

การเตรียมอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์สำหรับการรักษาโรคมะเร็ง Preparation of Zinc Oxide Nanoparticles for Cancer Treatment

สุทธิรักษ์ ไพโรจน์¹

¹คณะเทคโนโลยีอุตสาหกรรม มหาวิทยาลัยนครพนม

Suttirak_sp@npu.ac.th

Received 25 May 2022, Revised 21 June 2022, Accepted 22 June 2022

Abstract

Zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) have become one of the most popular metal oxide nanoparticles due to their excellent biocompatibility, economic, and low toxicity. Various methods of synthesis have been adopted in the production of ZnO NPs to meet its high demand. The environmental implications and economic challenges attached to most of the means of ZnO NPs synthesis have resulted in the quest for other alternatives with environmental and economic benefits. Recently in nanotechnology research, synthesis of nanoparticle from green chemistry pathways has been preferred due to its natural biological reduction property which reduces the utilization and exposure of toxic chemical to the environment when compared to physical and chemical methods. ZnO NPs have emerged a promising potential in biomedicine, especially in the fields of anticancer and antibacterial fields, which are involved with their potent ability to trigger excess reactive oxygen species (ROS) production, release zinc ions, and induce cell apoptosis. So, ZnO NPs also have been effectively developed for cancer treatment.

Keywords: Zinc Oxide Nanoparticles, Synthesis Methods, Cancer Treatment

บทคัดย่อ

อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ (ZnO NPs) ได้กลายเป็นหนึ่งในอนุภาคนาโนของโลหะออกไซด์ที่ได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องด้วยด้วยคุณสมบัติความเข้ากันทางชีวภาพ ต้นทุนต่ำ และความเป็นพิษต่ำ กระบวนการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์อาจมีต้นทุนการผลิตและผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อม ทำให้เกิดการหาทางเลือกในการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่มีต้นทุนการผลิตต่ำเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม ปัจจุบันการใช้เทคโนโลยีนาโนเพื่อการสังเคราะห์อนุภาคนาโนด้วยกระบวนการสีเขียวเป็นที่น่าสนใจเนื่องจากมีคุณสมบัติทางชีวภาพ เป็นวิธีการสังเคราะห์ที่ทำได้ง่าย รวดเร็ว ลดการใช้สารเคมีที่เป็นอันตรายและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการทางกายภาพและทางเคมี อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์มีแนวโน้มที่ดีในด้านชีวการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านการต่อต้านมะเร็งและด้านเชื้อแบคทีเรีย มีความสามารถในการกระตุ้นอนุมูลอิสระออกซิเจน (ROS) และกระตุ้นการตายของเซลล์ ดังนั้น ZnO NPs จึงได้รับการพัฒนาอย่างมีประสิทธิภาพสำหรับการรักษามะเร็ง

คำสำคัญ: อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์, วิธีการสังเคราะห์, การรักษาโรคมะเร็ง

1. บทนำ

วัสดุนาโนชีวการแพทย์ได้รับความสนใจมากขึ้นเนื่องจากลักษณะทางชีววิทยาที่โดดเด่นและการประยุกต์ใช้ทางด้านชีวการแพทย์ อนุภาคนาโนของโลหะออกไซด์แสดงให้เห็นถึงโอกาสในวงกว้างในด้านชีวการแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับด้านแบคทีเรีย การส่งยาหรือยีนต้านมะเร็ง การถ่ายภาพเซลล์ การตรวจจับทางชีวภาพ และอื่น ๆ [1] อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ (ZnO NPs) เป็นหนึ่งในอนุภาคนาโนที่สำคัญเป็นที่นิยมใช้งานในด้านต่าง ๆ เนื่องจากมีลักษณะทางกายภาพและคุณสมบัติทางเคมี [2, 3] จึงมีการศึกษาวัสดุนาโนที่ใช้ ZnO Based สำหรับการใช้งานที่หลากหลาย เช่น อุปกรณ์นาโนอิเล็กทรอนิกส์ นาโนออปติค นาโนเซนเซอร์ การจัดเก็บพลังงาน ผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง ฯลฯ [4-8] ซิงค์ออกไซด์เป็นสารกึ่งตัวนำที่มีช่องว่างพลังงานกว้างเท่ากับ 3.37 eV และมีพลังงานยึดเหนี่ยวคู่อิเล็กตรอนโฮลสูงถึง 60 meV ซึ่งนำไปสู่การปล่อยรังสีอัลตราไวโอเล็ตสีน้ำเงินและใกล้รังสียูวีที่มีประสิทธิภาพ [9, 10] วัสดุนาโนซิงค์ออกไซด์ถูกนำมาใช้เป็นเข็มคอนดักเตอร์ในอุปกรณ์ไมโครอิเล็กทรอนิกส์และการย่อยสลายมลพิษทางน้ำด้วยปรากฏการณ์โฟโตคะตะไลซิส [7, 8]

อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ได้รับความสนใจในการใช้งานด้านชีวการแพทย์ด้วยคุณสมบัติที่สำคัญของวัสดุนาโนซิงค์ออกไซด์ คือความเป็นพิษต่ำและความสามารถในการย่อยสลายทางชีวภาพ อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์สามารถละลายได้อย่างช้า ๆ ในสภาวะที่เป็นกรด (เช่น ในเซลล์เนื้องอกและสภาพแวดล้อมของเนื้องอก) และสภาวะพื้นผิวสัมผัสโดยตรงกับสารละลาย นอกจากนี้ อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ยังถูกจัดว่าเป็นสารชนิด GRAS (Generally Recognized as Safe) ซึ่งมีความปลอดภัยต่อร่างกายมนุษย์ [11-15]

2. วิธีการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์

กระบวนการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์นั้นค่อนข้างง่ายด้วยวิธีการที่หลากหลาย เนื่องจากวิธีการสังเคราะห์ที่แตกต่างกันเหล่านี้ทำให้สามารถควบคุมขนาดและการกระจายขนาดได้อย่างง่ายดาย สามารถเลือกและควบคุมได้ด้วยการสังเคราะห์ ในหัวข้อนี้ได้กล่าวถึงการสังเคราะห์แบบผง (Powder) เนื่องจากสามารถประยุกต์ใช้งานได้หลากหลาย โดยในที่นี้จะกล่าวถึงวิธีการสังเคราะห์ 6 วิธี มีรายละเอียดดังนี้

2.1 การสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอล (Hydrothermal Synthesis)

กระบวนการไฮโดรเทอร์มอลสามารถใช้สังเคราะห์ซิงค์ออกไซด์ได้หลากหลายโครงสร้างทำได้ทั้งอุณหภูมิต่ำและไม่ต้องการระบบที่ยุ่งยากซับซ้อนจึงเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม ขั้นตอนการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการไฮโดรเทอร์มอลประกอบด้วย 2 ขั้นตอนย่อย ๆ คือ การเพาะชั้นอนุภาค (ZnO Seeding) และการเติบโตของซิงค์ออกไซด์แท่งนาโน (Growth of ZnO Nanorods) [16, 17] โดยใช้สารละลายของซิงค์ไนเตรต ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$) และเฮกซะเมทิลซีนเตตระมีน ($(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$) hexamethylene tetramine, HMT) เป็นสารตั้งต้น โดยเกลือซิงค์ไนเตรตจะทำหน้าที่เป็นแหล่งจ่ายซิงค์ไอออน (Zn^{2+}) ส่วน HMT เป็นสารที่จะค่อย ๆ แตกตัวให้ไฮดรอกซิลไอออน (OH^-) ที่อุณหภูมิสูงขึ้นและเกิดการฟอร์มตัวของซิงค์ไฮดรอกไซด์ก่อน และเปลี่ยนเป็นซิงค์ออกไซด์ในที่สุด [18]

2.2 วิธีการตกตะกอน (Precipitation Method)

การตกตะกอน เป็นการทำให้โมเลกุลหรือไอออนที่ละลายอยู่ในสารละลายแยกตัวออกมาจากสารละลายอย่างช้า ๆ โดยอาศัยปริมาณสารเคมีที่พอเหมาะ ที่เรียกว่าตัวตกตะกอน (Precipitant) หรือมีการเปลี่ยนแปลงอุณหภูมิหรือความดัน [19, 20] เพื่อทำให้ความสามารถในการละลายของระบบลดลง จึงทำให้เกิดการตกตะกอนของระบบขึ้นได้ สำหรับการเตรียมนั้นต้องใช้สารที่มีสมบัติของการแยกตัวเป็นไอออนและการรวมตัว เพื่อเกิดสารใหม่ นั่นคือสารตัวหนึ่งต้องเป็นตัวให้อิเล็กตรอน และสารอีกตัวหนึ่งต้องเป็นตัวรับอิเล็กตรอน จากนั้นจึงนำ

ตะกอนที่ได้ไปอบให้แห้งแล้วนำไปเผาแคลไซน์ [21] ซึ่งการทำดังกล่าวนี้ทำให้ได้ผงละเอียดที่มีความสม่ำเสมอของเนื้อสาร แต่โดยทั่วไปแล้วสารที่ได้จากการเผาแคลไซน์ มักจะเกาะกลุ่มกันเป็นก้อน ทำให้ความแม่นยำในการวัดขนาดของอนุภาคที่ได้น้อยลง การทำให้สารที่เกาะกันเป็นกลุ่มก้อนกันแยกออกมาเป็นอนุภาคเดี่ยว ๆ นั้นทำได้ โดยการบด (Milling) ซึ่งอาจทำให้เกิดการปนเปื้อนขึ้นได้ หรือใช้การบดโดยอาศัยอัลตราโซนิก (Ultrasonic Wet-milling) ซึ่งจะทำให้อนุภาคที่เกิดขึ้นมีขนาดเล็กและสม่ำเสมอ [22] วิธีการตกตะกอนก็มีข้อเสียคือ จะต้องมีการแยกตะกอนออกจากสารละลาย การทำให้แห้งและการให้ความร้อนแก่ตะกอนเพื่อทำให้เกิดผงตามที่ต้องการ ซึ่งวิธีการทำให้แห้งและการเผาแคลไซน์มักทำให้ตะกอนและผงเซรามิกเกิดการเกาะกันเป็นกลุ่มก้อน (Agglomerate) [23]

2.3 วิธีการปฏิกิริยาสถานะของแข็ง (Solid-State Reaction)

วิธีการนี้เป็นวิธีที่นิยมใช้กันมากที่สุดเนื่องจากเตรียมได้ง่าย โดยเริ่มจากการนำสารตั้งต้นที่อยู่ในสถานะของแข็งตามปริมาณที่ต้องการมาบดคลุกเคล้าจนเป็นเนื้อเดียวกัน ซึ่งอาจใช้เครื่องเขย่า หรือเครื่องบด จากนั้นนำไปอบให้แห้งแล้วเผาที่อุณหภูมิและเวลาตามที่ต้องการ [24] การเตรียมผงจากปฏิกิริยาสถานะของแข็งมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างน้อย แต่ผงที่สังเคราะห์ได้ มักจะมีปัญหาเรื่องการเกาะกลุ่มกันเป็นก้อนโตทำให้ต้องมีการบดย่อยลดขนาดอยู่เสมอ ถ้าการลดขนาดนั้นใช้ลูกบดก็ยังทำให้ผงที่ได้ถูกปนเปื้อนมากขึ้น นอกจากนั้นการบดย่อยลดขนาดที่จำเป็นต้องนำมาใช้ก็ทำให้ไม่สามารถควบคุมรูปร่างของอนุภาคที่เตรียมได้อีกต่อไป วิธีการนี้มีข้อเสียคือ ผลผลิตที่ได้มักมีความบริสุทธิ์ต่ำ ได้สารเนื้อหยาบ ไม่เป็นเนื้อเดียวกัน และอาจมี สารประกอบรูปอื่น ๆ เจือปนจากสารตั้งต้นหรือจากชุดอุปกรณ์ที่ใช้ในการบด เช่น อะลูมินา เป็นต้น สิ่งเจือปนเหล่านี้จะมีผลกระทบต่อสมบัติต่าง ๆ ของสารที่ต้องการเตรียม โดยเฉพาะสมบัติทางไฟฟ้า [24]

2.4 วิธีโซล-เจล (Sol-gel Technique)

การสังเคราะห์ผงโดยวิธีโซล-เจลนี้ทำได้โดยใช้สารตั้งต้นที่อยู่ในรูปของสารละลายซึ่งผสมเข้ากันได้เป็นอย่างดีและสามารถทำปฏิกิริยากันในระดับโมเลกุล โมเลกุลที่เป็นสายโซ่ยาวจึง สามารถเกิดขึ้นได้ หรือสามารถเกิดอนุภาคที่มีขนาดเล็กกระจายตัวอยู่ในของเหลวที่เรียกว่า โซล (Sol) [25] หลังจากนั้นเมื่อสารละลายมีความเข้มข้นเพิ่มขึ้น สารละลายจะมีความหนืดมากขึ้นจน กลายเป็นสารกึ่งแข็งกึ่งเหลวที่เรียกว่า เจล (Gel) จากนั้นนำเจลที่ได้ไปทำให้แห้งสนิทโดยการอบแห้ง แล้วบดให้เป็นผงละเอียดก่อนที่จะนำไปเผาแคลไซน์ต่อไป ณ อุณหภูมิที่เหมาะสม [26] ข้อดีของวิธีโซล-เจลคือ ผงที่ได้จากวิธีนี้จะมีขนาดเล็กและมีความบริสุทธิ์สูงมาก และเนื่องจากการรวมตัวกันทุกโมเลกุลเป็นเนื้อเดียวกันของสารตั้งต้นที่ใช้สังเคราะห์ จึงทำให้เจลมีพื้นที่ผิวมาก มีผลทำให้การตกผลึกและการซินเตอร์ทำได้อุณหภูมิไม่สูงมากนัก แต่ข้อเสียของวิธีโซล-เจลนี้ก็คือ สารตั้งต้นที่นำมาใช้มักมีราคาสูง และวิธีค่อนข้างยุ่งยากกว่าวิธีปฏิกิริยาสถานะของแข็งอยู่มาก [25]

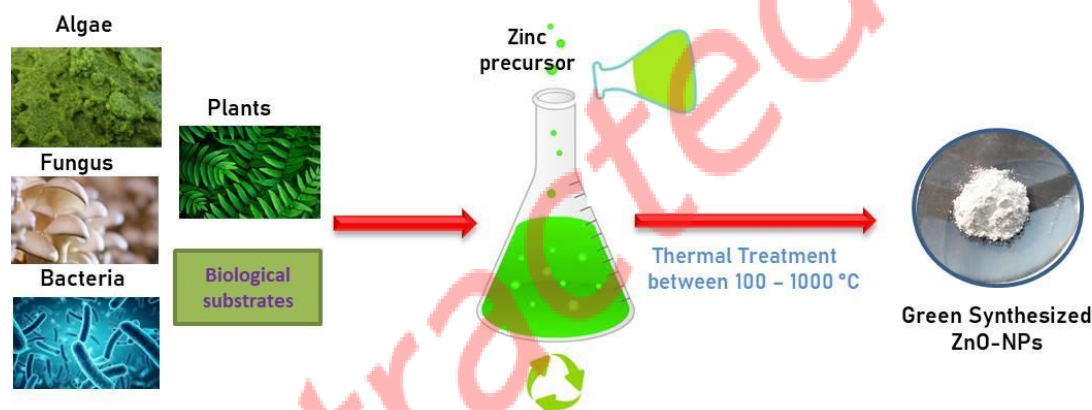
2.5 เฟลมสเปรย์ไพโรลิซิส (Flame Spray Pyrolysis) [28]

เฟลมสเปรย์ไพโรลิซิสเป็นวิธีสังเคราะห์อนุภาคระดับนาโนโดยการเผาไหม้คอรอฟเลทขนาดเล็ก ซึ่งประกอบด้วยสารตั้งต้นและเชื้อเพลิงเหลว (Fuel-Droplet) ที่ถูกพ่นออกมาด้วยแก๊สดีสเปอร์ชัน (Dispersion Gas) (แก๊สออกซิเจน) ทางแวนนูลาร์แกพเฟลมสเปรย์ไพโรลิซิสสามารถใช้สารตั้งต้นและเชื้อเพลิงเหลวได้หลากหลาย นอกจากนี้ยังสามารถเจือสารอื่น ๆ ไปในอนุภาคได้อีกด้วย เมื่อคอรอฟเลทถูกพ่นและเผาไหม้จะสลายตัวกลายเป็นโมโนเมอร์ ซึ่งโมโนเมอร์นี้จะชนและจับตัวกัน (Coagulate) เป็นอนุภาคทรงกลม จากนั้นอนุภาคทรงกลมนี้จะผ่านกระบวนการซินเตอร์ทำให้อนุภาคเชื่อมติดกัน (Coalescence) เมื่อเวลาผ่านไปการรวมตัวของอนุภาคจะเพิ่มขึ้นและยึดเหนี่ยวด้วยแรงแบบฟิสิกส์ (Agglomerate) และสุดท้ายจะได้กลุ่มอนุภาคที่ยึดเหนี่ยวด้วยพันธะทางเคมี

(Aggregates) ซึ่งมีพื้นที่ผิวเฉพาะ (Specific Surface Area) สูง ในขั้นตอนนี้อาจมีการก่อตัวของโลหะ (Nucleation) ที่ต้องการเจือมาเกาะที่ผิวอนุภาคที่ทำการสังเคราะห์ นอกจากนี้ สารตั้งต้นสามารถทำปฏิกิริยากับ ออกซิเจนได้เป็นสารประกอบออกไซด์ โดยมีแก๊สมีเทน และแก๊สออกซิเจน เป็นเปลวไฟซัพพอร์ต (Supporting Flame) ข้อได้เปรียบของเฟลมสเปรย์ไพโรลิซิสรวมถึงความสามารถในการละลายสารตั้งต้นเข้าไปในเชื้อเพลิง ความง่ายของการนำสารตั้งต้นเข้าไปในโซนของการเกิดปฏิกิริยาที่ร้อน (ในเปลวไฟ) และความยืดหยุ่นในการใช้เจือสเปรย์ที่มีความเร็วสูงทำให้เกิดแอโรซอลอย่างรวดเร็ว ที่สำคัญสุดของกระบวนการเฟลมสเปรย์ไพโรลิซิส คือความสามารถสังเคราะห์อนุภาคนาโนภายในขั้นตอนเดียวที่อุณหภูมิสูงโดยไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างจุลภาค และขนาดของอนุภาคโลหะ ในกระบวนการแอนนิลลิ่งซึ่งจำเป็นในกระบวนการสเปรย์ไพโรลิซิส ในขณะที่เกิดการเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ด้วยสารละลาย

2.6 การสังเคราะห์ด้วยกระบวนการสีเขียว (Green Synthesis)

การสังเคราะห์ด้วยกระบวนการสีเขียวของอนุภาคนาโนโดยใช้พืช เช่น ผล ใบ รากและลำต้น จุลินทรีย์ เช่น สาหร่าย แบคทีเรีย ยีสต์ และเชื้อรา [29] ดังแสดงในภาพที่ 1 การสังเคราะห์อนุภาคนาโนสีเขียวทำให้อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่ได้มีความว่องไวในการเร่งปฏิกิริยามากขึ้นและจำกัดการใช้สารเคมีอันตรายที่มีราคาแพง กระบวนการสังเคราะห์นิยมใช้ซิงค์อะซิเตต ($\text{ZnC}_4\text{H}_6\text{O}_4$) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ แล้วนำสารสกัดจากส่วนต่างๆของพืชซึ่งประกอบด้วยสารในกลุ่มฟีนอลิก ฟลาโวนอยด์ ฯลฯ มาใช้เป็นสารรีดิวซ์ (Reducing Agent) เพื่อรีดิวซ์เกลือไอออนของโลหะให้เปลี่ยนเป็นอนุภาคของโลหะระดับนาโน การสังเคราะห์ด้วยกระบวนการสีเขียวของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์นี้มีข้อดี เช่น ปลอดภัย ปลอดภัยพิษ ต้นทุนต่ำ เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม เข้ากันได้ทางชีวภาพ และขยายกำลังการผลิตได้ [29,30]



ภาพที่ 1 แผนผังของการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการสีเขียวของ ZnO NPs [31]

การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ในปัจจุบันมีหลายวิธี เช่น การสังเคราะห์โดยวิธีทางเคมี ทางกายภาพ และทางชีวภาพ โดยในการสังเคราะห์ทางเคมีอาจทำให้มีสารเคมีตกค้างอยู่บนพื้นผิวของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ ซึ่งส่งผลเสียต่อการนำไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เนื่องจากอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์นี้อาจจะไปสัมผัสกับร่างกายมนุษย์โดยตรงทำให้เป็นอันตรายได้ [11, 12] สำหรับการสังเคราะห์ทางกายภาพนั้นข้อเสียคือมีต้นทุนในการผลิตสูงดังนั้นเป้าหมายของนาโนเทคโนโลยีในปัจจุบัน [12 -15] จึงมุ่งเน้นพัฒนาวิธีการ

สังเคราะห์และวิธีการผลิตที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมเพื่อต้องการให้อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์มีความเป็นพิษน้อยลง และลดต้นทุนการผลิต [29, 30] ส่งผลให้วิธีการสังเคราะห์ทางชีวภาพโดยเฉพาะการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ด้วยสารสกัดจากพืชจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่มีความสนใจอย่างมากในปัจจุบัน

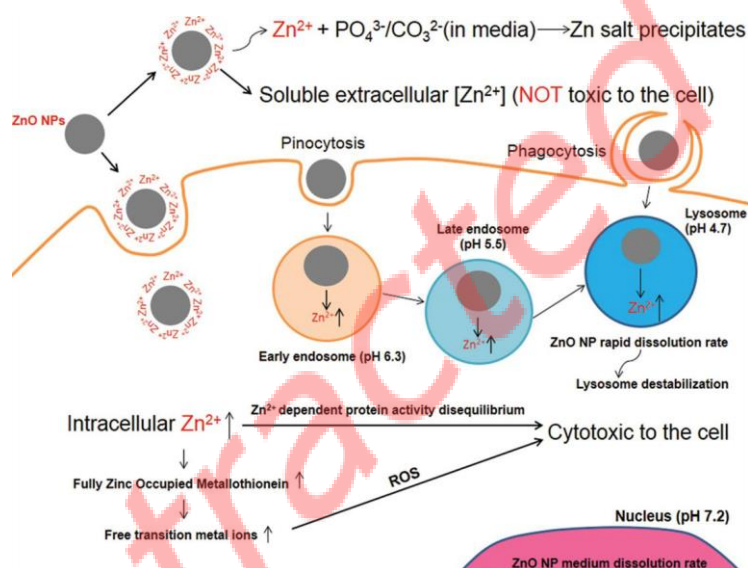
3. กลไกความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง

มะเร็ง (Cancer) เกิดจากภาวะของการสร้างความแตกต่างของเซลล์ที่ไม่สามารถควบคุมได้ [32] ปัจจุบันมีความหลากหลายในการรักษาและวิธีที่มีประสิทธิภาพวิธีหนึ่งในการกำจัดหรือควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งคือการใช้เคมีบำบัด อย่างไรก็ตามการใช้ยาเคมีบำบัดไม่ได้ทำลายเฉพาะเซลล์มะเร็งแต่จะเข้าไปทำลายการทำงานของเซลล์ปกติของร่างกายทำให้เกิดผลกระทบข้างเคียง นาโนเทคโนโลยีมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมาและมีการใช้งานที่หลากหลาย มีศักยภาพสูงในการรักษามะเร็ง ในขณะที่ก่อให้เกิดความเสี่ยงต่ำและภาวะแทรกซ้อนน้อยลง [33, 34] ปัจจุบันมีการพัฒนานาโนเมดิซีน (Nanomedicine) เพื่อใช้ในการนำส่งยาเคมีบำบัดไปยังเซลล์มะเร็งเป้าหมาย [35] การใช้อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์เป็นสารต้านมะเร็งเป็นที่สนใจอย่างมากในการพัฒนาวัสดุชีวภาพในด้านจุลชีววิทยา เนื่องจากมีความเสถียร ความเข้ากันได้ทางชีวภาพสูง จลนพลศาสตร์การถ่ายโอนอิเล็กตรอนที่รวดเร็วและอายุการใช้งานยาวนานกว่าสารฆ่าเชื้อที่ใช้สารอินทรีย์ [36] อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่มีขนาดใหญ่มากกว่า 100 นาโนเมตร จึงถือว่าค่อนข้างเข้ากันได้ทางชีวภาพ สามารถนำมาประยุกต์ใช้งานเพื่อนำส่งยา [37, 38]

อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ภายนอกเซลล์มะเร็งแสดงความเข้ากันได้ทางชีวภาพระดับที่สูง ส่วนอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ภายในเซลล์มะเร็งได้แสดงให้เห็นถึงความเป็นพิษต่อเซลล์ที่เพิ่มขึ้นผ่านกระบวนการของโปรตีน กระตุ้นให้เกิด Oxidative Stress ในเซลล์มะเร็ง [39] ซึ่งพบว่าเป็นหนึ่งในกลไกของความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเกิดจากคุณสมบัติสารกึ่งตัวนำของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่กระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจนนำไปสู่ Oxidative Stress [40] (ภาวะที่มีอนุมูลอิสระมากจนสารต้านอนุมูลอิสระมีไม่เพียงพอและจากสาเหตุดังกล่าวส่งผลให้เกิดการทำลายดีเอ็นเอ โปรตีน ไขมัน และโมเลกุลขนาดเล็กอื่น ๆ) นำไปสู่การตายของเซลล์ในที่สุด [41, 42]

3.1 กระบวนการของโปรตีนสังกะสีที่เป็นสื่อกลางความไม่สมดุล (Zinc-Mediated Protein Activity Disequilibrium)

อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ตัวแรกจะถูกดูดซึมโดยเซลล์ผ่านเอนโดไซโทซิส ดังแสดงในภาพที่ 2 อนุภาคนาโนบางตัวจะเข้าสู่เซลล์ในขณะที่บางส่วนเข้าสู่ Pinocytosis และ Phagocytosis ที่ล้อมรอบด้วยเอนโดโซมและไลโซโซม เมื่อ pH ลดลงอัตราการละลายของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์จะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทำให้เกิดความไม่เสถียรของไลโซโซม [32, 43] pH ของเอนโดโซมในช่วงต้นค่อนข้างต่ำกล่าวคือ 6.3 ซึ่งช่วยในการปลดปล่อย Zn^{2+} ที่ละลายน้ำได้ นอกจากนี้ยังลดลงเป็น pH 5.5 ที่เอนโดโซมตอนปลายและ pH 4.7 ในไลโซโซมซึ่งสังเกตเห็นอัตราการละลายอย่างรวดเร็วของอนุภาคนาโน ZnO ทำให้เกิดความไม่เสถียรของไลโซโซม สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่าสำหรับการปลดปล่อย Zn^{2+} จำเป็นต้องมี pH ต่ำ ดังนั้นการปล่อย Zn^{2+} ในเลือดหรือของเหลวนอกเซลล์ซึ่งมี pH ปกติเท่ากับ 7 จึงไม่เป็นที่ต้องการ [32, 44] กระบวนการนี้นำไปสู่การปลดปล่อย Zn^{2+} ที่ละลายน้ำได้เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ การเพิ่มขึ้นของ Zn^{2+} ในเซลล์ทำให้เกิดความไม่สมดุลของโปรตีนที่ขึ้นกับ Zn^{2+} ซึ่งส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ การเพิ่มขึ้นของ Zn^{2+} ที่ละลายน้ำได้ยังช่วยเพิ่มความเข้มข้นของอนุมูลอิสระออกซิเจน ซึ่งนำไปสู่ความเป็นพิษต่อเซลล์ผ่านกระบวนการ Oxidative Stress [32,45]



ภาพที่ 2 แผนผังแสดงกลไกการเกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ของอนุภาคนาโน ZnO [32]

3.2 การสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจน (ROS) และ Oxidative Stress

อนุมูลอิสระออกซิเจน (ROS) ซึ่งเป็นโมเลกุลอนุมูลอิสระของออกซิเจนเกิดขึ้นภายในเซลล์ เกิดจากการเผาผลาญอาหาร สารต่าง ๆ กระบวนการสร้างพลังงาน การหายใจระดับเซลล์ รวมไปถึงเกิดขึ้นในกลไกการป้องกันตัวเองของร่างกายจากเชื้อจุลินทรีย์ต่าง ๆ ทำหน้าที่เป็นโมเลกุลชีวภาพและมีบทบาทสำคัญในการส่งสัญญาณของเซลล์และสภาวะสมดุล [32, 46] อนุมูลอิสระออกซิเจนเกิดจากภายนอกเพื่อตอบสนองต่อสิ่งเร้าต่าง ๆ รวมทั้งวัสดุนาโน อนุมูลอิสระออกซิเจนที่เกิดจากอนุภาคนาโนซึ่งออกไซด์เกิดขึ้นได้ 2 สาเหตุ คือ สาเหตุหนึ่งเกิดจากการตอบสนองเชิง Proinflammatory ของเซลล์ต่ออนุภาคนาโน [32, 47] และอีกอันเนื่องมาจากคุณสมบัติพื้นผิวของอนุภาคนาโนซึ่งออกไซด์ที่ทำให้เกิดเป็นระบบปฏิกิริยารีดอกซ์ที่ผลิตอนุมูลอิสระออกซิเจน [32, 48-49] ความสามารถในการกระตุ้นให้เกิด Oxidative Stress ผ่านการสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจนโดยอนุภาคนาโนซึ่งออกไซด์เกิดจากคุณสมบัติของสารกึ่งตัวนำ ซึ่งออกไซด์เป็นสารกึ่งตัวนำที่มีช่องว่างกว้างพลังงานที่ 3.37 อิเล็กตรอนโวลต์ และพลังงานยึดเหนี่ยว 60 เมกะอิเล็กตรอนโวลต์ [32, 50] โดยปกติต้องใช้แสงยูวีเพื่อทำให้อิเล็กตรอน (e^-) จากแถบวาเลนซ์ไปถึงแถบการนำโดยปล่อยให้โฮลในแถบวาเลนซ์ การนำไฟฟ้าเกิดขึ้นโดยการเคลื่อนที่ของอิเล็กตรอนอิสระในแถบวาเลนซ์ ในกรณีของอนุภาคนาโนซึ่งออกไซด์ขนาดนาโน (Nano-Size) อิเล็กตรอนจะกระโดดไปที่แถบการนำไฟฟ้าในกรณีที่ไม่มีการฉายรังสียูวี อิเล็กตรอนและโฮลมักจะรวมตัวกันใหม่อย่างรวดเร็ว [32, 51] แต่ในกรณีของอนุภาคนาโนอิเล็กตรอนและโฮลจะเคลื่อนที่ไปที่ผิวอนุภาคนาโนซึ่งจะทำปฏิกิริยากับสารที่ถูกดูดซับ (Adsorbed Species) ส่งผลให้จำนวนอิเล็กตรอนและโฮลเพิ่มขึ้นในพื้นที่ผิวอนุภาคนาโน โฮล (Holes) ทำหน้าที่เป็นสารออกซิแดนท์จะทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของน้ำ (H_2O) ให้เป็นไฮโดรเจนไอออน (H^+) และไฮดรอกซิล ($OH^\cdot$) ในทำนองเดียวกันอิเล็กตรอนทำหน้าที่เป็นตัวรีดิวซ์ (Reducer) ที่ทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของออกซิเจนที่ถูกดูดซับและละลายน้ำทำให้เกิด Superoxide Radical Anion ($O_2^{\cdot-}$) และพร้อมที่จะเปลี่ยนไปเป็น Hydrogen Peroxide (H_2O_2) อนุมูลทั้งหมดเหล่านี้เป็นสายพันธุ์ออกซิเจนที่มีปฏิกิริยาสูงเรียกว่าอนุมูลอิสระออกซิเจน ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวออกซิไดซ์ นอกจากนี้เมื่ออนุภาคนาโนซึ่งออกไซด์และโมเลกุลของออกซิเจนถูกกระตุ้นด้วยแสงยูวี จะเกิดเป็น Singlet Oxygen ซึ่งเป็น Oxidizing Agent ที่แรงกว่า Superoxide Radical Anion อีกด้วย การเพิ่มขึ้นของอนุมูล

อิสระออกซิเจนปริมาณมากนำไปสู่สภาวะไม่สมดุลของเซลล์ที่เกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันนำไปสู่ Oxidative Stress ซึ่งเป็นอันตรายต่อเซลล์และทำให้เซลล์ตายในที่สุด ดังนั้นโพลีและอิเล็กตรอนในอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์จึงทำหน้าที่เป็นระบบปฏิกิริยารีดอกซ์ผลิตอนุมูลอิสระออกซิเจนและทำให้เกิด Oxidative Stress ในเซลล์เพิ่มขึ้น [32, 48]

ในส่วนของการรักษามะเร็งอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ และอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่ถูกเคลือบด้วยพอลิเมอร์ทางชีวภาพ แสดงการต้านมะเร็งสูงต่อเซลล์มะเร็งเต้านมของมนุษย์ (MCF-7) [41] เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร (AGS) [52] มะเร็งปากมดลูกของมนุษย์ (HeLa) [53] มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (HCT-116) [54] มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (HCT116) [33] เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์ (Caco-2) [55] จากการศึกษาพบว่าความมีประสิทธิภาพของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่สังเคราะห์ทางชีวภาพสำหรับสารต้านมะเร็งนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยา ซึ่งหมายความว่าความเข้มข้นของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ที่เพิ่มขึ้นจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการต่อต้านเซลล์มะเร็ง การใช้อนุภาคนาโนในการส่งมอบยาไปยังเป้าหมายเป็นโอกาสการวิจัยที่น่าศึกษาสำหรับการรักษามะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพ การนำส่งยาที่เป็นเป้าหมายไปยังเซลล์มะเร็งจะลดปริมาณยาสำหรับการรักษาและผลข้างเคียงอื่น ๆ คุณสมบัติที่ย่อยสลายได้ทางชีวภาพและความเป็นพิษต่ำของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ได้เพิ่มการใช้ในการนำส่งยา มะเร็งเมื่อเปรียบเทียบกับอนุภาคนาโนอื่น ๆ

4. สรุปผล

อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ได้รับความสนใจอย่างมากเนื่องจากสารเคมีที่เป็นเอกลักษณ์และคุณสมบัติทางกายภาพและนำไปใช้กับพื้นที่ต่าง ๆ วิธีการเตรียมต่าง ๆ ของอนุภาคนาโนได้รับการพัฒนาและเหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์อนุภาคนาโนในขนาดและรูปร่างที่แตกต่างกันด้วยกระบวนการ ได้แก่ ไฮโดรเทอร์มอล การตกตะกอน โซล-เจล เพลมสเปรีไฟโรลิซิส และการสังเคราะห์ด้วยกระบวนการสีเขียว การสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์ด้วยกระบวนการสีเขียวมีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นกระบวนการที่เข้ากันได้ทางชีวภาพและเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม สารตั้งต้นในการสังเคราะห์ทำหน้าที่เป็นทั้งตัวทำให้เสถียรและตัวรีดิวซ์ สำหรับการสังเคราะห์อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์สามารถตรวจสอบคุณลักษณะเฉพาะได้โดยใช้เครื่องมือต่างๆ เช่น XRD, UV-vis spectroscopy, FTIR, TEM และ SEM อนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์สามารถสร้างอนุมูลอิสระออกซิเจน (ROS) เมื่อทำปฏิกิริยากับเซลล์ไขมันจากเยื่อหุ้มเซลล์และแสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งส่งผลให้เซลล์มะเร็งตายลง นอกจากนี้การกระบวนการสังเคราะห์สีเขียวของอนุภาคนาโนซิงค์ออกไซด์มีประโยชน์อย่างมากสำหรับการรักษาโรคมะเร็งเนื่องจากไม่มีพิษและความเข้ากันได้ทางชีวภาพ

อ้างอิง

- [1] Mishra, P. K., Mishra, H., Ekielski, A., Talegaonkar, S. & Vaidya, B. (2017). Zinc oxide nanoparticles: a promising nanomaterial for biomedical applications, *Drug Discovery Today*, 22(12), 1825–1834.
- [2] Smijs, T. G. & Pavel, S. (2011). Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness, *Nanotechnology, Science and Applications*, vol. 4, pp. 95–112.
- [3] Ruszkiewicz, J. A., Pinkas, A., Ferrer, B., Peres, A., Tsatsakis, & Aschner, M. (2017). Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review, *Toxicology Reports*, vol. 4, pp. 245–259.
- [4] Kolodziejczak-Radzimska, A. & Jesionowski, T. (2014). Zinc oxide—from synthesis to application: a review, *Materials*, vol. 7, no. 4, pp. 2833–2881.

- [5] Sahoo, S., Maiti, M., Ganguly, A., George, J.J. & Bhowmick, A. K. (2007). Effect of zinc oxide nanoparticles as cure activator on the properties of natural rubber and nitrile rubber, *Journal of Applied Polymer Science*, vol. 105, no. 4, pp. 2407–2415.
- [6] Newman, M. D., Stotland, M. & Ellis, J. I. (2009). The safety of nanosized particles in titanium dioxide- and zinc oxidebased sunscreens, *Journal of the American Academy of Dermatology*, vol. 61, no. 4, pp. 685–692.
- [7] Hatamie, A., Khan, A. & Golabi, M. (2015). Zinc oxide nanostructure-modified textile and its application to biosensing, photocatalysis, and as antibacterial material, *Langmuir*, vol. 31, no. 39, pp. 10913–10921.
- [8] Xiao, F. X., Hung, S. F., Tao, H. B., Miao, J., Yang, H. B. & Liu, B. (2014). Spatially branched hierarchical ZnO nanorod-TiO₂ nanotube array heterostructures for versatile photocatalytic and photoelectrocatalytic applications: towards intimate integration of 1D-1D hybrid nanostructures, *Nanoscale*, 6(24), 14950–14961.
- [9] Bandeira, Marina, Marcelo, G., Mariana, R.E., Declan, M., Devine, & Janaina, S.C. (2020) Green Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles: A Review of the Synthesis Methodology and Mechanism of Formation, *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 15.
- [10] Costa, B. C., E. A. Rodrigues, E. A., Tokuhara, C. K., Oliveira, R. C., Lisboa-Filho, P. N. & Rocha, L. A. (2018). ZnO Nanoparticles with Different Sizes and Morphologies for Medical Implant Coatings: Synthesis and Cytotoxicity, *BioNanoScience*, 8(2), 587-95.
- [11] Malhotra, S.P.K & Mandal, T.K. (2016). Biomedical applications of zinc oxide nanomaterials in cancer treatment: A review, *SCIREA Journal of Chemistry*. 67-68.
- [12] Bisht, G. & Rayamajhi, S. (2016). ZnO nanoparticles: A promising anticancer agent, *Nanobiomedicine*. 1–11.
- [13] Cai, X., Luo, Y., Zhang, W., Du, D., & Lin, Y. (2016). pH-Sensitive ZnO Quantum Dots-Doxorubicin Nanoparticles for Lung Cancer Targeted Drug Delivery. *ACS Applied Material & Interfaces*, 8(34), 22442-22450.
- [14] Zhao, W., Wei, J.S., Zhang, P., Chen, J., Kong, J.L., Sun, L.H., Xiong, H.M. & Möhwald, H. (2017). Self-Assembled ZnO nanoparticle Capsules for Carrying and Delivering Isotretinoin to Cancer Cells. *ACS Applied Material & Interfaces*, 9(22), 18474-18481.
- [15] Liu, J., Ma, X., Jin, S., Xue, X., Zhang, C., Wei, T., Guo, W., & Liang, X.J. (2016). Zinc Oxide Nanoparticles as Adjuvant to Facilitate Doxorubicin Intracellular Accumulation and Visualize pH-Responsive Release for Overcoming Drug Resistance. *Molecular Pharmaceutics*, 13(5), 1723-1730.
- [16] Mansour, Shehab, Ashraf, F. & Mohamed, K. (2017). Synthesis and Study of ZnO Nanoparticles by Polymer Pyrolysis Route Using Two Different Polymerization Initiators. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, 14(6), 1213-21.
- [17] Miri, Abdolhossien, Nafiseh, M., Omolbanin, E., Mehrdad, K. & Mina, S. (2019). Zinc Oxide Nanoparticles: Biosynthesis, Characterization, Antifungal and Cytotoxic Activity. *Materials Science and Engineering*, C104.
- [18] Pineda-Reyes, Ana, M. & Olvera, M. de la L. (2018). Synthesis of ZnO Nanoparticles from Water-in-Oil (W/O) Microemulsions. *Materials Chemistry and Physics*, 203, 141-47.
- [19] G Bisht, G., Rayamajhi, S., Kc, S., Paudel, S. N., Karna, D. & Shrestha, B. G. (2016). Synthesis, characterization, and study of in vitro cytotoxicity of ZnO-Fe₃O₄ magnetic composite nanoparticles in human

breast cancer cell line (MDA-MB231) and mouse fibroblast (NIH 3T3), *Nanoscale Research Letters*, 11(1), 537.

[20] Bettini, S., Pagano, R. & Bonfrate, V. (2015). Promising piezoelectric properties of new ZnO@octadecylamine adduct, *Journal of Physical Chemistry C*, 119(34), 20143–20149.

[21] Pagano, R., Quarta, A., Pal, S., Licciulli, A., Valli, L. & Bettini, S. (2017). Enhanced solar-driven applications of ZnO@Ag patchy nanoparticles, *Journal of Physical Chemistry C*, 121(48), 27199–27206.

[22] Rahimi, K.S.M., Ghasem, Masoud, H.T., Touran, A., Soheyla, Y. & Elham, S. (2019). Green Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles and Evaluation of Anti-Angiogenesis, AntiInflammatory and Cytotoxicity Properties." *Journal of Biosciences*, 44(2).

[23] Rajan, Murugan, Allen J., Anthuvan, Kasipandi M., Naveen K.K., Saravanan, S., Saikumar, S., Viswanathan, C., Parimelazhagan T. & Narendra, N. (2019). Comparative Study of Biological (Phoenix Loureiroi Fruit) and Chemical Synthesis of Chitosan-Encapsulated Zinc Oxide Nanoparticles and Their Biological Properties, *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(1), 15-28.

[24] Wang, Z. J., Zhang, H. M., Zhang, L. G., Yuan, J. S., Yan, S. G. & Wang, C. Y. (2003). Low-temperature synthesis of ZnO nanoparticles by solid-state pyrolytic reaction," *Nanotechnology*, 14(1), 11–15.

[25] Spanhel, L. & Anderson, M. A. (1991). Semiconductor clusters in the sol-gel process-quantized aggregation, gelation, and crystal-growth in concentrated ZnO colloids, *Journal of the American Chemical Society*, 113(8), 2826–2833.

[26] Mohamad, S., Siti, N.A., Kamyar, S., Magdelyn, M.T.W., Sin-Yeang T., Jactty, C. & Nur A.I. (2019). Cytotoxicity and Antibacterial Activities of Plant-Mediated Synthesized Zinc Oxide (ZnO) Nanoparticles Using Punica Granatum (Pomegranate) Fruit Peels Extract, *Journal of Molecular Structure*, 1189, 57-65.

[27] Mohamed Isa, E. D., N. W. Che Jusoh, R. Hazan, & K. Shameli. (2020). Pullulan Mediated Zinc Oxide Microparticles: Effect of Synthesis Temperature, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 808.

[28] Teoh, W., Yang, A., Rose, M. & Lutz, (2010). Flame spray pyrolysis: An enabling technology for nanoparticles design and fabrication, *Nanoscale*, 2(8), 1324–1347.

[29] Rajan, Murugan, Allen, J., Anthuvan, Kasipandi, M., Naveen, K.K., Saravanan, S., Saikumar, S., Viswanathan, C., Parimelazhagan, T. & Narendra, N. (2019) Comparative Study of Biological (Phoenix Loureiroi Fruit) and Chemical Synthesis of Chitosan-Encapsulated Zinc Oxide Nanoparticles and Their Biological Properties. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 45(1), 15-28.

[30] Saberon, Saberina I., Monet Concepcion Maguyon-Debras, Maria Victoria P. Migo, Marvin U. Herrera, & Ronniel D. Manalo. (2018). Microwave-Assisted Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles on Paper, *Key Engineering Materials*, 775, 163-68

[31] Hemra, H., Kamyar, S. & Mostafa, Y. (2020). Preparation of Zinc Oxide Nanoparticles and its Cancer Treatment Effects: A Review Paper, *Journal of Advanced Research in Micro and Nano Engineering*, 2(1), 1-11.

[32] Bisht, G. & Rayamajhi, S. (2016). ZnO Nanoparticles: A Promising Anticancer Agent. *Nanobiomedicine*, 3(9), 9-19.

[33] Sharmila, Govindasamy, Marimuthu, T., & Chandrasekaran, M. (2019). Green Synthesis of Zno Nanoparticles Using Tecoma Castanifolia Leaf Extract: Characterization and Evaluation of Its Antioxidant, Bactericidal and Anticancer Activities, *Microchemical Journal*, 145, 578-87.

[34] Taghavi, F., Saeid, A.R., Sajjad, M. & Pegah, A.A. (2017). Green Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles Using Arabic Gum and Photocatalytic Degradation of Direct Blue 129 Dye under Visible Light. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 28(18), 13596-601.

[35] Tang, Q., H. Xia, W. Liang, X. Huo, & X. Wei. (Jan 2020). Synthesis and Characterization of Zinc Oxide Nanoparticles from *Morus Nigra* and Its Anticancer Activity of Ags Gastric Cancer Cells. *J Photochem Photobiol B*, 202.

[36] Vijayakumar, S., K. Saravanakumar, B. Malaikozhundan, M. Divya, B. Vaseeharan, E. F. Duran-Lara, & Wang, M. H. (Feb 1 2020). Biopolymer K-Carrageenan Wrapped ZnO Nanoparticles as Drug Delivery Vehicles for Anti Mrsa Therapy." *Int J Biol Macromol*, 144,9-18.

[37] Wu, Dudu, Zhi, C., Kangrong C., Dongling Z., Jiayi C. & Bin J. (2014). Investigation into the Antibacterial Activity of Monodisperse Bsa-Conjugated Zinc Oxide Nanoparticles, *Current Applied Physics*, 14(11), 1470-75.

[38] Wu, H. & Zhang, J. (Feb 2018). Chitosan-Based Zinc Oxide Nanoparticle for Enhanced Anticancer Effect in Cervical Cancer:A Physicochemical and Biological Perspective, *Saudi Pharm J*, 26(2), 205-10.

[39] Vijayakumar, S., K. Saravanakumar, B. Malaikozhundan, M. Divya, B. Vaseeharan, E. F. Duran-Lara, & M. H. Wang. (Feb 1 2020). Biopolymer K-Carrageenan Wrapped ZnO Nanoparticles as Drug Delivery Vehicles for Anti Mrsa Therapy. *Int J Biol Macromol*, 144 . 9-18.

[40] Vijayakumar, S., B. Vaseeharan, B. Malaikozhundan, & M. Shobiya. (2016). *Laurus Nobilis* Leaf Extract Mediated Green Synthesis of ZnO Nanoparticles: Characterization and Biomedical Applications. *Biomed Pharmacother*, 84, 1213-22.

[41] Wang, J., J. S. Lee, D. Kim, & L. Zhu. (2017). Exploration of Zinc Oxide Nanoparticles as a Multitarget and Multifunctional Anticancer Nanomedicine, *ACS Appl Mater Interfaces*, 9(45), 39971-84.

[42] Turney, T.W., Duriska, M.B., Jayaratne, V., Elbaz A, & Hastings A.S. (2012). Formation of zinccontaining nanoparticles from Zn(2)(+) ions in cell culture media: implications for the nanotoxicology of ZnO. *Chem Res Toxicol*, 25(10), 2057-66.

[43] Casey, J.R., Grinstein, S. & Orlowski, J. (2010). Sensors and regulators of intracellular pH. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11(1), 50-61.

[44] Shen, C., James, S.A, de Jonge, M.D., Turney, T.W., Wright, P.F. & Feltis, B.N. (2013). Relating cytotoxicity, zinc ions, and reactive oxygen in ZnO nanoparticle-exposed human immune cells. *Toxicol Sci*, 136(1), 120-30.

[45] Song, W., Zhang, J., Guo, J., Zhang, J., Ding, F. & Li, L. (2010). Role of the dissolved zinc ion and reactive oxygen species in cytotoxicity of ZnO nanoparticles. *Toxicol Lett*, 199(3), 389-97.

[46] Manke, A., Wang, L. & Rojanasakul, Y. (2013). Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *BioMed Research International*, 15.

[47] Driscoll, K., Howard, B., Carter, J., Janssen, Y.W., Mossman, B. & Isfort R. (2001). Mitochondrial-Derived Oxidants and Quartz Activation of Chemokine Gene Expression. In: Dansette P, Snyder R, Dela-forge M, Gibson GG, Greim H, Jollow D, et al., editors. *Biological Reactive Intermediates VI. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 500: Springer US, 489-96.

[48] Rasmussen, J.W., Martinez, E., Louka, P. & Wingett, D.G. (2010). Zinc oxide nanoparticles for

selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert Opin Drug Deliv*, 7(9), 1063-77.

[49] Wilson, M.R., Lightbody, J.H., Donaldson, K., Sales, J. & Stone, V. (2002). Interactions between Ultrafine Particles and Transition Metals in Vivo and in Vitro. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 184(3), 172-9.

[50] Gyu, C.Y., Chunrui, W. & Won, I. P. (2005). ZnO nanorods: synthesis, characterization and applications. *Semiconductor Science and Technology*, 20(4), S22.

[51] Kim, Y.J., Yu, M., Park, H.O. & Yang S. (2010). Comparative study of cytotoxicity, oxidative stress and genotoxicity induced by silica nanomaterials in human neuronal cell line. *Molecular & Cellular Toxicology*, 6(4), 336-43.

[52] Yadollahi, M., S. Farhoudian, S. Barkhordari, I. Gholamali, H. Farhadnejad, & H. Motasadizadeh. (2016). Facile Synthesis of Chitosan/ZnO Bio-Nanocomposite Hydrogel Beads as Drug Delivery Systems. *Int J Biol Macromol*, 82, 273-8.

[53] Maheswari, Uma A., Lakshmana Prabu S, & Purat chikody A. (2018). Biosynthesis of Zinc Oxide Nanoparticle: A Review on Greener Approach. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 5(3).

[54] Dhandapani, Kayal, V., Devipriya, A., Arumugam, D.G., Purandaradas, A.B., Sundaram, M., Purushothaman, K. & Babujanathanam, R. (2020). Green Route for the Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles from Melia Azedarach Leaf Extract and Evaluation of Their Antioxidant and Antibacterial Activities, *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 24.

[55] Yusefi, M., K. Shameli, H. Jahangirian, S. Y. Teow, H. Umakoshi, B. Saleh, R. Rafiee-Moghaddam, & T. J. Webster. (2020). The Potential Anticancer Activity of 5-Fluorouracil Loaded in Cellulose Fibers Isolated from Rice Straw, *Int J Nanomedicine*, 15, 5417-32.