4})t^3$	۰/۸۷۳
درمان ترکیبی	$V_t = -0.0856t + 0.0655t^2 - (3\times10^{-4})t^3$	۰/۸٤٥

همانطور که مشاهده می شود میانگین تغییرات حجم نسبی تومور در تمامی گروهها از تابع نمایی تبعیت می کند، مگر در گروههای با درمان فتودینامیک، سونودینامیک و درمان ترکیبی که توابع درجه ۳ بر داده های آنها منطبق شده است.

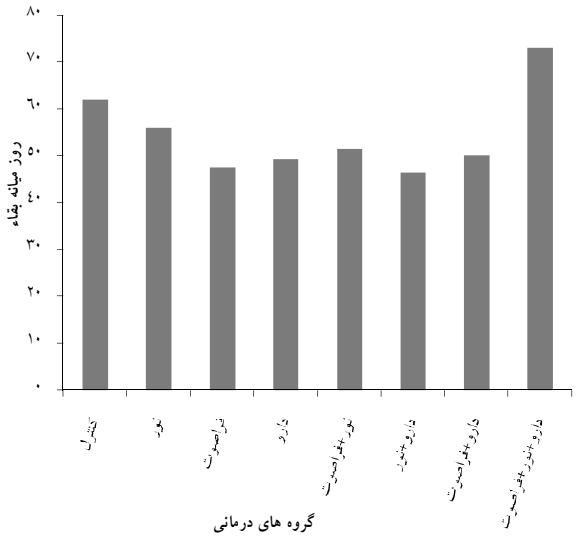
زمان دوبرابر شدن حجم تومور نیز برای هر موش تعیین و با استفاده از T-Test در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه گردید(نمودار۲)، طولانی ترین زمان دو برابر شدن حجم تومورها به ترتیب برای گروههای درمان فتودینامیک، سونودینامیک و درمان ترکیبی ثبت شده است. کوتاه ترین زمان دو برابر شدن حجم تومورها ۳/۳٦ روز در گروه کنترل تعیین گردیده است.

کسر بقاء در گروههای مختلف با آزمون Log-Rank، مورد مقایسه قرار کرفت (نمودار ۳).

روز میانه بقاء گروههای مختلف در نمودار ٤ مشاهده می شود. بالاترین بقاء در گروه درمان ترکیبی مشاهده شد. گرچه میزان افزایش حاصله تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشته است، اما به طور معنی داری بهتر از گروه های درمانهای فتودینامیک و سونودینامیک بوده است.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ٤- روز میانه بقاء در گروه های مختلف (هر گروه شامل ۱۰ موش)

نتایج حاصل از بررسی تغییرات بافتی و مطالعات آسیب شناسی، برای تجزیه و تحلیل آماری و استنتاج بر این مبنا مورد استفاده قرار نگرفت، چرا که برای این منظور نیاز به افزایش تعدادحیوانات در هر گروه و افزایش نمونه های بافتی است که به لحاظ تنوع روشهای درمانی در قالب گروههای مختلف، برای معنی دار بودن ارزیابی آماری ضروری بنظر می رسد.

٤- بحث

فتالوسیانین روی به عنوان حساس کننده نوری نسل دوم بارها مورد مطالعه قرار گرفته و مطالعه میلوسکا و همکارانش در سال ۲۰۰۵ ، دال بر حساس کنندگی فراصوتی این دارو نیز در دسترس است[۹]. اما مطالعه جامعی که ضمن بررسی هر دو ویژگی حساس کنندگی نوری و فراصوتی، تمامی متغیرهای این تحقیق را لحاظ کرده باشد، تا کنون گزارش نشده است.

بر اساس اطلاعات بدست آمده، بهترین پاسخ به درمان در گروههای تحت درمان فتودینامیک یا سونودینامیک مشاهده شده است. همچنین در این شرایط، کاهش حجم نسبی تومورها بیشتر از زمانی بوده است که درمان ترکیبی بکار گرفته شده است.

با توجه به اینکه تغییر نفوذپذیری غشاء سلول در اثر نیروهای برشی حاصل از حفره سازی از جمله آثار بیولوژیک امواج فراصوت به شمار می رود[۲۱] و در درمان ترکیبی، ٢٤ ساعت پس از تزریق دارو، ابتدا تومور تحت تابش امواج فراصوت و سپس نور قرار گرفته، پیش بینی می شود امواج فراصوت موجب ایجاد منافذی در بافت، خروج دارو از تومور و در نتیجه افت تاثیر درمان فتودینامیک گردیده باشد و به دلیل پایین آمدن غلظت داروی باقیمانده در بافت توموری، بازده کلی درمان کاهش یافته است. در این صورت انتظار می‌رود با حابحا کردن ترتیب درمانها بتوان به پاسخ مناسبتری دست بافت.

با توحه به افزایش کسر بقاء حیوانات در گروه درمان ترکیبی نسبت به گروههایی که درمان فتودینامیک یا سونودینامیک

www.SID.ir

Archive of SID

دریافت کرده اند درمان ترکیبی عـاملی مـوثر بـر طـول عمـر حیوانات معرفی می‌شود. شابد بتوان گفـت مطالعـه تغییـرات حجم تومور به تنهایی برای فضـاوت روی بـازده درمانهـای قتودینامبک و سونودینامیک کافی نیست.

۵- نتیجه گیری

پاسخ به درمان در گروههـای تحـت درمـان فتودینامیـک یـا سونودینامیک مؤید فعال سازی نـوری و مکـانیکی حسـاس کننده فتالوسیانین روی لیپوزومی اسـت. بـه نظـر مـی رسـد درمـان هـای فتودینامیـک و سـونودینامیک بـا اسـنفاده از فتالوسـیانین روی لیپـوزومی بتواننـد در کـاهش رونـد رشـد تومورها مؤثر باشند، ولی بدیهی است که صرفاً با یک جلسه درمان، رشد تومور متوقف نخواهدشد.

٦- تشکر قدردانی

مؤلفان از معاونت محترم پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی مشهد به دلیل تأمین هزینه مالی این طـرح و همچنـین آقـای علی بخشی به خاطر همکاری صـمیمانه در انجـام مطالعـات حیوانی قدردانی می نماینـد. ایـن مقالـه حاصـل پایـان نامـه دانشجویی مقطع کارشناسی ارشد می باشد.

منابع

1. Wagnières G, Bergh H, Depeursinge C, Salathé R, Monnier Ph, Brown S. Fluorescence spectroscopy of exogenous, exogenously-induced and endogenous fluorophores for the photodetection and photodynamic therapy of cancer. Genin Rural Dept., Swiss Federal Institute of Technology -Lausanne. Thesis, 1999.
2. Huang Z. A review of progress in clinical photodynamic therapy. Cancer Res. Treat. 2005; 4(3): 283-293.
3. Quest pharma thech. Incorporation copyright. Products and technologies. 2005.
4. Misik v, Fukuda M, Riesz P. Effects of gallium–porphyrin analogue ATX-70 on nitroxide formation from a cyclic secondary amine by ultrasound: on the mechanism of sonodynamic activation. Radiat Res. 1995; 143(2):194-202.
5. Misik V, Riesz P. Free radical intermediates in sonodynamic therapy. Institute of Experimental Pharmacology. Ann N Y Acad Sci. 2000; 899:335-48.
6. Jin ZH, Miyoshi N, Ishiguro K, Umemura S, Kawabata K, Yumita N, Sakata I, Takaoka K, Udagawa T, Nakajima S, Tajiri H, Ueda K, Fukuda M, Kumakiri M. Combination effect of photodynamic and sonodynamic therapy on experimental skin squamous cell carcinoma in C3H/HeN mice. J Dermatol. 2000; 27(5):294-306.
7. Douglas G. Sonoflora PDT. Pty Ltd Trading as Opal Clinic. 2006
8. Akhter M, Lajos T.Z, Grosner G, Bergsland J, Visco J, Jori G, Fabris C. Relative contribution of apoptosis and random necrosis in tumour response to photodynamic therapy: effect of the chemical structure of Zn(II)phethalocyanines. J Photochemistry and Photobiology B: Biology. 1998 ; 43(3): 181-185(5)
9. Milowska K, GabryelakSynergistic T. Synergistic effect of ultrasound and phthalocyanines on nucleated erythrocytes in vitro.J ultrasound in medicine biology. 2005; 31(12): 1707-1712
10. Yumita N, Okuyama N, Sasaki K, Umemura Sh. Sonodynamic therapy on chemically induced mammary tumor: Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamically induced antitumor effect of porfimer sodium. Cancer Sci. 2004 ; 95(9)
11. Rosenthal I, Sostaric JZ, Riesz P. Sonodynamic therapy: A review of the synergistic effects of drugs and ultrasound. Ultrason. Sonochem. 2004; 11(6):349-63.
12. Yasuil, Y, Haga, J, Chen J, Wadal H. Focused Ultrasonic Device for Sonodynamic Therapy in the Human Body. IEEE EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology Kahuku. 2005; 154-157.

www.SID.ir

Archive of SID

13. Yumita N, Umemura S. Sonodynamic therapy with photofrin II on AH130 solid tumor, Pharmacokinetics, tissue distribution and sonodynamic antitumoral efficacy of photofrin II. Cancer Chemother Pharmacol. 2003; 51(2):174-8.
14. Wilson BC, Patterson MS. The physics of photodynamic therapy. Phys Med Biol. 1986; 31(4): 327-360.
15. Li C, Deng Y. A novel method for the preparation of liposomes: Freeze drying of monophase solutions. J Pharm Sci. 2004; 93(6):1403-14.
16. Payne NI, Timmins P, Ambrose CV, Ward MD, Ridgway F., Proliposomes: A novel solution to an old problem. J Pharm Sci .1986; 75: 325-9.
17. Jori G, Fabris C. Relative contribution of apoptosis and random necrosis in tumor response to photodynamic therapy: Effects of the chemical structure of Zn (II) Phtalocyanines. Available at http: //www. Photobiology.com. Accessed May 28, 2008.
18. Catalogue of LumaCare system.
19. Catalogue of Ultrasound215A system.
20. Bourke V, Zhao D, Gilio J, Joseph G, Cheng-Hui Ch, JIANG L , Eric H. Correlation of Radiation Response with Tumor Oxygenation in the Dunning Prostate R3327-AT1 Tumor Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 67(4) 1179–1186.
21. Paul Ragan F. Experirnental and Theoreticai lmprovements in the Investigation of Sonodynamic Cancer Therapy. thesise for M.S. in Pharmaceutical Sciences. 2000.

www.SID.ir