

## تعیین زمان انتقال حداکثری کمپلکس نشاندار کننده تومورهای بدخیم با منشا سلول‌های لنفوای به تومور با استفاده از سلولهای محیط کشت

نعیما نواب پور<sup>۱</sup>، \*مجتبی نواب پور<sup>۲</sup>، ژیلای جمشیدی نیا<sup>۳</sup>

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۲/۷/۱۴

تاریخ اعلام وصول: ۹۲/۵/۹

### چکیده

**مقدمه:** امروزه پرتودرمانی یکی از مهمترین روشهای درمان سرطان محسوب می‌گردد. در روش پرتودرمانی از پرتوهای پرنانرژی جهت تخریب سلولهای سرطانی به صورتی استفاده می‌شود که سلولهای سالم کمترین آسیب را متحمل شوند. یکی دیگر از روشهای درمان سرطان، روش فوتوالکترون تراپی می‌باشد که یک روش درمانی جدید جهت درمان تومورهای توده‌ای است. در این روش می‌بایست، مواد دارویی با عدد اتمی بالا با استفاده از حاملهای دارویی به داخل سلولهای تومور انتقال یابند تا با افزایش عدد اتمی سلولهای تومور نسبت به سلولهای سالم، امکان اجرای روش فوتوالکترون تراپی به‌طور دقیقتر، مؤثرتر، آسانتر و در یک جلسه فراهم گردد. هدف از اجرای این پژوهش، شناسایی و تحلیل فاکتورهای مؤثر در انتقال کمپلکس متروژوئیت-گالیوم یا رادیو-رادیو ژنراتور مخصوص تومورهای لنفوای بر روی سلولهای محیط کشت بوده است.

**مواد و روش‌ها:** از آنجاییکه جذب گالیوم توسط تومورهایی با منشاء لنفوای در بسیاری از مقالات گزارش شده است، گالیوم به ماده حاجب متروژوئیت متصل گردید. سپس سلولهای Large Cell Lymphoma، Small cell Lymphoma و Bourkit Lymphoma در کلونیهایی معینی در محیط کشت ژل تکثیر یافتند. کمپلکس متروژوئیت-گالیوم با غلظتهای ۰.۵٪، ۰.۶٪ و ۰.۷۵٪ در آب تهیه شده و به این محیطها اضافه گردید. در ادامه میزان و زمان جذب کمپلکس مذکور توسط سیستم اسپکت به مدت ۷۲ ساعت بررسی شد. **یافته‌ها:** نتایج به دست آمده طی ۷۲ ساعت نشان داد که بیشترین جذب، بیشترین شمارش و بیشترین سطح کلونی ۴ ساعت پس از اضافه شدن کمپلکس متروژوئیت-گالیوم حاصل شده است.

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان می‌دهند که کمپلکس متروژوئیت-گالیوم قابلیت تجمع در سلولهای بدخیم لنفوای را دارا می‌باشند. همچنین، از آنجاییکه عدد اتمی مؤثر سلولهای بدخیم لنفوای افزایش یافته است، انتظار می‌رود، انجام فوتوالکترون تراپی طی این مدت، به افزایش بازده درمان منتهی گردد.

**کلمات کلیدی:** گالیوم نشاندار، سلولهای لنفوای، متروژوئیت، فوتوالکترون تراپی

### مقدمه

در پزشکی هسته‌ای ترکیبات شیمیایی برای انتقال رادیوایزوتوپها به اندامهای خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند. انتقال رادیوایزوتوپها به اندامهای هدف به وسیله رادیو دارو، حاصل تحقیقات و تجربیاتی

امروزه، تلاشهای بسیاری در جهت درمان سرطانها و کاهش عوارض جانبی روشهای درمانی در جهان صورت می‌پذیرد. بدین منظور،

۱- مربی، ایران، رفسنجان، دانشگاه پیام نور، گروه شیمی  
۲- استادیار، ایران، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پیراپزشکی، گروه پرتوشناسی (\*نویسنده مسئول)  
تلفن: ۲۲۷۱۱۱۳۱-۲۱ آدرس الکترونیک: mnnavabbpour@yahoo.com  
۳- پژوهشگر، ایران، تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، گروه زیست شناسی

آنها به بدن از نظر پراکندگی سیستمیک دارو و دز مجاز، می‌توان آنها را به چند دسته کلی تقسیم نمود. گروه اول موادی هستند که در چرخه گردش خون قرار نمی‌گیرند. به عنوان مثال، موادی که از طریق لوله گوارش مستقیماً دفع می‌شوند. گروه دوم موادی هستند که فقط وارد گردش خون می‌شوند. بنابراین، بطور طبیعی انتظار می‌رود، این مواد تقریباً بطور یکسان در تمام عروق بدن منتشر شوند و از آنجا که از جدار عروق عبور نمی‌کنند، از طریق سیستمهای دفعی مانند کلیه‌ها دفع می‌گردند، مانند بعضی از مواد حاجب مورد استفاده در رادیولوژی تشخیصی. علاوه بر آن موادی نیز وجود دارند که از جدار عروق گذشته و وارد سلولها می‌شوند. این گونه مواد، در مدت زمانهای متفاوت در سلولها اقامت دارند. بعضی سریعاً مبادله می‌شوند و برخی برای مدت زمان نسبتاً طولانی در سلولها رسوب می‌کنند و گاهی مواد حالتی بین این دو وضعیت را دارند. تنوع این وضعیتها، خود به انتخاب داروی مناسب کمک می‌نماید. بطور مشخص موادی که قابلیت ورود به سلولها را دارند، بیشتر مورد توجه قرار می‌گیرند. ولی باید روشهایی را جستجو نمود که مواد با خواص ویژه، بصورت انتخابی در بدن توزیع گردند (۵). مکانیزمهای تجمع یا توزیع انتخابی از دیگر مشکلات پیش رو می‌باشند. در توزیع یا تجمع فیزیکی، ماده دارویی مستقیماً به اندام مورد نظر وارد می‌شود، مانند آنژیوگرافی و تزریق مستقیم به اندام مورد نظر. در تجمع یا توزیع شیمیایی (غیر فعال)، بعضی از داروها به واسطه دارا بودن خصوصیت شیمیایی ویژه در اندام مشخص تجمع می‌یابند. بدون اینکه واحدهای زنده در این امر دخالت داشته باشند، مانند تجمع ید در تیروئید و تجمع کلسیم در استخوانها. اما در تجمع یا توزیع فعال واحدهای زنده دخالت می‌کنند، مانند انتقال و تجمع بعضی از مواد دارویی از طریق آنتی بادیها به یک اندام معین. اغلب این آنتی بادیها از روی پروتئین اختصاصی آن عضو ساخته می‌شوند و در نتیجه، پس از ورود این آنتی بادیها به بدن، به محل پروتئین مربوطه در همان عضو منتقل می‌شوند. در تجمع شیمیایی وضعیتی مورد نظر است که ماده شیمیایی نقش یک حامل را ایفا نماید. در نتیجه باید، دارای خصوصیات زیر باشد:

- از نظر دارویی مجاز باشد. یعنی سمی نباشد و یا عوارض قابل توجهی نداشته باشد.

- ماده حامل ترکیب جدیدی را با ماده دارویی مورد نظر انتقال

است که در طول دهها سال کاملتر و گسترده‌تر شده است (۱). با این حال، اتصال مواد حاجب پرتو ایکس با دیگر مواد دارویی به دلیل عدم کاربرد این ترکیبات تا کنون گزارش نشده است. اخیراً، ساخت کمپلکسهای دارویی با استفاده از مواد حاجب پرتو ایکس با هدف به کارگیری در سیستم فوتوالکترون تراپی که یک روش جدید درمان سرطانهای توده‌ای است، مطرح گردیده است. به همین دلیل، اتصال کیت‌های شیمیایی پزشکی هسته‌ای به رادیوایزوتوپها به منظور به کارگیری در روش فوتوالکترون تراپی مدتی است، مورد توجه قرار گرفته است (۲). تاکنون داروهای مستقیم و واسطه‌های بسیاری برای تشدید اثر تخریبی مستقیم یا غیر مستقیم بر سلولهای نئوپلاسم ساخته شده‌اند. داروهای مستقیم مانند داروهای شیمی درمانی در محدوده این پژوهش قرار ندارند. منظور از داروهای واسطه‌ای مواد دارویی هستند که به‌عنوان فعال کننده و یا تشدید کننده اثرات روشهای درمانی به کار می‌روند (۳-۱). در این مورد بخصوص، ماده دارویی تشدید کننده، جزئی از روش فوتوالکترون تراپی محسوب می‌گردد. انتقال مواد دارویی به اندامهای خاص جهت تشخیص و درمان اختصاصی از موارد مهم در مطالعات پزشکی می‌باشد. یکی از این نمونه‌ها انتقال انتخابی مواد دارویی به سلولهای نئوپلاسم است. مواد شیمیایی انتقال دهنده را اصطلاحاً حامل می‌نامند. انتقال اکتینوماپسین (یک دارو و فعال کننده درمان سرطان) با حامل گالیوم، قبلاً گزارش شده است. با توجه به اینکه قابلیت جذب گالیوم توسط سلولهای نئوپلاسم بیشتر از سلولهای دیگر است (در حدود ۴۰٪ بیشتر از متوسط جذب سلولهای دیگر) و از طرفی این خاصیت برای سلولهایی با منشا لنفاوی بیشتر است، نتایج کاربرد این کمپلکس بر روی بیماران موجب افزایش ۴۵٪ بازدهی درمان گردیده است (۴). بعضی از مواد دارویی که توسط حاملها منتقل می‌شوند، نقش واسطه‌ای دارند. یعنی، به‌عنوان کاتالیزور درمان یا تشخیص به‌کار می‌روند. به هر ترتیب، این مواد چه واسطه‌ای باشند و چه مستقیماً برای درمان یا تشخیص به‌کار روند، انتقال آنها مشکلاتی را دربر دارد که از آن جمله می‌توان به پراکندگی سیستمیک دارو و نحوه توزیع یا جذب، مکانیزم تجمع، درصد تجمع، غلظت مؤثر و همچنین، زمان ماندگاری و نیمه عمر مؤثر اشاره نمود. مواد دارویی به شکلهای خوراکی، تزریقی، تنفسی و بعضاً جذب سطحی وارد بدن می‌شوند. صرفنظر از شکل ورود

غلظتهای ۰.۵٪، ۰.۶٪ و ۰.۷۵٪ در آب تهیه شدند. با توجه به اینکه مواد حاجب پرتو ایکس بطور معمول به میزان ۱۲.۵٪ حجمی به بیماران تزریق می‌شود (متوسط دز مجاز)، همین نسبت برای آزمایش بر روی سلولها مورد استفاده قرار گرفت. در هر آزمون ده محیط کشت یکسان از هر یک از گروههای سلولی اشاره شده تهیه شد. در ادامه، به هر یک از محیطهای کشت، نیم سانتیمتر مکعب از کمپلکس اضافه گردید، به گونه‌ای که در تمام سطح محیط کشت پخش شود. این آزمایش، برای هر یک از غلظتها جداگانه تکرار شد. به‌طور دقیقتر، برای هر غلظت در ده محیط کشت مشابه این عمل انجام پذیرفت تا میانگین ده اندازه‌گیری برای هر غلظت و هر گروه سلولی مورد مطالعه قرار گیرد. در مرحله بعد، در فواصل زمانی ۱، ۲، ۴، ۸، ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت حجم جذب شده در سلولها اندازه‌گیری گردید. این حجم عبارتست از حجم اولیه (نیم سانتیمتر مکعب) منهای حجم باقیمانده خارج از سلولها در محیط کشت. لازم به ذکر است که حجم باقیمانده از طریق کم کردن محیط کشت و خارج شدن محلول کمپلکس اندازه‌گیری شده است. در بعضی از موارد محلول باقیمانده با کمک سرنگ خارج گردید. از ایزوتوپ دیگر گالیوم یعنی گالیوم ۶۷ بصورت کمپلکس با متروزوئیت برای ردیابی از طریق دوربین گاما در بخش پزشکی هسته‌ای و شمارش پرتوهای گامای ناشی از تابش جهت ایجاد اطمینان بیشتر در اندازه‌گیری نیز استفاده شده است. این آزمونها مشابه مورد قبلی انجام می‌پذیرد، فقط نحوه اندازه‌گیری میزان جذب شده در سلولها از طریق شمارش پرتوی گاما بوسیله دوربین پزشکی هسته‌ای انجام شده است. کلیه آزمونها و اندازه‌گیری‌ها سه بار تکرار شده‌اند و مقادیر میانگین آنها ثبت گردیده است. دستگاه اسپکت مورد استفاده، در بخش پزشکی هسته‌ای بیمارستان شهدا مستقر می‌باشد.

### یافته‌ها

با توجه به اینکه درجه حرارت، رطوبت و کلیه شرایط فیزیکی و نوع محیط کشت برای کلیه نمونه‌ها یکسان بود، همانگونه که انتظار می‌رفت، حجم جذب شده یا باقیمانده در محیطهای کشت با یکدیگر اختلاف قابل توجهی نداشتند. حتی برای سه نوع سلولی که مورد آزمایش قرار گرفتند، این مقادیر بسیار مشابه بود. در جدول (۱) مقادیر میانگین ده بار آزمایش و اندازه‌گیری حجم

یافته ایجاد ننماید. زیرا در این صورت خصوصیات شیمیایی آن تغییر یافته و انتظارات مورد نظر برآورده نمی‌شود.

- ماده در بدن رسوبی که ایجاد عوارض نماید، به وجود نیامورد و نهایتاً دفع شود.

درصد تجمع و غلظت مؤثر نیز از دیگر عوامل مهم در استفاده از داروها می‌باشند. بدین صورت که، اتصال شیمیایی و تبعیت از خصوصیات فیزیولوژیک اندامها برای مواد مختلف متفاوت است. به عنوان مثال، پس از ورود ید و یا حتی ترکیبات آن به بدن در حدود هشتاد درصد آن در غده تیروئید تجمع می‌یابد. بنابراین، یکی از مسائل مهم درصد تجمع است. بدیهی است هرچه درصد تجمع بیشتر باشد، احتمال دسترسی به هدف مورد نظر افزایش می‌یابد (۱۱-۶). همچنین، مواد شیمیایی که به عنوان دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند، نباید در بدن رسوب کنند و یا باید این رسوبات به سرعت دفع شوند (۱۶-۱۲). پس از دستیابی به توزیع انتخابی و تجمع مورد نظر، زمان بقای این ماده در اندام مورد نظر نیز اهمیت بالایی دارد. به عنوان مثال، برای اثربخشی بعضی از داروها مدت زمان معینی فرصت لازم است. در مورد نیمه عمر مؤثر، باید در نظر داشت که ماندگاری بیش از حد و افزایش نیمه عمر نیز می‌تواند، خطرات و عوارضی در بر داشته باشد (۱۷). در مجموع علیرغم تلاشهای بسیار، انتقال داروهای اختصاصی درمان سرطان یا فعال کننده‌های دارویی، یکی از مشکلات اساسی می‌باشد. این مشکل، محدودیتهای شدیدی در اعمال دز کشنده به تومور ایجاد می‌نماید. زیرا آسیبی که به بافتهای سالم وارد می‌آید، از آسیب وارده به توده سرطانی بیشتر است. بنابراین، در این پژوهش با هدف افزایش دز توده سرطانی نسبت به بافت سالم، از گالیوم بعنوان یک حامل دارویی برای انتقال ماده دارویی مؤثر فوتوالکترون تراپی استفاده شده است.

### مواد و روش‌ها

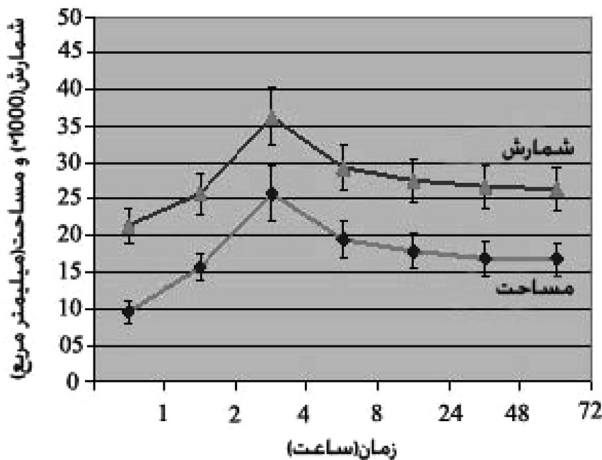
از آنجا که گالیوم بیشتر در تومورهایی با منشاء لنفاوی جذب می‌شود، سلولهای Large Cell Lymphoma, Small cell Lymphoma و Bourkit Lymphoma انتخاب شدند. این سلولها در کولونیهای معینی در محیط کشتهای ژل تکثیر گردیدند. لازم به ذکر است، از آنجا که اندازه‌گیری درصد حجمی جذب در سلولها مورد نظر بود، تعداد کلونیا اهمیت نداشت. کمپلکس متروزوئیت و گالیوم ۶۹ با

جدول ۱- مقادیر حجم باقیمانده (جذب نشده) کمپلکس رادیو- رادیوژنراتور مخصوص تومورهای لنفاری در سلول‌های نئوپلاستیک لنفاری در محیط کشت در زمان‌های مختلف.

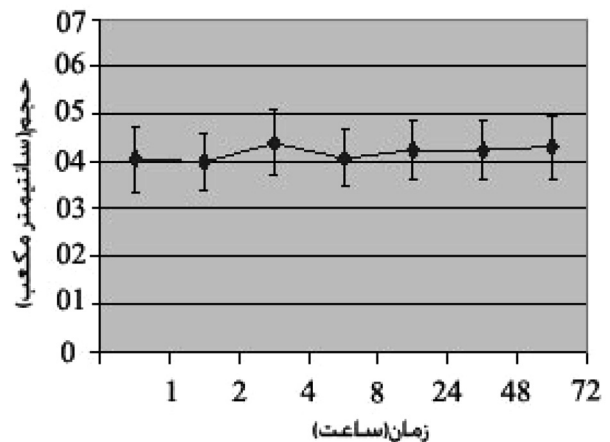
حجم کمپلکس باقیمانده (cm <sup>3</sup> )	زمان اندازه‌گیری (ساعت)					
	۷۲	۴۸	۲۴	۸	۴	۱
حجم باقیمانده	۰/۴۳	۰/۴۲۵	۰/۴۲۵	۰/۴۰۵	۰/۴۰۵	۰/۴۴
درصد حجم باقیمانده	%۸۶	%۸۵	%۸۵	%۸۱	%۸۱	%۸۸

با منشأ لنفاوی در زمانهای ۱، ۲، ۸، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از اضافه کردن محلول کمپلکس گالیوم- متروزوئیت به محیط کشت در شکل ۲ نشان داده شده است. همانگونه که منحنی نشان می‌دهد، بیشینه انتقال و جذب کمپلکس در زمانی در حدود ۴ ساعت پس از اضافه نمودن کمپلکس به محیط کشت اتفاق می‌افتد. همچنین اندازه‌گیری حجم جذب شده در سلولها که از روی حجم باقیمانده صورت پذیرفته حدود ۲۰٪ جذب در سلولها را نشان داد. در نتیجه، عدد اتمی موثر این سلولها به همین نسبت (یعنی ۲۰٪)، بیشتر از سلولهای مجاور می‌باشد. این افزایش عدد اتمی، امکان اجرای فوتو الکترون تراپی که هدف اصلی این کمپلکس دارویی است را فراهم می‌سازد. تصاویر اسکن گاما از محیط کشت سلولهای نئوپلاسم با منشأ لنفاوی در زمانهای مختلف پس از اضافه کردن کمپلکس گالیوم- متروزوئیت به محیط کشت در شکل ۳ نشان داده شده است. گالیوم ۶۷ موجود در این کمپلکس تابش کننده گاما می‌باشد. تصویر a تا d به ترتیب در زمانهای ۱، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از

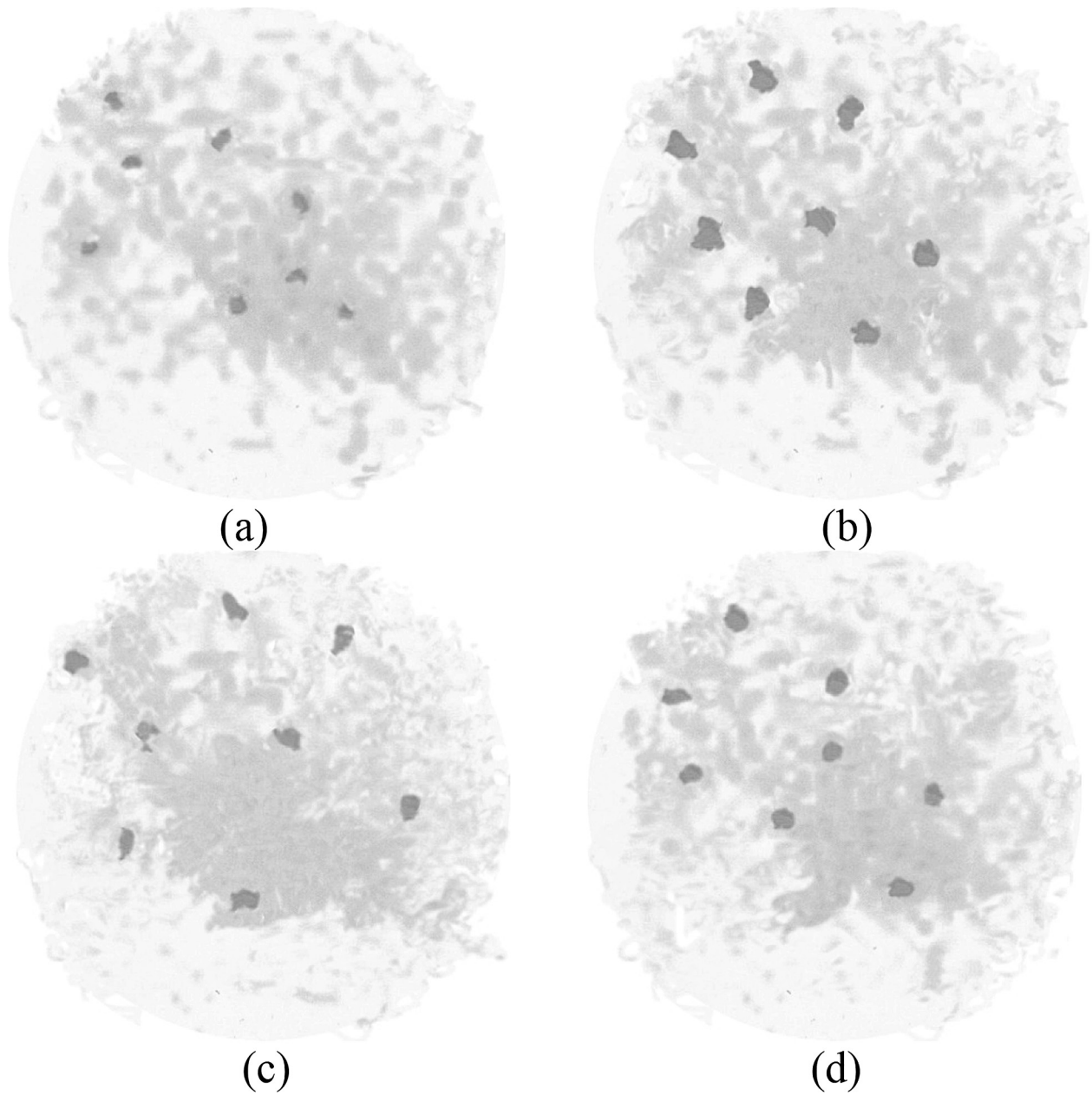
باقیمانده کمپلکس و در شکل ۱، مقادیر حجم جذب شده از کمپلکس گالیوم- متروزوئیت برای هر سه نوع سلول در فواصل زمانی مختلف آورده شده است. مقایسه حجم اولیه (نیم سانتیمتر مکعب) و حجم باقیمانده در فواصل زمانی مختلف نشان داد که حجم کل، معادل حجم جذب شده در سلولها به اضافه حجم باقیمانده نمی‌باشد. این عدم تطابق می‌تواند، به علت جذب مقداری از محلول در زمینه محیط کشت روی دهد. چون این زمینه برای کلیه محیطها یکسان انتخاب شده است بنابراین، در نتیجه آزمایشها خللی وارد نمی‌شود. نکته مهم دیگر این است که غلظتهای مختلف تاثیر قابل توجهی بر درصد جذب نداشتند، ولی غلظت بیشتر موجب عدد اتمی موثر بیشتر می‌شود. در ادامه، حجم جذب شده زمینه با استفاده از محیط کشت بدون سلول تعیین گردید. نتیجه آزمونها سلولی نشان دادند که خصوصیت فیزیوشیمیایی کمپلکس متروزوئیت- گالیوم شبیه خواص گالیوم است. گالیوم در این مجموعه نقش حامل را دارد. نتایج حاصل از اندازه‌گیری میانگین میزان کانت و سطح کلونیا در تصاویر حاصل از اسکن گاما از محیط کشت سلولهای نئوپلاسم



شکل ۲- میانگین میزان کانت و سطح کلونیها در تصاویر حاصل از اسکن گاما از محیط کشت سلولهای نئوپلاسم با منشأ لنفاوی پس از اضافه شدن محلول کمپلکس گالیوم- متروزوئیت به محیط کشت.



شکل ۱- مقادیر حجم جذب شده از کمپلکس گالیوم- متروزوئیت در سلولهای نئوپلاستیک لنفاوی در محیط کشت در زمانهای ۱ تا ۷۲ ساعت.



شکل ۳- تصاویر اسکن گاما از محیط کشت سلولهای نئوپلاسم با منشأ لنفاوی. تصاویر a تا d به ترتیب در زمانهای ۱، ۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از اضافه شدن محلول کمپلکس گالیوم-متروزوئیت به محیط کشت حاصل شده است.

می باشد. به عنوان مثال، اگر میزان تجمع در تومور ۳۰٪ و در بافت اطراف ۲۰٪ باشد، نسبت تجمع ۱/۵ محاسبه می شود. ولی اگر میزان تجمع در تومور ۲۰٪ و در بافت اطراف ۵٪ باشد، نسبت تجمع ۴ خواهد بود. در فوتو الکترون تراپی این نسبت بسیار مهم است. زیرا میزان انرژی جذبی پرتو به نسبت تجمع به توان چهارم بستگی دارد. بدیهی است،  $4^4 = 256$  که خیلی بزرگتر از  $5^4 = 1/5$  است، شرایط به مراتب بهتری را برای درمان فراهم می آورد. همچنین، نتایج نشان

اضافه کردن محلول کمپلکس به محیط کشت حاصل شده است. تصاویر فوق نشان می دهند که در محیط کشت ۸ کلونی تشکیل شده است. در واقع همانگونه که آزمونهای سلولی نشان دادند، زمان جذب کمی بیشتر از ۴ ساعت است که به نتیجه شمارش نزدیک است، ولی منطبق نیست. این عدم انطباق را می توان ناشی از کمتر بودن دقت تصویر چشمی نسبت به شمارش که از دقت بالایی برخوردار است، دانست. ولی نکته مهم اختلاف یا نسبت تجمع

حداکثر شدت با بردی کوتاه و با خاصیت برخوردارهای یونیزان در محیط تومور ایجاد می‌شوند. علاوه بر آن، انتقال مواد کنتراست به سلول تومور، بهره‌وری روشهای درمانی را افزایش می‌دهد. بنابراین، تعداد جلسات درمان می‌تواند، در بسیاری از موارد کاهش یابد. از طرفی، انتقال اختصاصی، موجب جلوگیری از پراکندگی سیستمیک مواد حاجب در سراسر بدن می‌شود. این فرآیند موجب افزایش بازدهی درمان خواهد شد. زیرا به موازات این عمل تجمع مواد حاجب در سلولهای نئوپلاسم موجب افزایش نسبت دز تومور به بافت سالم می‌گردد. همچنین، توقف چندین دقیقه‌ای پیوند شیمیایی حامل با مواد حاجب، فرصت کافی را برای اجرای روش درمانی فوتوالکترون تراپی فراهم می‌سازد و این فرآیند موجب می‌گردد، تعداد جلسات درمان در بسیاری از موارد به یک یا سه جلسه با فاصله زمانی کوتاه (حداکثر ۲ ساعت) محدود گردد. بدین ترتیب، وسعت عمل درمان و نیز تعداد بیماران تحت پوشش افزایش چشمگیری خواهند یافت. به عبارت دیگر وسعت پوشش درمانی انواع سرطانها افزایش می‌یابد. به علاوه، جایگزینی روش کاتتریسیم توسط روش انتقال شیمیایی فیزیولوژیک موجب کاهش درد و استرس بیماران می‌شود. این روش انتقال برای پزشکان و تکنولوژیست‌ها نیز بسیار آسانتر از انتقال مستقیم کاتتریسیم است. همچنین، با توجه به اینکه عمل انتقال صرفاً با تزریق ماده دارویی حاوی پیوند شیمیایی حامل با مواد حاجب اشعه ایکس صورت می‌پذیرد، زمان اجرای درمان از این طریق به حداقل ممکن می‌رسد. به علاوه، انتقال اختصاصی مواد حاجب اشعه ایکس به سلولهای نئوپلاسم موجب افزایش بهره‌وری روش درمانی می‌شود. با توجه به نتایج به‌دست آمده انتظار می‌رود، انتقال انتخابی مواد کنتراست با استفاده از حاملهای دیگر نیز امکانپذیر باشد.

داد که بهترین غلظت کمپلکس دارویی متروزونیت-گالیوم، بالاترین غلظت یعنی ۷۵٪ می‌باشد. به علاوه، زمان مناسب جهت تابش فوتوالکترون تراپی بین ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از تزریق می‌باشد. البته، با یک رادیوگرافی ساده می‌توان، زمان دقیقتر تابش درمانی را برای هر بیمار به‌طور اختصاصی پس از ۲۴ ساعت تعیین نمود.

## بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، افزایش نسبت عدد اتمی موثر سلولهای نئوپلاسم با بافت مجاورشان صورت پذیرفته است، تا شرایط مناسب جهت درمان به روش فوتوالکترون تراپی فراهم گردد. در فوتوالکترون تراپی میزان جذب انرژی پرتو جهت تخریب سلولهای نئوپلاسم با توان چهارم عدد اتمی متناسب است. بنابراین، اگر نسبت عدد اتمی دو ناحیه مجاور به عنوان مثال تومور و بافت نرم اطراف آن ۳ باشد، یعنی عدد اتمی موثر تومور ۳ برابر بافت اطرافش باشد، میزان جذب انرژی پرتو در تومور ۳۴ یعنی ۸۱ برابر خواهد بود. کمپلکس معرفی شده در این پژوهش، یک ترکیب دارویی است که حاوی ید با عدد اتمی ۵۳ می‌باشد که فاکتورهای موثر در انتقال این ماده با عدد اتمی بالا به سلولهای نئوپلاسم لنفاوی با استفاده از حامل گالیوم مورد بررسی قرار گرفته است. این محاسبات نشان می‌دهند، در طرح پیشنهاد شده، افزایش بازدهی بیش از دو هزار درصد می‌باشد. این موضوع، اهمیت این پژوهش را نسبت به تحقیقاتی که اشاره گردید، نشان می‌دهد. تجمع اختصاصی مواد حاجب اشعه ایکس در سلولهای نئوپلاسم چه بصورت تجمع در عضو مربوطه و چه بصورت تجمع مستقیم و انحصاری در محیط تومور، موجب فراهم شدن امکان اجرای دقیق روش فوتوالکترون تراپی می‌شود. زیرا، با متمرکز نمودن پرتو بر روی سلولهای نئوپلاسم فوتوالکترونها با

## References

- 1- Rubello D, Mazzarotto R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. *Eur J Nucl Med* 2000; 27 (4): 431-40. PubMed PMID: 10805117.
- 2- Coover LR. The Role of Technetium Tc 99m Sestamibi in the Early Detection of Breast Carcinoma. *Hospital Physician* 1999; 2: 16-21.
- 3- Lee HJ, Partridge WM. Monoclonal antibody radiopharmaceuticals: cationization, pegylation, radiometal chelation, pharmacokinetics, and tumor imaging. *Bioconjug Chem* 2003; 14 (3): 546-53. PubMed PMID: 12757378.
- 4- Woolfenden JM, Carrasquillo JA, Larson SM, Simmons JT, Masur H, Smith PD, et al. Acquired immunodeficiency syndrome: Ga-67 citrate imaging. *Radiology* 1987; 162 (2): 383-7. PubMed PMID: 3492009.

- 5- Henkin RE. Nuclear medicine. St. Louis, Mo; London: Mosby; 1996.
- 6- Center MS. Mechanisms regulating cell resistance to adriamycin. Evidence that drug accumulation in resistant cells is modulated by phosphorylation of a plasma membrane glycoprotein. *Biochem Pharmacol* 1985; 34 (9): 1471-6. PubMed PMID: 3994760.
- 7- Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004; 303 (5665): 1818-22. PubMed PMID: 15031496.
- 8- Boura AL, Copp FC, Duncombe WG, Green AF, Mc CA. The selective accumulation of bretylium in sympathetic ganglia and their postganglionic nerves. *Br J Pharmacol Chemother* 1960; 15: 265-70. PubMed PMID: 13803289. Pubmed Central PMCID: 1481934.
- 9- Bray GA. Increased sensitivity of the thyroid in iodine-depleted rats to the goitrogenic effects of thyrotropin. *J Clin Invest* 1968; 47 (7): 1640-7. PubMed PMID: 4298076. Pubmed Central PMCID: 297321.
- 10- Capen CC. Mechanisms of chemical injury of thyroid gland. *Prog Clin Biol Res* 1994; 387: 173-91. PubMed PMID: 7526405.
- 11- Alexander W, Wolff J. Thyroidal iodide transport. VIII. Relation between transport, goitrogenic and antigoitrogenic properties of certain anions. *Endocrinology* 1966; 78 (3): 581-90.
- 12- Leong K, D'Amore P, Marletta M, Langer R. Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices. II. Biocompatibility and chemical reactivity. *Journal of biomedical materials research* 1986; 20 (1): 51-64.
- 13- Lundberg B. Preparation of drug-carrier emulsions stabilized with phosphatidylcholine-surfactant mixtures. *J Pharm Sci* 1994; 83 (1): 72-5. PubMed PMID: 8138914.
- 14- Braud C, Bunel C, Vert M. Poly ( $\beta$ -malic acid): a new polymeric drug-carrier. *Polymer Bulletin* 1985; 13 (4): 293-9.
- 15- Uekama K, Otagiri M. Cyclodextrins in drug carrier systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1987; 3 (1): 1-40. PubMed PMID: 3542243.
- 16- Torchilin VP. Drug targeting. *Eur J Pharm Sci* 2000; 11 Suppl 2: S81-91. PubMed PMID: 11033430.
- 17- Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (8): 763-6. PubMed PMID: 8522631.

# Determination of Maximum Transmission Time of the Labeled Complex to Malignant Lymphatic Cells Using Cell Culture

Naeima Navvabpour<sup>1</sup>, \*Mojtaba Navvabpour<sup>2</sup>, Zhila Jamshidinia<sup>3</sup>

Received: 31 Jul 2013

Accepted: 6 Oct 2013

## Abstract

**Background:** Nowadays, radiotherapy is considered as one of the main methods in cancer treatment, which uses radiation to destroy cancer cells while causing minimal damage to normal tissue and. Another cancer treatment method is photoelectron therapy, which is a new treatment for mass tumors. In this method, high atomic number drugs should be absorbed by tumor cells) while using carriers) so, their atomic number is increased compare to normal cells, which causes more damage to tumor cells when radiation is applied. Thus, applying accurate and effective photoelectron therapy would be possible. The purpose of this study was to identify and analyze the factors affecting uptake of Metrezoate labeled with gallium by lymphatic tumors in cell cultures..

**Materials and Methods:** Since uptake of Gallium by Malignant lymphatic cells has been reported in numerous researches, Gallium was bonded with a contrast media (metrezoate). Malignant lymphatic cells (Large Cell Lymphoma, Small cell Lymphoma and Bourkit Lymphoma) in specific colonies were grown in gel culture media. Metrezoate-gallium complex was added to the culture media in concentration of 50%, 60% and 75%. Then, absorbed volume was determined by the SPECT imaging system in 72 hrs post-addition of metrezoate-gallium complex and the cells count and the colonies area were measured.

**Results:** Obtained results in 72 hrs revealed that maximum absorption; count quantity and colonies area occurred 4 hrs post-addition of gallium-metrezoate complex solution.

**Conclusions:** As results show, Gallium-metrezoate complex is significantly accumulated in malignant lymphatic cells. As effective atomic number of malignant lymphatic cells is enhanced, it is expected applying photoelectron therapy in this time leads to more effective treatment.

**Keywords:** Nuclear Medicine; Lymphatic Radiation Therapy; Gallium

1- Lecturer, Payame Noor University, Rafsanjan, Iran

2- (\*Corresponding Author) Assistant Professor, Technology of Radiology Department, Paramedical Sciences Faculty, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran Tel: +98 21 22711131 E-mail: MNavabbpour@yahoo.com

3- Researcher, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran