

مطالعه برون تنی رهایش کورکومین از نانوحامل *MOF* بر پایه ساختار چارچوب فلزی آلای و اثر آن بر روی سلول سرطانی: یک مطالعه آزمایشگاهی

مصطفی بشیری برازنده^۱، هادی تابش^۲، فرح فرزانه^۳، علی گل کار^۱

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۲۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۴/۰۳/۱۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۴/۰۶/۰۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

چکیده

زمینه و هدف: سرطان تخمدان یکی از بدخیمی‌های تهاجمی زنان است که با درمان‌های محدود و مقاومت دارویی روبه‌رو است. نانوحامل‌های دارویی با افزایش اثربخشی و کاهش سمیت، می‌توانند بهبود چشمگیری در روند درمان ایجاد کنند. هدف این مطالعه، سنتز و ارزیابی نانوذرات CUR@ZIF-8 به‌منظور افزایش پایداری، زیست‌فراهمی و رهایش گزینش‌پذیر کورکومین در درمان سرطان تخمدان بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه آزمایشگاهی، نانوذرات CUR@ZIF-8 به روش هم‌رسوبی تهیه شدند و با آزمون‌های FE-SEM، UV-Vis، FT-IR، PL و BET مشخصه‌یابی شدند. بررسی رهایش کورکومین در محیط‌های با pH برابر ۵/۵ و ۷/۴ انجام شد. خاصیت ضدسرطانی نانوذرات بر سلول‌های A-2780 با آزمون MTT طی ۲۴ ساعت بررسی شد.

یافته‌ها: اندازه نانوذرات ZIF-8 و CUR@ZIF-8 به‌ترتیب ۱۳۵ و ۱۹۶ نانومتر بود. راندمان کپسولاسیون ۷۵ درصد و میزان بارگذاری دارو ۹ درصد گزارش شد. در pH اسیدی، ۹۰ درصد دارو رهایش یافت، در حالی‌که در pH نرمال تنها ۲۵ درصد طی ۱۹۶ ساعت آزاد شد. نانوذرات CUR@ZIF-8 نسبت به کورکومین آزاد، اثر مهاری بیشتری بر سلول‌های سرطانی نشان دادند ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: نانوفرمولاسیون CUR@ZIF-8 با فراهم‌سازی رهایش کنترل شده و هدفمند کورکومین، پتانسیل بالایی در درمان سرطان تخمدان دارد و می‌تواند برای داروهای کم‌محلول نیز کاربرد داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: کورکومین، سرطان تخمدان، سیستم حساس به pH، دارورسانی، نانوحامل فلزی آلای

ارجاع: بشیری برازنده م، تابش ه، فرزانه ف، گل کار ع. مطالعه برون تنی رهایش کورکومین از نانوحامل MOF بر پایه ساختار چارچوب فلزی آلای و اثر آن بر روی سلول سرطانی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*، سال ۱۴۰۴، دوره ۲۴ شماره ۷، صفحات: ۶۴۲-۶۲۹.

مقدمه

قرار می‌دهد. این سرطان به عنوان پنجمین سرطان شایع در بین

زنان و کشنده‌ترین نوع بدخیمی زنان است که میزان بقا پنج ساله

آن تقریباً ۴۸ درصد است (۱، ۲). میزان بالای مرگ و میر تا حد

سرطان تخمدان یکی از بزرگ‌ترین چالش‌ها در سلامت زنان

است که سالانه حدود ۲۰۰۰۰ زن را در ایالات متحده تحت تأثیر

۱- کارشناسی ارشد گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- (نویسنده مسئول) دانشیار، گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکدگان علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۹۰۲۲۴۰۲۲۵۰، پست الکترونیکی: hadi.tabesh@ut.ac.ir

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

زیادی به دلیل تشخیص دیررس، گزینه‌های درمانی محدود و ایجاد مقاومت در برابر درمان‌های مرسوم است.

با توجه به این چالش‌ها، نیاز فوری به کشف استراتژی‌های درمانی جدید وجود دارد که کارایی درمان را افزایش می‌دهند و در عین حال اثرات جانبی داروها را به حداقل می‌رساند. درمان استاندارد کنونی برای سرطان تخمدان معمولاً شامل برداشتن تومور با جراحی و به دنبال آن شیمی درمانی است که معمولاً با داروهای مبتنی بر پلاتین و تاکسان انجام می‌شود. در حالی که این عوامل شیمی درمانی در کاهش بار تومور مؤثر هستند، اغلب با عوارض جانبی شدید، از جمله سمیت برای بافت‌های سالم، مقاومت دارویی و زیست‌فراهمی محدود همراه هستند (۳).

در نتیجه، توسعه سیستم‌های دارورسانی هدفمند که شاخص درمانی عوامل ضد سرطانی را افزایش می‌دهند و در عین حال سمیت سیستمیک را کاهش می‌دهند، توجه زیادی به دست آورده است. سیستم‌های دارورسانی مبتنی بر نانوذرات به عنوان یک استراتژی امیدوارکننده برای بهبود نتایج درمان سرطان ظاهر شده‌اند (۴). در این میان، نانوذرات چارچوب‌های فلزی-آلی (Metallic-organic framework; MOFs)، مانند نانوذرات چارچوب زئولیتی ایمیدازولات (Zeolitic imidazolate framework; ZIF-8)، مزایای متعددی از جمله ظرفیت بالا بارگذاری دارو، رهایش کنترل‌شده دارو، و رفتار حساس به pH را ارائه می‌دهند. به دلیل ماهیت حساس به pH نانوذرات ZIF-8، این نانوذرات در محیط‌های اسیدی مانند ریز محیط تومور به سرعت تخریب شده و موجب رهایش سریع‌تر دارو می‌شوند. در نتیجه، مقدار بیشتری از دارو در بافت‌های سرطانی تجمع می‌یابد، در حالی که در بافت‌های طبیعی با pH بالاتر، تخریب نانوذره و رهایش دارو با سرعت کمتری انجام می‌شود (۵).

این رویکرد هدفمند پتانسیل بهبود قابل توجه اثربخشی درمان و کیفیت زندگی بیمار (Quality of life; QOL) را دارد. کورکومین، یک ترکیب فعال زیستی مشتق شده از Curcuma longa، خواص ضد سرطانی قوی از جمله مهار تکثیر سلول‌های سرطانی، القاء آپوپتوز و سرکوب متاستاز را نشان داده است. با این حال، کاربرد بالینی آن به دلیل حلالیت ضعیف در آب، تخریب سریع و زیست‌فراهمی بسیار پایین آن محدود می‌شود (۶). کپسوله کردن کورکومین در نانوذرات ZIF-8 با بهبود پایداری، افزایش زمان گردش خون و افزایش جذب درون سلولی، راه حل مناسبی برای غلبه بر این محدودیت‌ها فراهم می‌کند. این ترکیب نه تنها رسانش مؤثر دارو را تضمین می‌کند، بلکه به طور بالقوه با بهره‌گیری از خواص ضدسرطانی ذاتی ZIF-8، اثربخشی درمانی را افزایش می‌دهد (۷). لذا هدف این مطالعه تعیین رهایش برون‌تنی کورکومین از نانوحامل ZIF-8 و ارزیابی اثرات ضدسرطانی آن بر روی رده سلولی سرطان تخمدان A-2780 است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع آزمایشگاهی بوده و در بازه زمانی دی‌ماه ۱۴۰۲ تا شهریورماه ۱۴۰۳، در دانشکده علوم و فناوری‌های میان‌رشته‌ای دانشگاه تهران و مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده است. این مطالعه دارای کد اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت IR.SBMU.RETECH.REC.1402.703 می‌باشد.

برای انجام این پژوهش در ابتدا کورکومین، هگزا هیدرات نیترات روی، ۲-متیل ایمیدازول، توئین ۸۰، بافر سالین فسفات (PBS) و کیت سنجش MTT از سیگما آلدردیج خریداری شد. تمام مواد شیمیایی بدون تصفیه بیشتر مورد استفاده قرار گرفتند. برای تمام آزمایش‌ها از آب با گرید Milli-Q استفاده شد.

نانوذرات کریستالی ZIF-8 از طریق یک فرآیند گام به گام که شامل تهیه دو محلول فیلتر شده بود، سنتز شدند. ابتدا ۱/۴۸۴ گرم هگزا هیدرات نیترات روی به طور دقیق وزن شده و در ۵۰ میلی لیتر متانول حل شد و در نتیجه محلول (A) به دست آمد. به طور جداگانه، ۳/۲۷۸ گرم ۲-متیل ایمیدازول در ۵۰ میلی لیتر متانول حل شد و محلول (B) تشکیل شد. هر دو محلول قبل از اختلاط فیلتر شدند تا ناخالصی‌های احتمالی حذف شوند. محلول (B) به تدریج به محلول (A) اضافه شد. فرآیند در دمای کنترل شده 25 ± 3 درجه سانتی گراد و با هم زدن مداوم به سرعت ۲۰۰ دور در دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. این امر اختلاط یکنواخت را تضمین کرد و باعث تشکیل نانوذرات شد. پس از اتمام سنتز، نانوذرات با سانتریفیوژ (MF 20-R، Awel، فرانسه) با دور ۷۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه از محیط واکنش جدا شدند. برای حذف یون‌های باقی مانده روی و لیگاند‌های واکنش نداده، رسوب جمع آوری شده سه بار با متانول شسته شد. سپس نانوذرات خالص شده در آون خلاء در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند تا متانول باقی مانده از ساختار تبخیر شود. در نهایت، نانوذرات به دست آمده برای تأیید ویژگی‌های ساختاری و فیزیکوشیمیایی مورد شناسایی قرار گرفتند (۸).

برای سنتز نانوذرات حاوی کورکومین (CUR@ZIF-8)، از فرآیند سنتز به صورت یک جا استفاده شد. ابتدا ۱۵۰ میلی گرم هگزا هیدرات نیترات روی در ۵ میلی لیتر آب دیونیزه در یک شیشه مک کارتی حل شد، در حالی که ۳۳۰ میلی گرم ۲-متیل ایمیدازول در ۱۰ میلی لیتر متانول در یک شیشه مک کارتی دیگر حل شد. در شرایط تاریک، ۵ میلی گرم کورکومین به محلول ۲-متیل ایمیدازول اضافه شد و زمان کافی برای انحلال کامل فراهم شد. هنگامی که کورکومین به طور کامل حل شد، این محلول به تدریج و تحت هم زدن مداوم به محلول حاوی یون‌های روی

افزوده شد. با پیشرفت واکنش، رنگ نارنجی روشن اولیه به تدریج به نارنجی مات تغییر یافت که این تغییر رنگ نشان دهنده تشکیل موفقیت آمیز نانوذرات CUR@ZIF-8 بود. پس از آن، واکنش به مدت ۱۵ دقیقه جهت اختلاط کامل، هم زده شد. در ادامه محلول به دست آمده با سرعت ۷۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد تا نانوذرات جدا شوند. برای حذف هر گونه ترکیبات واکنش نداده و کورکومین اضافی موجود در سطح خارجی، رسوب به دست آمده سه بار با متانول شسته شد. در نهایت، نانوذرات خالص سازی شده در آون خلاء در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۲۴ ساعت خشک شدند تا حلال باقی مانده حذف شود. پس از آن نانوذرات به دست آمده به منظور بررسی خواص فیزیکوشیمیایی، تحت آنالیزهای مشخصه یابی قرار گرفتند (۹).

راندمان کپسولاسیون و بارگذاری دارو پارامترهای کلیدی در سیستم های دارورسانی هستند. کارایی کپسولاسیون نشان دهنده درصدی از داروی اولیه است که با موفقیت در حامل محصور شده است که به اثربخشی به دام افتادن دارو اشاره دارد. بارگذاری دارو به درصدی از وزن کل نانوذرات که از دارو فعال تشکیل شده، اطلاق می شود که محتوای دارو در فرمولاسیون را تعیین می کند. برای تعیین راندمان کپسولاسیون و بارگذاری دارویی کورکومین در نانوذرات CUR@ZIF-8، یک نمونه خشک نانوذره CUR@ZIF-8 با استفاده از ۵۰ میکرولیتر اسید هیدروکلریک ۲ مولار به طور کامل تجزیه شد تا ساختار نانوذرات شکسته شود. سپس محلول حاصل با اتانول رقیق شد تا از حل شدن مناسب کورکومین اطمینان حاصل شود. غلظت کورکومین در محلول با استفاده از اسپکتروفتومتر (Thermo Fisher، c2000/2000، Scientific، آمریکا) مرئی-ماورا بنفش در طول موج ۴۲۵ نانومتر بر اساس منحنی کالیبراسیون استاندارد کورکومین در اتانول اندازه گیری شد. درصد راندمان کپسولاسیون و ظرفیت بارگذاری

شد. در نهایت، آنالیز جذب-واجذب نیتروژن (BET) با استفاده از دستگاه (BELSORP-mini II، BEL Japan Inc، ژاپن) جهت تعیین سطح ویژه و حجم حفرات به کار گرفته شد (۱۱).

برای افزایش حلالیت و جلوگیری از تخریب کورکومین، ۰/۱٪ وزنی-به حجمی توپین-۸۰ به محلول بافر فسفات سالین افزوده شد. سپس رهایش کورکومین از نانوذرات CUR@ZIF-8 در دو محیط مختلف با pH برابر با ۵/۵ و ۷/۴ بررسی شد. این دو مقدار pH به ترتیب نمایانگر ریزمحیط تومور و شرایط فیزیولوژیکی بدن هستند. نانوذرات به میزان ۳ میلی گرم در ۳ میلی لیتر از محیط رهایش با استفاده از حمام التراسونیک معلق شده و درون کیسه دیالیز قرار گرفتند. سپس کیسه دیالیز در ۱۵ میلی لیتر محیط رهایش قرار گرفت و در انکوباتور شیکر (BST-100، بهسان تجهیز، ایران) با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و سرعت ۱۰۰ دور در دقیقه جهت انجام آزمایش رهایش قرار داده شد. در فواصل زمانی مشخص، نمونه برداری انجام و میزان کورکومین آزاد شده با اسپکتروفتومتری در طول موج ۴۲۵ نانومتر اندازه گیری شد. درصد رهایش دارو نیز با استفاده از منحنی کالیبراسیون و معادله ۳ محاسبه گردید.

$$\text{معادله ۳)} \quad 100 \times \frac{\text{غلظت دارو آزاد شده}}{\text{غلظت اولیه دارو و نانو ذره}} = \text{درصد رهایش دارو}$$

در این مطالعه جهت بررسی اثر ضدسرطانی نانوذرات، از رده سلولی A-2780 با منشأ اپیتلیال سرطان تخمدان استفاده شد. این سلول ها از مؤسسه تحقیقات ژن ایران تهیه و در محیط کشت RPMI 1640 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS) و ۱ درصد آنتی بیوتیک کشت داده شدند. پس از پاساژ، سلول ها سانتریفیوژ و در محیط کشت سوسپانسه شدند و با انجام رقت متوالی، غلظت سلول ها از طریق شمارش تعیین گردید. سپس حدود ۳۰۰۰ سلول در هر چاهک از پلیت ۹۶ چاهک برای آزمون MTT کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه گردید تا به کف چاهک ها بچسبند.

دارو به ترتیب با استفاده از Error! Reference source not found. و Error! Reference source not found. محاسبه شدند (۱۰).

$$\text{معادله ۱)} \quad 100 \times \frac{\text{مقدار دارو بارگذاری شده در نانوذره}}{\text{مقدار دارو اولیه}} = \frac{\text{راندمان کپسوله کردن دارو}}$$

$$\text{معادله ۲)} \quad 100 \times \frac{\text{مقدار دارو بارگذاری شده در نانوذره}}{\text{وزن نانوذره}} = \text{بارگذاری دارو}$$

برای بررسی ویژگی های فیزیکی و شیمیایی نانوذرات CUR@ZIF-8 سنتز شده، یک سری از تکنیک های شناسایی پیشرفته استفاده شد. به منظور ارزیابی یکنواختی و پراکندگی نانوذرات، اندازه و توزیع اندازه آن ها با استفاده از تکنیک پراکندگی نور پویا (DLS) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. مورفولوژی و یکپارچگی ساختاری نانوذرات سنتز شده از طریق میکروسکوپ الکترونی روبشی گسیل میدانی (FE-SEM) با مشخصات دستگاه (TESCAN، MIRA3، جمهوری چک) مورد بررسی قرار گرفت و امکان تصویربرداری با وضوح بالا از ویژگی های سطحی آن ها را فراهم کرد. علاوه بر این، ساختار کریستالی نانوذرات با استفاده از آنالیز پراش اشعه ایکس (XRD) با مشخصات دستگاه (Intel، EQUINOX3000، آمریکا) مشخص شد طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR) با مشخصات دستگاه (Perkin Elmer، Thermo Scientific، آمریکا) به منظور شناسایی گروه های عاملی انجام شد، در حالی که طیف سنجی فرانش-مرئی برای تجزیه و تحلیل خواص جذب کورکومین در نانوحامل استفاده شد. علاوه بر این، طیف سنجی فوتولومینسانس (PL) به منظور بررسی خواص نوری و تأیید حضور کورکومین در ساختار، با استفاده از دستگاه (Edinburgh Instruments، FLS980، انگلستان) انجام

$$\text{معادله (۴)} \quad \text{جذب گروه های تیمار شده} \times 100 = \frac{\text{جذب گروه کنترل}}{\text{درصد زنده مانی}}$$

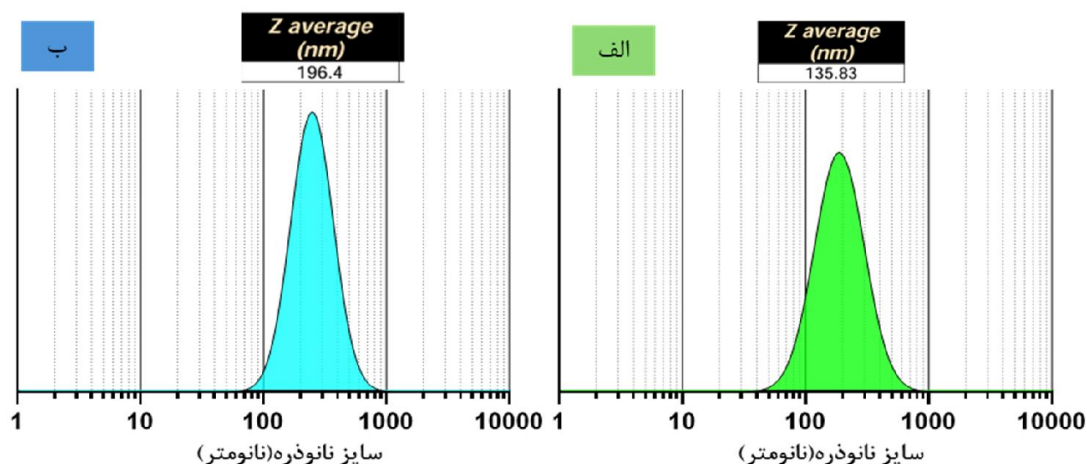
تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰,۴,۱ انجام شد. نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk و همگنی واریانس گروه ها با آزمون Brown-Forsythe بررسی گردید. نتایج هر دو آزمون در تمامی گروه ها نشان داد داده ها از توزیع نرمال برخوردار بوده و همگنی واریانس گروه ها نیز برقرار است ($P > 0.05$). برای مقایسه میانگین گروه ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. سطح معنی داری در آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین، نتایج حاصل از آزمون MTT بر اساس این سطح معنی داری تفسیر شدند.

نتایج

مطابق شکل ۱، نتایج آنالیز DLS نشان داد که نانوذرات ZIF-8 و CUR@ZIF-8 به ترتیب دارای اندازه متوسط ۱۳۵ و ۱۹۶ نانومتر هستند. همچنین، شاخص پراکندگی (Poly Dispersity Index; PDI) برای این نانوذرات به ترتیب ۰/۲۴ و ۰/۱۷۱ به دست آمد که نشان دهنده توزیع اندازه یکنواخت و مناسب برای کاربردهای دارورسانی است.

آزمایش ها در سومین پاساژ و در فاز لگاریتمی رشد سلول ها انجام شد تا از فعالیت متابولیکی بالا و پاسخ دهی مناسب به تیمار اطمینان حاصل شود (۱۲).

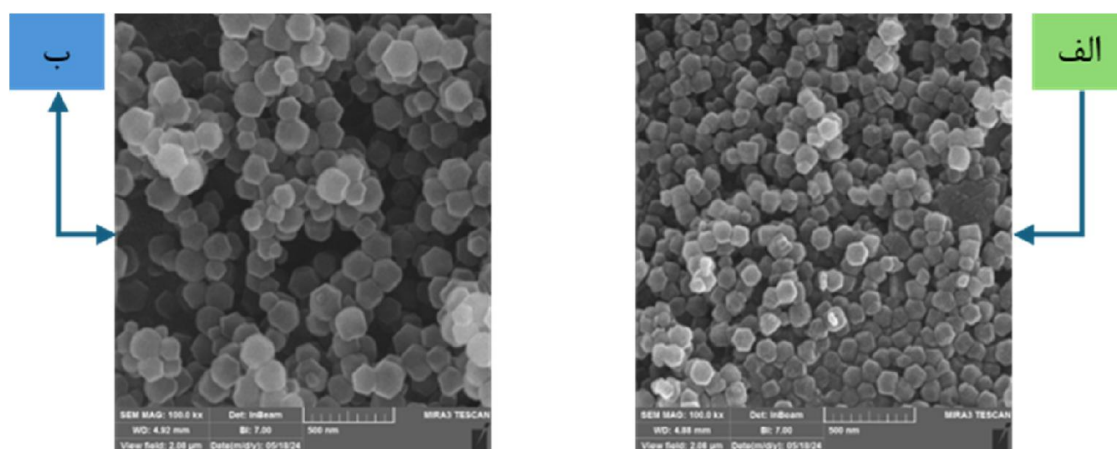
برای ارزیابی سمیت سلولی نانوذرات سنتز شده، از آزمون رنگ سنجی MTT استفاده شد که بر اساس تبدیل نمک MTT به کریستال های فرمازان توسط آنزیم های میتوکندریایی در سلول های زنده عمل می کند. سلول های A-2780 در پلیت های ۹۶ خانه کشت داده شده و پس از انکوباسیون اولیه، با غلظت های مختلفی از کورکومین در بازه ۱/۵۶ تا ۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر، نانوذرات ZIF-8 در بازه ۷/۸۱ تا ۲۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر و نانوذرات CUR@ZIF-8 در بازه ۸/۶۸ تا ۲۷۵ میکروگرم بر میلی لیتر تیمار شدند. این غلظت ها با استناد به مطالعات پیشین بر سایر رده های سلولی انتخاب شدند. پس از ۲۴ ساعت تیمار، محلول MTT به چاهک ها اضافه و پس از ۴ ساعت انکوباسیون، کریستال های فرمازان تشکیل شده با DMSO حل شدند. میزان جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه الیزا ریدر (BioTek Instruments, ELx800, آمریکا) اندازه گیری و درصد زنده مانی سلول ها محاسبه شد. هر آزمایش به صورت سه تایی تکرار گردید (۹).



شکل ۱- سایز نانوذرات (الف) ZIF-8 (ب) CUR@ZIF-8

نتایج آنالیز DLS همخوانی دارد. همچنین، مورفولوژی نانوذره ZIF-8 در حین سنتز تغییر نکرده و همانند نانوذرات CUR@ZIF-8 به شکل چندوجهی باقی مانده است.

برای بررسی دقیق سایز و مورفولوژی نانوذرات سنتز شده، از عکسبرداری FE-SEM استفاده شد. شکل ۲ که به ترتیب تصاویر نانوذرات ZIF-8 و CUR@ZIF-8 را نشان می‌دهند، اندازه تقریبی این نانوذرات به ترتیب حدود ۱۱۰ و ۱۷۰ نانومتر برآورد شد که با



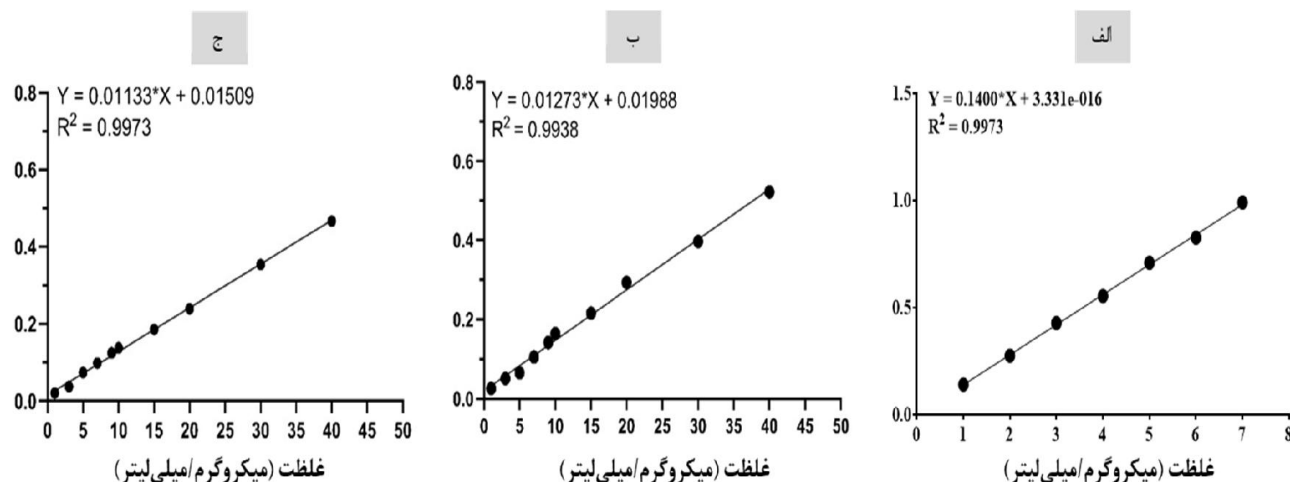
شکل ۲- مورفولوژی نانوذرات الف) ZIF-8 ب) CUR@ZIF-8

محاسبه شدند که به ترتیب برابر با ۷۵ درصد و ۹ درصد بودند. همچنین، مطابق

شکل ۳- (ب و ج)، به منظور بررسی رفتار رهائش کورکومین از نانوذرات CUR@ZIF-8 در شرایط مختلف pH، منحنی کالیبراسیون کورکومین به صورت جداگانه در محلول‌های بافر PBS با pH برابر ۷/۴ و ۵/۵ تهیه شد.

برای تعیین درصد کپسولاسیون و بارگذاری کورکومین، ابتدا مطابق

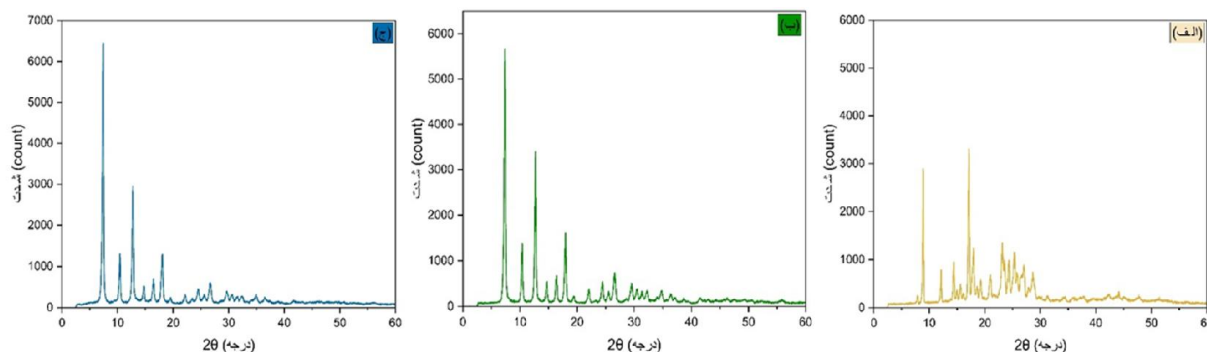
شکل ۳- الف، منحنی کالیبراسیون کورکومین در اتانول تهیه شد. سپس نانوذرات در اسید هیدروکلریک ۲ مولار تجزیه و به حجم مشخصی با اتانول رسانده شدند. درصد کپسولاسیون و بارگذاری کورکومین به ترتیب با استفاده از معادله ۱ و معادله ۲



شکل ۳- منحنی کالیبراسیون (الف) کورکومین در اتانول (ب) محیط PBS در pH برابر با ۷/۴ (ج) محیط PBS در pH برابر با ۵/۵

۱۰/۴، ۱۲/۸، ۱۴/۸ و ۱۸/۱ درجه نشان داد. عدم مشاهده پیک‌های اختصاصی کورکومین در CUR@ZIF-8، با در نظر گرفتن شست‌وشوی دقیق نمونه با متانول، نشان می‌دهد که کورکومین به‌صورت سطحی بر روی نانوذرات جذب نشده و احتمال محصور شدن آن درون ساختار ZIF-8 وجود دارد.

مطابق شکل ۴، آنالیز XRD کورکومین با خلوص بالا، پیک‌هایی در زوایای ۲۴/۸، ۲۳/۲، ۲۱/۲، ۱۷/۲، ۱۴/۸، ۱۲/۲، ۱۰/۴ درجه نشان داد که بیانگر ماهیت نیمه کریستالی آن است. نانوذرات ZIF-8 نیز به‌دلیل ساختار منظم، دارای پیک‌هایی در زوایای ۷/۴، ۱۰/۴، ۱۲/۸، ۱۴/۸ و ۱۸/۱ درجه بودند (۱۳). الگوی پراش CUR@ZIF-8 نیز، مشابه ZIF-8 بدون دارو، پیک‌هایی در حدود

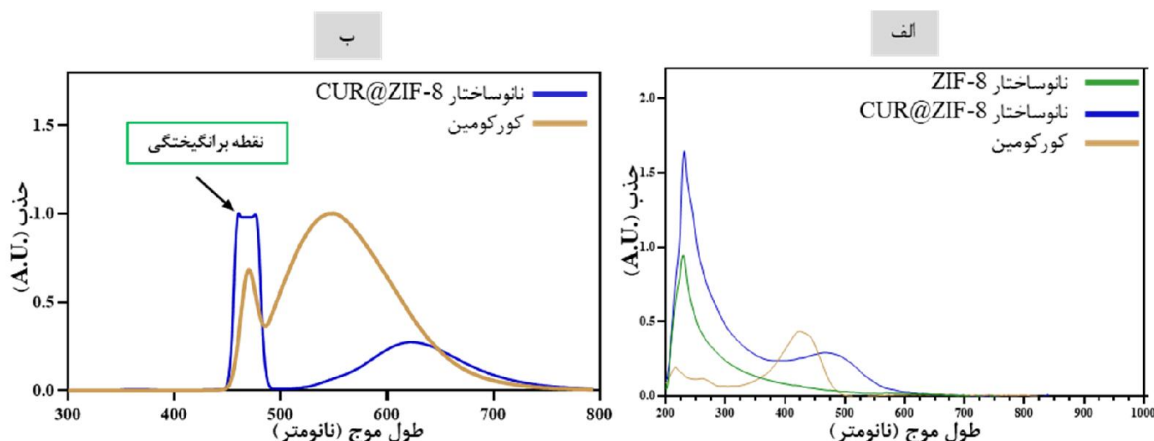


شکل ۴- الگوی پراش اشعه ایکس برای (الف) کورکومین (ب) نانوذره ZIF-8 (ج) نانوذره CUR@ZIF-8

علاوه بر این، کورکومین آزاد یک پیک مشخص را در ۴۲۵ نانومتر نشان داد. با این حال، پس از کپسوله کردن کورکومین در نانوذره، یک شیفت قابل توجه در پیک جذب از ۴۲۵ نانومتر به ۴۷۳ نانومتر مشاهده شد. چنین شیفتی معمولاً ناشی از تغییر در محیط الکترونی مولکول کورکومین و برهم‌کنش‌های $\pi-\pi$ بین آن و

برای تأیید بیشتر کپسوله‌سازی موفق کورکومین در نانوذرات و تأیید عدم وجود آن در سطح خارجی CUR@ZIF-8، تجزیه و تحلیل جذب با استفاده از یک اسپکتروفتومتر انجام شد. همان‌طور که در شکل ۵ نشان داده شده است، نانوذرات ZIF-8 بدون کورکومین یک پیک جذب مشخصه را در ۲۲۹ نانومتر نشان دادند.

لیگندهای آلی چارچوب ZIF-8 می‌باشد (۱۴)، که بیانگر محصور شدن موفق آن در ساختار نانوذره است.

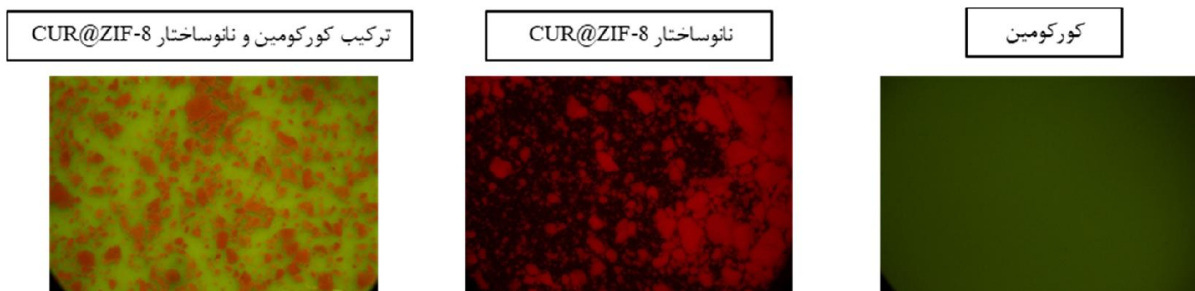


شکل ۵- نمودارهای طیف‌سنجی (الف) مرئی-ماورا بنفش (ب) فوتولومینسانس

نانوذره بود که باعث می‌شود در اثر برانگیختگی از خود نور قرمز ساطع کند. طبق

شکل ۶، کورکومین و CUR@ZIF-8 در اثر برانگیختگی به ترتیب از خود نور سبز و قرمز ساطع می‌شوند که این مشاهدات با یافته‌های طیف‌سنجی فوتولومینسانس همسو می‌شود و کپسوله‌سازی موفق کورکومین در نانوذرات را تأیید می‌کند.

کورکومین ماده‌ای با خاصیت فلوروسنت می‌باشد که در اثر برانگیختگی از خود نور سبز ساطع می‌کند حال زمانی که در داخل نانوذره قرار می‌گیرد با توجه به جذب کورکومین تقریباً ۴۸ نانومتر جابه‌جایی به سمت طول موج‌های بالاتر می‌کند. این تغییر طول موج نشان‌دهنده بارگذاری موفقیت‌آمیز کورکومین در داخل



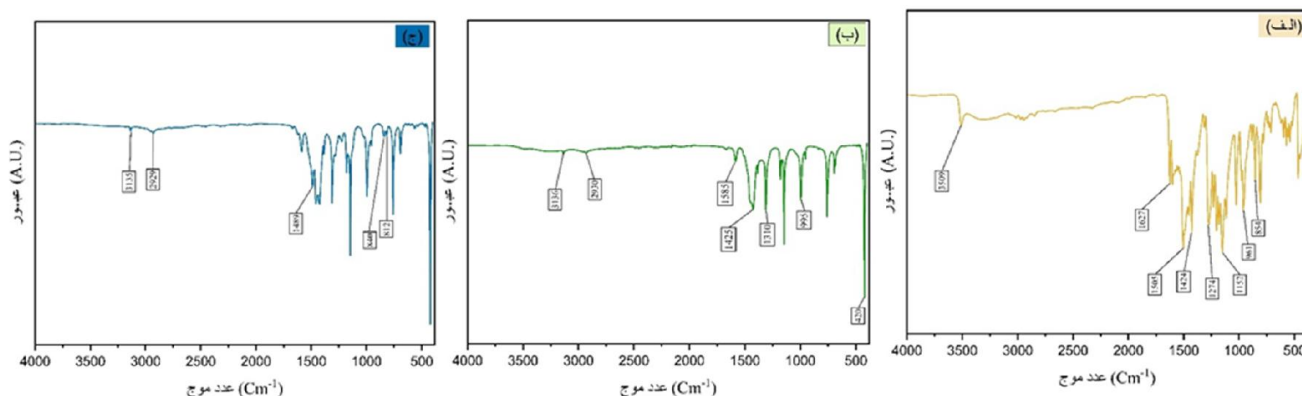
شکل ۶- بررسی خواص فلوروسنت کورکومین و نانوذرات CUR@ZIF-8

۱۵۰۵، ۱۲۷۴، ۱۱۵۲ و ۹۶۱ مشاهده شد که به ترتیب نشان‌دهنده‌ی حضور گروه‌های عاملی فنولی، کربونیل، C=C آروماتیک و پیوندهای C-H و C-O است. طیف نانوذرات ZIF-8 نیز شامل پیک‌هایی در عدد موج‌های ۳۱۳۵، ۲۹۲۸، ۱۶۰۶، ۱۵۸۰، ۱۴۲۵ و ۴۲۰ بود که به ارتعاشات کششی مربوط به

برای تأیید بارگذاری کورکومین در نانوذرات CUR@ZIF-8، آنالیز طیف‌سنجی مادون قرمز تبدیل فوری (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR) بر روی نمونه‌های کورکومین، ZIF-8 و CUR@ZIF-8 انجام شد. مطابق شکل ۲ در طیف کورکومین، پیک‌های مشخصه‌ای در عدد موج‌های ۳۵۰۹، ۱۶۲۷،

۱۲۲۱ منتقل شدند. این جابه‌جایی‌ها و هم‌پوشانی پیک‌ها، همراه با حذف برخی باندهای مشخصه‌ی کورکومین آزاد مانند ۳۵۱۰ و ۱۶۲۷، شان‌دهنده محصور شدن کورکومین درون چارچوب ZIF-8 به‌جای جذب سطحی آن است. این نتایج به‌وضوح نشان‌دهنده‌ی بارگذاری کورکومین در ساختار نانوذرات ZIF-8 هستند.

پیوندهای C-H، C=N، حلقه‌ی ایمیدازول و Zn-N مربوط می‌باشد. در طیف CUR@ZIF-8، پیک‌های مربوط به چارچوب ZIF-8 حفظ شده و برخی از پیک‌های کورکومین با کاهش شدت یا جابه‌جایی عدد موج همراه بودند. برای مثال، پیک‌های ۱۵۰۵، ۱۴۲۸، ۱۲۷۴ و ۱۲۳۱ به ترتیب به ۱۴۸۸، ۱۴۲۱، ۱۲۸۱ و



شکل ۷- طیف FT-IR (الف) کورکومین (ب) نانوذره ZIF-8 (ج) نانوذره CUR@ZIF-8

کورکومین، این مقادیر در نانوذرات CUR@ZIF-8 به‌ترتیب به ۱۳۶۷ مترمربع بر گرم و ۰/۶۲۴ سانتی‌متر مکعب بر گرم کاهش یافت. کاهش محسوس در هر دو پارامتر سطح ویژه و حجم منافذ نشان‌دهنده اشغال فضای داخلی منافذ توسط مولکول‌های کورکومین است که مؤید موفقیت‌آمیز بودن فرآیند کپسوله‌سازی دارو در ساختار متخلخل ZIF-8 می‌باشد.

با توجه به این‌که ساختار نانوذره ZIF-8 به‌طور ذاتی متخلخل است (۱۵)، به‌منظور تأیید فرآیند انکپسولاسیون کورکومین درون چارچوب نانوذره، آنالیز BET مورد استفاده قرار گرفت. مطابق با داده‌های ارائه شده در جدول ۱، مساحت سطح ویژه و حجم کل منافذ در نانوذرات ZIF-8 به‌ترتیب برابر با ۱۶۱۴ مترمربع بر گرم و ۰/۶۷۲ سانتی‌متر مکعب بر گرم بود. در حالی‌که پس از بارگذاری

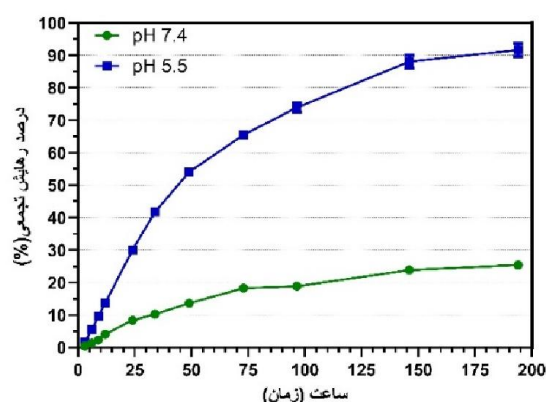
جدول ۱- مساحت سطح ویژه، حجم منافذ کل و سایر نمونه‌های CUR@ZIF-8 و Blank-ZIF-8

نمونه	مساحت سطح ویژه (مترمربع بر گرم)	حجم کل منافذ (سانتی‌متر مکعب بر گرم)
ZIF-8	۱۶۱۴	۰/۶۷۲
CUR@ZIF-8	۱۳۶۷	۰/۶۲۴

افزایش ناشی از حساسیت ساختار ZIF-8 به محیط‌های اسیدی است که موجب تجزیه سریع‌تر چارچوب و در نتیجه افزایش آزادسازی کورکومین می‌شود. در pH برابر ۵/۵، میزان رهایش تقریباً سه برابر بیشتر از pH خنثی بود؛ به‌طوری‌که در زمان‌های

مطابق شکل ۸، الگوی آزادسازی کورکومین از نانوذرات CUR@ZIF-8 در محیط بافر فسفات سالین با pH برابر ۷/۴ و ۵/۵ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که میزان رهایش دارو در شرایط اسیدی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. این

۲۴ و ۴۸ ساعت، درصد آزادسازی کورکومین به ترتیب در pH برابر ۷/۴ حدود ۶ و ۱۰ درصد و در pH برابر ۵/۵ به ۲۸ و ۵۲ درصد رسید. این ویژگی حساس به pH می تواند به کاهش آزادسازی دارو در بافت های سالم با pH طبیعی و افزایش انتخابی رهایش در ریزمحیط اسیدی تومورها کمک کند. روند آزادسازی در محیط اسیدی شامل یک فاز اولیه انفجاری و سپس یک فاز پایدار و کنترل شده تا حدود ۱۹۴ ساعت بود که نشان دهنده عملکرد مؤثر سامانه در فراهم سازی رهایش دارویی هدفمند و پایدار است.

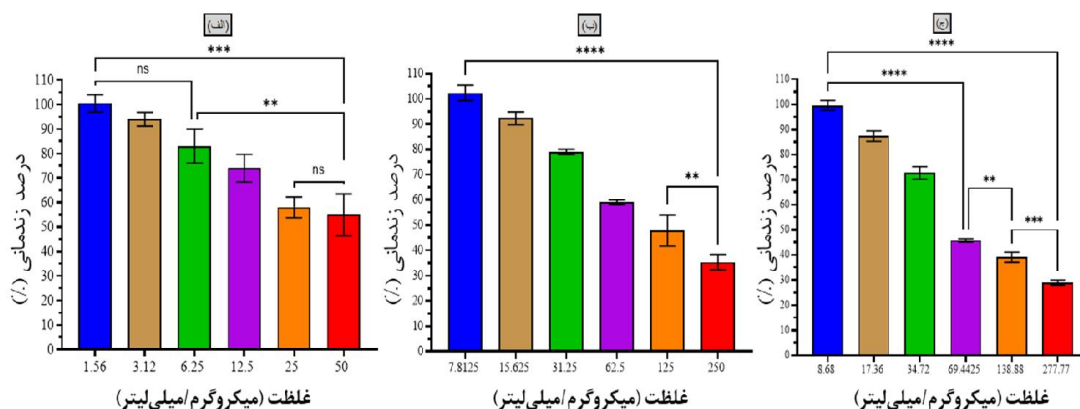


شکل ۸- پروفایل رهایش کورکومین از نانوذره CUR@ZIF-8 در pH

برابر با ۷/۴ و ۵/۵ بر حسب زمان (ساعت)

در این تحقیق، اثر سمیت سلولی کورکومین، نانوذرات ZIF-8 و CUR@ZIF-8 بر روی سلول های سرطان تخمدان A-2780 با استفاده از آزمون MTT پس از ۲۴ ساعت بررسی شد. مطابق

شکل ۹، نتایج نشان داد که کورکومین در دوزهای بالا یعنی در ۶/۲۵ میکروگرم بر میلی لیتر و بیشتر، باعث کاهش معنی دار زندهمانی سلول ها شد ($P < 0.01$)، اما این اثر نسبتاً محدود و وابسته به دوز بود. نانوذرات خالی ZIF-8 در دوزهای پایین سمیت قابل توجهی نداشتند. تنها در دوزهای بسیار بالا مانند ۱۲۵ و ۲۵۰ میکروگرم بر میلی لیتر کاهش معنی داری در زندهمانی سلولی مشاهده شد (به ترتیب، $P < 0.01$ و $P < 0.001$)، که نشان دهنده ایمنی نسبی این نانوحامل در مقادیر درمانی است. در مقابل، نانوذرات CUR@ZIF-8 در تمامی غلظت ها باعث کاهش قابل توجه زندهمانی سلول ها شدند. برای مثال، در غلظت ۶۹/۴۴ میکروگرم بر میلی لیتر، حدود ۵۵٪ مرگ سلولی مشاهده شد، در حالی که کورکومین آزاد با دوز معادل تنها ۱۶٪ اثر داشت. این اثر در دوزهای بالاتر بیشتر شد و در نهایت به حدود ۷۱٪ در غلظت ۲۷۷/۷۷ میکروگرم بر میلی لیتر رسید ($P < 0.01$ تا $P < 0.001$). این یافته ها نشان می دهد که بارگذاری کورکومین در ساختار ZIF-8 موجب بهبود چشمگیر فراهمی زیستی، افزایش جذب سلولی و رهایش کنترل شده دارو می شود. در نتیجه، این نانوفرمولاسیون اثربخشی ضدسرطانی کورکومین را به شکل قابل توجهی افزایش داده و می تواند به عنوان یک گزینه مؤثر برای درمان سرطان تخمدان مطرح شود.



شکل ۹- درصد زندهمانی سلول های A-2780 تیمار شده: الف) کورکومین ب) نانوذره ZIF-8 ج) نانوذره CUR@ZIF-8 در مدت ۲۴ ساعت

بحث

در این پژوهش، نانوذرات کورکومین بارگذاری شده در چارچوب فلزی-آلی با نام CUR@ZIF-8 به صورت ساده و یک مرحله ای، بدون نیاز به مراحل اضافی سنتز شدند. اندازه گیری اندازه ذرات نشان داد که میانگین اندازه نانوذرات ZIF-8 و CUR@ZIF-8 به ترتیب حدود ۱۳۵ و ۱۹۶ نانومتر است. بررسی مورفولوژی با میکروسکوپ الکترونی نشان داد که هر دو نوع نانوذره دارای ساختار چندوجهی مشابه هستند و بارگذاری کورکومین تأثیری بر شکل و ساختار ظاهری آن ها نداشته است. تحلیل الگوی پراش پرتو ایکس نیز نشان داد که کورکومین به صورت سطحی جذب نشده، بلکه به طور کامل درون ساختار متخلخل ZIF-8 جای گرفته و بارگذاری آن تأثیری بر نظم بلورینگی نانوذره نداشته است. طیف سنجی های مختلف از جمله مرئی-ماورا بنفش (UV-Vis)، فوتولومینسانس (PL) و مادون قرمز تبدیل فوری (FTIR) نیز حضور کورکومین در داخل ساختار نانوذره را تأیید کردند. میزان کپسوله سازی دارو حدود ۷۵ درصد و میزان بارگذاری دارو حدود ۹ درصد تعیین شد. آنالیز سطح با استفاده از آزمون BET نیز نشان داد که کورکومین درون ساختار متخلخل نانوذره قرار گرفته است. در آزمون رهایش دارو، مشاهده شد که کورکومین از نانوذره CUR@ZIF-8 در شرایط اسیدی مانند ریز محیط تومور (Tumor Microenvironment; TME) که pH برابر با ۵/۵ دارد با سرعتی حدود سه برابر بیشتر نسبت به محیط نرمال که pH برابر با ۷/۴ دارد، آزاد می شود. این یافته نشان می دهد که نانوذره طراحی شده پتانسیل بالایی برای رهایش گزینش پذیر در محیط های توموری دارد. بررسی سمیت سلولی با استفاده از آزمون MTT روی سلول های سرطان تخمدان A-2780 نیز نشان داد که

CUR@ZIF-8 نسبت به کورکومین آزاد، اثربخشی ضدسرطانی بیشتری دارد. این افزایش کارایی می تواند ناشی از بهبود فراهمی زیستی، افزایش نفوذ سلولی، و آزادسازی کنترل شده دارو در محیط سلولی باشد. مطالعات مشابه در سال های اخیر نیز موفقیت کاربرد ZIF-8 به عنوان نانوحامل دارویی را تأیید کرده اند. برای مثال، بارگذاری داروهایی چون متوترکسات (۱۶)، دوکسوروبیسین (۱۷)، هینوکیفلاوون (۱۸) و پاکلیتاکسل (۱۹) در ZIF-8، نه تنها باعث بهبود رهایش انتخابی در محیط اسیدی شده، بلکه باعث افزایش اثر سمی روی سلول های سرطانی و کاهش عوارض جانبی روی سلول های سالم شده است. این هم راستایی بین مطالعات مختلف نشان می دهد که ZIF-8 می تواند بستری قابل اطمینان برای بهبود اثربخشی داروهای ضدسرطان باشد.

مطالعه حاضر با محدودیت هایی همراه بود. یکی از مهم ترین آن ها، عدم ارزیابی سمیت نانوذره روی سلول های نرمال انسانی است. همچنین، بررسی های برون تنی بدون انجام آزمایش های درون جاننداری (in vivo) نمی تواند به تنهایی برای نتیجه گیری های بالینی کافی باشد. بنابراین، پیشنهاد می شود در مطالعات آینده، ارزیابی ایمنی و کارایی CUR@ZIF-8 در مدل های حیوانی انجام گیرد و سمیت آن بر سلول های طبیعی نیز بررسی شود تا تصویری دقیق تر از کارایی و ایمنی نانوحامل ارائه شود.

نتیجه گیری

یافته های مطالعه حاضر نشان داد که نانوذره CUR@ZIF-8 با ساختار متخلخل و پایدار، قادر به کپسوله سازی مؤثر کورکومین و رهایش گزینش پذیر دارو در محیط های اسیدی است. این ویژگی، اثربخشی آن را در برابر سلول های سرطان تخمدان افزایش داده و

ملاحظات اخلاقی (کد اخلاق): پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأیید شده است (کد اخلاق IR.SBMU.RETECH.REC.1402.703)

مشارکت نویسندگان

- طراحی ایده: هادی تابش
- روش کار: مصطفی بشیری
- جمع آوری داده‌ها: مصطفی بشیری
- تجزیه و تحلیل داده‌ها: مصطفی بشیری، علی گل کار
- نظارت: هادی تابش، فرح فرزانه
- مدیریت پروژه: هادی تابش، مصطفی بشیری
- نگارش - پیش نویس اصلی: مصطفی بشیری
- نگارش - بررسی و ویرایش: مصطفی بشیری، علی گل کار

آن را به گزینه‌ای مناسب برای دارورسانی کنترل‌شده در درمان‌های ضدسرطان تبدیل می‌کند.

تشکر و قدردانی

محققین این پژوهش مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت‌های مادی و معنوی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشکده‌های علوم و فناوری‌های میان رشته‌ای دانشگاه تهران اعلام می‌دارند. این مقاله در راستای پروژه تحقیقاتی با عنوان "بررسی تأثیر کورکومین بارگذاری شده در نانو سامانه چارچوب فلزی آلی حساس به pH بر زنده‌مانی سلول سرطانی اپیتلیالی تخمدان" مصوب مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نگارش شده است.

تعارض در منافع: این پژوهش تعارض منافع ندارد.

حامی مالی: این تحقیق با حمایت مالی مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی طی قرارداد شماره ۰۲-۴۳۰۰۷۹۹۶ به انجام رسیده است.

References

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2024; 74(1): 12-49.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics 2025. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2025; 75(1): 10.
3. Webb PM, Jordan SJ. Global epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2024; 21(5): 389-400.
4. Nguyen NTT, Nguyen TTT, Ge S, Liew RK, Nguyen DTC, Van Tran T. Recent progress and challenges of MOF-based nanocomposites in bioimaging, biosensing and biocarriers for drug delivery. *Nanoscale Advances* 2024.
5. Wang Y, Zeng M, Fan T, Jia M, Yin R, Xue J, et al. Biomimetic ZIF-8 nanoparticles: a novel approach for biomimetic drug delivery systems. *International Journal of Nanomedicine* 2024; 5523-44.
6. Parvaneh S, Pourmadadi M, Abdouss M, Pourmousavi SA, Yazdian F, Rahdar A, et al. Carboxymethyl cellulose/starch/reduced graphene oxide composite as a pH-sensitive nanocarrier for curcumin drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules* 2023; 241: 124566.

7. Rafiee Z, Nejatian M, Daeihamed M, Jafari SM. Application of different nanocarriers for encapsulation of curcumin. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2019; 59(21): 3468-97.
8. Zhang Y, Jia Y, Li M, Hou La. Influence of the 2-methylimidazole/zinc nitrate hexahydrate molar ratio on the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 crystals at room temperature. *Scientific Reports* 2018; 8(1): 9597.
9. Zheng M, Liu S, Guan X, Xie Z. One-step synthesis of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with high curcumin loading for treatment of cervical cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2015; 7(40): 22181-7.
10. Dawes G, Fratila-Apachitei L, Mulia K, Apachitei I, Witkamp G-J, Duszczek J. Size effect of PLGA spheres on drug loading efficiency and release profiles. *Journal of Materials SCIENCE: Materials in Medicine* 2009; 20: 1089-94.
11. Titus D, Samuel EJJ, Roopan SM. Nanoparticle characterization techniques. Green synthesis, characterization and applications of nanoparticles: Elsevier; 2019. p. 303-19.
12. Bahuguna A, Khan I, Bajpai VK, Kang SC. MTT assay to evaluate the cytotoxic potential of a drug. *Bangladesh Journal of Pharmacology* 2017; 12(2): Online: Apr 8-2017.
13. Cai Y, Guan J, Wang W, Wang L, Su J, Fang L. pH and light-responsive polycaprolactone/curcumin@ zif-8 composite films with enhanced antibacterial activity. *Journal of Food Science* 2021; 86(8): 3550-62.
14. Indira Priyadarsini K. Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Current Pharmaceutical Design* 2013; 19(11): 2093-100.
15. Butova V, Budnyk A, Bulanova E, Lamberti C, Soldatov A. Hydrothermal synthesis of high surface area ZIF-8 with minimal use of TEA. *Solid State Sciences* 2017; 69: 13-21.
16. Yin X, Ran S, Cheng H, Zhang M, Sun W, Wan Y, et al. Polydopamine-modified ZIF-8 nanoparticles as a drug carrier for combined chemo-photothermal osteosarcoma therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2022; 216: 112507.
17. Song Y, Han S, Liu S, Sun R, Zhao L, Yan C. Biodegradable imprinted polymer based on ZIF-8/DOX-HA for synergistically targeting prostate cancer cells and controlled drug release with multiple responses. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2023; 15(21): 25339-53.
18. Peng L, Qiu J, Liu L, Li X, Liu X, Zhang Y. Preparation of PEG/ZIF-8@ HF drug delivery system for melanoma treatment via oral administration. *Drug Delivery* 2022; 29(1): 1075-85.
19. Zhao H, Gong L, Wu H, Liu C, Liu Y, Xiao C, et al. Development of novel paclitaxel-loaded ZIF-8 metal-organic framework nanoparticles modified with peptide dimers and an evaluation of its inhibitory effect against prostate cancer cells. *Pharmaceutics* 2023; 15(7): 1874

In Vitro Study of Curcumin Release from MOF Nanocarrier Based on Metal-Organic Framework Structure and Its Effect on Cancer Cells: A Laboratory Study

Mostafa Bashiri Barazandeh¹, Hadi Tabesh², Farah Farzaneh³, Ali Golkar¹

Received: 16/03/25

Sent for Revision: 31/05/25

Received Revised Manuscript: 23/08/25

Accepted: 25/08/25

Background and Objectives: Ovarian cancer is one of the most aggressive malignancies in women, characterized by limited treatment options and drug resistance. Drug nanocarriers can significantly improve the treatment process by enhancing efficacy and reducing toxicity. This study aimed to synthesize and evaluate CUR@ZIF-8 nanoparticles to increase the stability, bioavailability, and selective release of curcumin for ovarian cancer treatment.

Materials and Methods: In this laboratory study, CUR@ZIF-8 nanoparticles were synthesized via a co-precipitation method and characterized using DLS, FE-SEM, FT-IR, UV-Vis, PL, and BET analyses. The release of curcumin was studied at pH 5.5 and 7.4. The anticancer effect of the nanoparticles on A-2780 cells was assessed using the MTT assay over 24 hours.

Results: The particle sizes of ZIF-8 and CUR@ZIF-8 were 135 nm and 196 nm, respectively. The encapsulation efficiency and drug loading were 75% and 9%, respectively. At acidic pH, 90% of the drug was released, while only 25% was released under neutral pH over 196 hours. CUR@ZIF-8 nanoparticles exhibited greater inhibitory effects on cancer cells compared to free curcumin ($p < 0.0001$).

Conclusion: The CUR@ZIF-8 nanoformulation enables controlled and targeted curcumin release and shows a high potential for ovarian cancer therapy. It may also be applicable for the delivery of poorly soluble drugs.

Keywords: Curcumin, Ovarian cancer, pH-sensitive system, Drug delivery, Organic metal nanocarrier

Funding: This study was funded by the Preventative Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, under contract number 20-43007996-02.

Conflict of interest: None declared.

Ethical considerations: The Ethics Committee of Shahid Beheshti University of Medical Sciences approved the study (IR.SBMU.RETECH.REC.1402.703).

Authors' contributions:

- **Conceptualization:** Hadi Tabesh
- **Methodology:** Mostafa Bashiri Barazandeh
- **Data collection:** Mostafa Bashiri Barazandeh
- **Formal analysis:** Mostafa Bashiri Barazandeh, Ali Golkar
- **Supervision:** Hadi Tabesh, Farah Farzaneh
- **Project administration:** Hadi Tabesh, Farah Farzaneh
- **Writing – original draft:** Mostafa Bashiri Barazandeh
- **Writing – review & editing:** Mostafa Bashiri Barazandeh, Ali Golkar

Citation: Bashiri Barazandeh M, Tabesh H, Farzaneh F, Golkar A. In Vitro Study of Curcumin Release from MOF Nanocarrier Based on Metal-Organic Framework Structure and Its Effect on Cancer Cells: A Laboratory Study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2025; 24 (7): 629-42. [Farsi]

1- Master of Chemical/Biomedical Engineering, Faculty of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran

2- Associate Professor of Biomedical Engineering, Faculty of Life Science Engineering, College of Interdisciplinary Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0003-0529-221X

(Corresponding Author) Tel: 09022402250, E-mail: hadi.tabesh@ut.ac.ir

3- Associate Professor of Gynecology, Preventative Gynecology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran