

طراحی و ارزیابی چینش جامع آپتیکی برای روش فتودینامیک تراپی داخل حفره‌ای با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک تراپی (PDT) یک روش درمانی در حال توسعه مبتنی بر برهم کنش فتوشیمیایی سه عنصر نور، داروی حساس‌کننده و اکسیژن می‌باشد. دوزیمتری جامع می‌تواند براساس شناخت دقیق سه پارامتر مهم در PDT یعنی؛ توزیع آهنگ شار، غلظت حساس‌کننده و میزان اکسیژن بافت درون حجم مورد نظر انجام گیرد. مطالعات بیانگر عدم وجود یک سیستم سخت‌افزاری جامع برای دوزیمتری real-time در PDT می‌باشد. لذا، هدف از این مطالعه طراحی و ارزیابی چینش جامع آپتیکی برای فتودینامیک تراپی با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو می‌باشد.

روش بررسی: توزیع شار نوری در بافت با استفاده از کد MCML برای فیبرهای نوری با قطر مرکزی ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون و عدد روزنه‌های ۰/۲۲، ۰/۳۹، ۰/۴۸ شبیه‌سازی شد. پس از شبیه‌سازی، چینش آپتیکی جامع با ملزومات آن طراحی و اجرا گشت سپس فانتومی با خصوصیات نوری معادل بافت ساخته شد و از غلظت‌های مختلفی از کورکومین نانومیسل به‌عنوان حساس‌کننده در فانتوم استفاده شد. سپس بیناب بازتاب تجربی به بیناب بازتاب حاصل از حل معادله دیفیوژن برازش شد و با استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی خطی حداقل مربعات، غلظت کورکومین به‌دست آمد. در نهایت، غلظت کورکومین به‌دست آمده برای محاسبه دوز فتودینامیک تراپی مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: ماکزیمم و مینیمم شار انرژی در سطح برای فیبرهای نوری به‌ترتیب برابر با ۴۵/۳۴۹ و ۶/۹۱۲ ژول بر سانتی‌متر مربع به‌دست آمد. غلظت کورکومین با $R^2 = 0.98$ و شیب برابر با یک با استفاده از چینش آپتیکی به‌دست آمد. دوز فتودینامیک برابر با $10^{20} * 2.2$ فوتون بر گرم از بافت به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: با استفاده از سیستم آپتیکی طراحی‌شده، امکان دوزیمتری همزمان برای فتودینامیک تراپی فراهم می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فتودینامیک تراپی، شبیه‌سازی مونت کارلو، اسپکتروسکوپی بازتاب، غلظت حساس‌کننده، دوز فتودینامیک

علیرضا تلخایی^۱
مرجانہ حجازی^۲
رضا فکر آزاد^۳

۱. کارشناسی ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. دانشیار، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش و عضو مرکز تحقیقات لیزر در دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم و تکنولوژی در پزشکی، بیمارستان امام خمینی (ره)، تهران، ایران

نویسنده مسئول: مرجانہ حجازی. تلفن: ۰۹۱۲۴۸۴۱۳۳۹
پست الکترونیک: mhejazi@sina.tums.ac.ir

مقدمه

بنابراین هدف از این پژوهش طراحی چینش آپتیکسی جامعی برای فتودینامیک تراپی با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو می باشد به طوری که در سیستم طراحی شده امکان دوزیمتری به طور همزمان فراهم شود. به همین منظور ابتدا با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو، فیبرهای نوری با عدد روزنه و قطرهای مرکزی مختلف برای تابش دهی بافت شبیه سازی می شوند و رفتار شار انرژی در بافت برای این فیبرها مورد بررسی و ارزیابی قرار می گیرد. سپس چینش آپتیکسی با استفاده از ملزومات آن اجرا می شود و در نهایت با استفاده از سیستم طراحی شده دوزیمتری انجام می شود.

روش بررسی

اجرای چینش آپتیکسی برای فتودینامیک تراپی شامل دو بخش شبیه سازی و تجربی می باشد که در بخش شبیه سازی با استفاده از کد مونت کارلو شار نوری رسیده به بافت برای فیبرهای نوری با قطرهای مرکزی و عدد روزنه های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. سپس، در بخش تجربی چینش آپتیکسی با استفاده از ملزومات آن برای فتودینامیک تراپی طراحی و با ساخت فانتوم معادل بافت، سیستم طراحی شده جهت انجام دوزیمتری که شامل اندازه گیری دوز نوری رسیده به فانتوم و تعیین غلظت حساس کننده می باشد، به کار گرفته شد. در نهایت پس از تعیین غلظت حساس کننده، دوز فتودینامیک برای ارزیابی سیستم محاسبه گردید.

شبیه سازی مونت کارلو

برای بررسی نحوه انتشار پرتوی نوری در محیط های توربید (مثلاً بافت های بیولوژیک) از شبیه سازی مونت کارلو استفاده می شود. برای شبیه سازی انتشار نور در بافت از کد مونت کارلو MCML استفاده شد [۷]. با استفاده از این کد، فیبرهای نوری با قطر مرکزی و عدد روزنه های مختلف شبیه سازی شد. فیبرهای نوری مورد استفاده برای شبیه سازی دارای عدد روزنه های ۰/۲۲، ۰/۳۹ و ۰/۴۸ و قطرهای مرکزی ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون بودند. برای تمام فیبرها انرژی کل پرتو ثابت و پروفایل پرتوی نور خروجی از فیبرهای نوری نیز گوسین در نظر گرفته شد. در شبیه سازی این فیبرها به صورت عمود بر سطح بافت قرار می گیرند و سطح بافت را تحت تابش قرار می دهند. در تمامی شبیه سازی ها تعداد ۲۰ میلیون فوتون نوری به کار گرفته شد و ویژگی های آپتیکسی بافت استفاده شده در شبیه سازی مطابق با جدول ۱ می باشد.

فتودینامیک تراپی (PDT) یک روش درمانی غیرتهاجمی برای سرطان است که به واسطه تولید گونه های فعال اکسیژن در اثر تحریک نوری حساس کننده دارویی، باعث از بین رفتن سلول های توموری می شود [۱]. در PDT، ماده حساس کننده نوری به بیمار تزریق می شود تا در بافت هدف (چند دقیقه تا چند روز) به حد کافی تجمع یابد. سپس پرتوی نوری با طول موج مرئی یا مادون قرمز به تومور تابیده می شود تا ماده حساس کننده نوری تحریک شود. ماده حساس کننده در اثر واکنش با اکسیژن بافت باعث ایجاد گونه های فعال اکسیژن بخصوص اکسیژن رادیکال می شود. این نوع اکسیژن منجر به مرگ سلولی اختصاصی تومور مورد نظر ناشی از نکروز یا آپتوز می گردد [۲ و ۳]. این روش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت درمان سرطان ریه، سرطان مری، سرطان مثانه و کارسینومای سلول های بازال مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین در جهت استفاده از این روش در درمان سایر سرطان ها مانند کانسر سر و گردن، پروستات و تومورهای مغزی تحقیقات گسترده ای در حال انجام می باشد [۴ و ۵].

به طور کلی سیستم آپتیکسی برای PDT شامل منبع نوری، وسایلی جهت انتقال پرتوی نوری و دستگاه یا سیستمی جهت دوزیمتری می باشد. معمولاً جهت انتقال پرتوی نوری به بافت مورد نظر از فیبر نوری استفاده می شود و پس از تحریک حساس کننده دارویی، پرتوی فلئورسنت گسیلی از سطح بافت جمع آوری می شود. دوزیمتری جامع برای PDT می تواند براساس شناخت دقیق سه پارامتر مهم یعنی؛ توزیع آهنگ شار، غلظت حساس کننده و میزان اکسیژن بافت درون حجم مورد نظر انجام گیرد و به نوعی بازده انجام فتودینامیک تراپی به این پارامترها بستگی دارد و این پارامترها باید به صورت همزمان در حین فتودینامیک تراپی اندازه گیری شوند [۶].

تحقیقات گسترده ای در مورد PDT در دو زمینه طراحی چینش آپتیکسی و سنتز حساس کننده های نوری صورت گرفته است که طراحی چینش آپتیکسی جامع از اهمیت بالایی برخوردار است. منظور از یک چینش آپتیکسی جامع این است که شار نوری کافی به بافت هدف برسد و در حین درمان قابلیت سنجش دوز رسیده به بافت را هم داشته باشد. با توجه به اینکه در سامانه های PDT تجاری موجود از یک فیبر نوری هم برای انتقال پرتوی نوری و هم دریافت پرتوی گسیلی از سطح بافت استفاده می شود، لذا انجام دوزیمتری به صورت real-time امکان پذیر نمی باشد.

ضخامت	فاکتور ناهمسانگردی	ضریب پراکندگی	ضریب جذب	ضریب شکست
۰/۷۵ (cm)	۰/۹ (-)	۱۴۰ (cm ^{-۱})	۱۶ (cm ^{-۱})	۱/۳۷ (-)

جدول ۱: ویژگی های آپتیکسی بافت برای شبیه سازی ها

۱۰۰۰-۳۵۰ نانومتر، رزولوشن اپتیکی ۱/۵ نانومتر (FWHM) و مجهز به دتکتور (Toshiba TCD1304AP linear CCD array) با ۳۶۴۸ پیکسل استفاده شد.

در نهایت، توسط نرم افزار (Oceanview1.4, Ocean Optics)، بیناب جمع آوری شده در کامپیوتر ثبت و جهت آنالیز ذخیره شد.

پس از طراحی چینش اپتیکی، با استفاده از سیستم طراحی شده دوزیمتری که شامل تعیین دوز نوری رسیده به فانتوم و تعیین غلظت ماده فلئورسنت بود، انجام گردید. دوزیمتری نور با اندازه گیری توان و قطر لکه نوری تشکیل شده در سطح فانتوم محاسبه گردید. جهت تعیین همزمان غلظت ماده فلئورسنت، از کورکومین نانومیسسل که خاصیت حساس کنندگی دارویی نیز دارد با غلظت های ۰ تا ۱۵ میلی مولار با گام افزایشی ۳ میلی مولار در فانتوم ساخته شده استفاده شد. بیناب فلئورسنت تابشی کورکومین استفاده شده توسط اسپکترومتر توصیف شده در بالا به دست آمد که با توجه به بیناب، پیک فلئورسنت تابشی آن در ۵۲۹٫۷۶ نانومتر مشاهده شد.

برای اندازه گیری غلظت کورکومین با استفاده از سیستم طراحی شده، بیناب بازتاب از فانتوم با غلظت های مختلف کورکومین با استفاده از اسپکترومتر به دست آمد. سپس بیناب به دست آمده به بیناب بازتاب حاصل از حل معادله دیفیوژن که در ادامه توضیح داده می شود، با استفاده از نرم افزار MATLAB برازش شد و غلظت کورکومین بازتابی گردید

لازم به توضیح است برای اندازه گیری بیناب بازتاب از سیستم اپتیکی مطابق با شکل ۱ استفاده شد با این تفاوت که منبع نوری LED با لامپ تنگستن-هالوژن جایگزین شد.

مدل سازی بیناب بازتاب

تئوری دیفیوژن برای محیط تقریباً نامحدود بازتاب از سطح بافت $R(\rho; \mu_a(\lambda); \mu'_s(\lambda))$ را به صورت تابعی از ρ ، که جدایی بین منبع نوری و آشکارساز در طول سطح بافت مورد نظر می باشد، پیش بینی می کند. در این پروژه برای تعیین $R(\rho; \mu_a(\lambda); \mu'_s(\lambda))$ از مدلی که توسط Patterson و Farrell ارائه شده استفاده گردید که مطابق با رابطه زیر بیان می شود:

$$R(\rho; \mu_a(\lambda); \mu'_s(\lambda)) = C_1 \psi(\rho) + C_2 j_z(\rho) \quad (1)$$

که $\psi(\rho)$ و $\psi(\rho)$ به ترتیب شار فوتون و آهنگ شار تابعی از ضریب جذب و پراکندگی می باشد و C_1 و C_2 ثابت هایی هستند که بستگی به ضریب شکست بین بافت و فیبر دتکتور و همچنین عدد روزنه فیبر دتکتور دارند

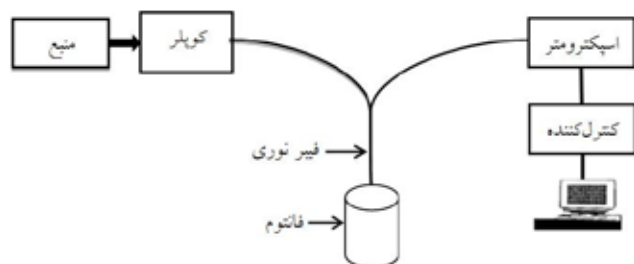
$\psi(\rho)$ و $\psi(\rho)$ مطابق با روابط زیر تعریف می شوند:

لازم به ذکر است که در شبیه سازی ها ضریب شکست محیط بالای بافت را که فیبر نوری قرار دارد برابر با ۱/۴۵۲ و همچنین محیط پایین بافت، هوا با ضریب شکست یک در نظر گرفته شد.

بخش تجربی

اجرای چینش اپتیکی

چینش اپتیکی طراحی شده برای فتودینامیک تراپی در این مطالعه شامل منبع نوری، کوپلر، فیبر نوری، اسپکترومتر، کنترل کننده و همچنین فانتوم معادل بافت برای ارزیابی چینش می باشد که تصویر شماتیکی آن در شکل ۱ آورده شده است.



شکل ۱: چینش اپتیکی طراحی شده برای فتودینامیک تراپی

در چینش اپتیکی طراحی شده منبع نوری (LED, SFL100, leica-microsysstems) دارای طول موج $465/0.35 \pm 26$ نانومتر می باشد که پرتوی نوری آن توسط عدسی شیئی (Leitz wetzlar 40x/0.65, Germany) فیبر نوری کوپل می شود. فیبر نوری استفاده شده برای چینش در واقع، پروب فیبر نوری (R400-7-VIS-NIR reflection probe) به شکل Y است که یک شاخه به فیبر نوری کوپل شده است و نقش انتقال پرتوی نوری را دارد و شاخه دیگر برای هدایت پرتوی نوری از فانتوم به اسپکترومتر می باشد. این پروب شامل یک فیبر مرکزی و ۶ فیبر به شکل رینگ اطراف فیبر مرکزی می باشد که فیبر مرکزی نقش آشکارساز را دارد و به اسپکترومتر متصل می شود و فیبرهای اطراف نیز به منبع نوری متصل می شوند. تمامی فیبرهای به کار رفته در پروب فیبر نوری دارای قطر مرکزی 400 ± 8 میکرون و عدد روزنه 0.2 ± 0.22 می باشند.

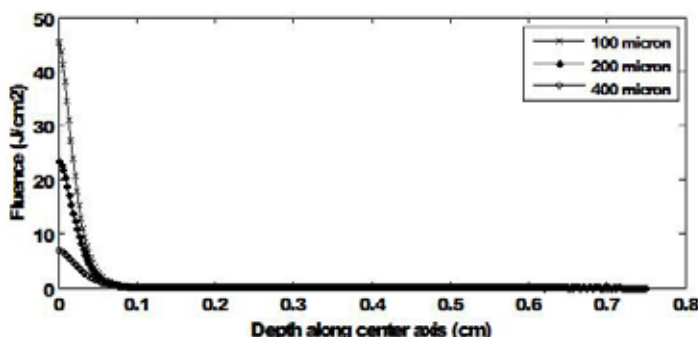
برای شبیه سازی ویژگی های اپتیکی بافت بدن، فانتوم مایع با استفاده از ۴ میلی لیتر اینترالپید ۲۰ درصد (Homburg, Germany) و ۳ میکرو لیتر جوهر هندی (Fresenius SE, Bad Pelican) (Holding, Schindellegi, Switzerland) حل شده در ۱۰۰ میلی لیتر آب دوبار تقطیر شده ساخته شد.

برای جمع آوری پرتوهای نوری و آنالیز بیناب از اسپکترومتر (USB4000- VIS-NIR Ocean Optics) با پاسخ در محدوده طول موج

چگالی بافت می‌باشد.

یافته‌ها

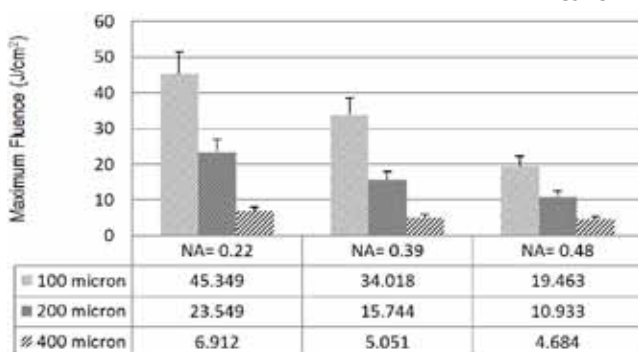
نتایج شبیه‌سازی نشان‌دهنده کاهش سریع شار انرژی با افزایش عمق برای فیبرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون و عدد روزنه‌های ۰/۲۲، ۰/۳۹ و ۰/۴۸ می‌باشد که در شکل ۲ نتایج به‌دست‌آمده برای عدد روزنه ۰/۲۲ قابل مشاهده می‌باشد.



شکل ۲: تغییرات شار انرژی تابعی از عمق برای فیبر با عدد روزنه ۰/۲۲ و قطرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون

مطابق با شکل ۲ ماکزیمم شار انرژی در سطح بافت برای قطرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون به‌ترتیب برابر با ۴۵/۳۴۹، ۲۳/۵۴۹ و ۶/۹۱۲ ژول بر سانتی‌متر مربع به‌دست آمد.

تغییرات ماکزیمم شار انرژی برای فیبر با قطر مرکزی ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرونی و عدد روزنه‌های ۰/۲۲، ۰/۳۹ و ۰/۴۸ با استفاده از نمودار تغییرات شار انرژی برحسب عمق به‌دست آمد که در شکل ۳ نتایج مربوط به آن آورده شده است.



شکل ۳: نمودار تغییرات ماکزیمم شار رسیده به بافت برحسب عدد روزنه و قطر فیبرهای نوری

مطابق با شکل ۳ ماکزیمم شار انرژی برای عدد روزنه ۰/۲۲ و قطرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون به‌ترتیب برابر با ۴۵/۳۴۹، ۲۳/۵۴۹ و ۶/۹۱۲ ژول بر سانتی‌متر مربع و برای عدد روزنه ۰/۳۹ و قطرهای مذکور به‌ترتیب برابر ۳۴/۰۱۸، ۱۵/۷۴۴ و ۵/۰۵۱ ژول بر سانتی‌متر مربع به‌دست آمد. در مورد عدد روزنه ۰/۴۸ برای قطرهای مربوطه ماکزیمم شار انرژی به‌ترتیب

$$\psi(\rho) = \frac{1}{4\pi D} \left[\frac{\exp(-\mu_{eff} r_1)}{r_1} - \frac{\exp(-\mu_{eff} r_2)}{r_2} \right] \quad (2)$$

$$(3)$$

$$j_z(\rho) = \frac{1}{4\pi} \left[\frac{1}{\mu_t} \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_1} \right) \frac{\exp(-\mu_{eff} r_1)}{r_1^2} + \left(\frac{1}{\mu_t} + 2Z_b \right) \times \left(\mu_{eff} + \frac{1}{r_2} \right) \frac{\exp(-\mu_{eff} r_2)}{r_2^2} \right]$$

که در روابط ۲ و ۳، $\mu_{eff}(\lambda) = \sqrt{3\mu_s'\mu_a}$ ضریب ترابرد مؤثر تابعی از ضریب جذب (μ_a) و ضریب پراکندگی (μ_s') می‌باشد.

$D=1/(\mu_s'+\mu_a)$ ضریب دیفیوژن می‌باشد و پارامترهای r_1 ، r_2 و Z_b از شرایط مرزی برون‌یابی‌شده به‌دست می‌آیند. C_1 و C_2 ثابت‌هایی هستند که به ضریب شکست نسبی بافت و فیبرهای جمع‌آوری‌کننده و همچنین عدد روزنه فیبرهای جمع‌آوری‌کننده بستگی دارد [۸].

برای استخراج ضریب جذب و شکست بافت و به نوعی غلظت ماده فلوئورسنت، دو فرض دیگر نیز در نظر گرفته می‌شود:

$$\mu_a(\lambda) = \sum_i c_i \varepsilon_i(\lambda) \quad (4)$$

$$\mu_s'(\lambda) = A \lambda^{-B} \quad (5)$$

که $\varepsilon_i(\lambda)$ ضریب خاموشی i مین کروموفور و c_i نیز غلظت مولار مربوط به i مین کروموفور می‌باشد. مهم‌ترین کروموفورها در محدوده طول موجی ۸۰۰-۴۰۰ نانومتر، شامل اکسی‌هموگلوبین (HbO_2)، هموگلوبین (Hb)، آب و کورکومین می‌باشد. ضرایب خاموشی اکسی‌هموگلوبین، دی‌اکسی‌هموگلوبین و آب از منابع معتبر استخراج شد [۹].

رابطه ۵ در محدوده طول موج مورد نظر از تئوری Mie پیروی می‌کند و پراکندگی بافت را در این بازه طول موج به‌خوبی توصیف می‌کند.

در نهایت بیناب بازتاب اندازه‌گیری‌شده از فانتوم با بیناب حاصل از مدل برازش‌شده و پس از برازش ضریب کورکومین با استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی غیرخطی حداقل مربعات در نرم‌افزار MATLAB تعیین شد. غلظت کورکومین به‌دست‌آمده با مقدار واقعی کورکومین استفاده‌شده در فانتوم مقایسه شد.

پس از تعیین دوز نوری و غلظت کورکومین، برای ارزیابی سیستم، دوز فتودینامیک‌تراپی براساس گزارش AAPM شماره ۱۸۸ [۱۰] که برای دوزیمتری فتودینامیک‌تراپی تنظیم شده است، محاسبه شد. محاسبه دوز فتودینامیک با استفاده از رابطه ۶ که در ادامه آمده است، انجام گردید.

$$D^* = \varepsilon D \phi T \frac{\lambda}{h c \rho} \quad (6)$$

که در این رابطه ε ضریب خاموشی حساس‌کننده، D تراکم حساس‌کننده دارویی، ϕ شار نوری و T مدت زمان تابش‌دهی می‌باشد و همچنین λ طول موج منبع نوری، h ثابت پلانک، c سرعت نور و ρ

همان گونه که از شکل ۴ نیز مشخص است بین غلظت به دست آمده برای کورکومین با غلظت واقعی کورکومین یک رابطه خطی با $R^2 = 0.9865$ و شیب $1/101$ برقرار است و نمودار بیانگر این مطلب است که غلظت به دست آمده به غلظت واقعی بسیار نزدیک می باشد. غلظت های به دست آمده به ترتیب برابر با $(1.08 \pm 0.72/2)$ ، $(1.2 \pm 0.6/5)$ ، $(1.4 \pm 0.1/8)$ ، $(1.88 \pm 0.12/2)$ و $(1.37 \pm 0.98/15)$ می باشند. همان طور که مشاهده می شود بیشترین خطا در تعیین غلظت مربوط به غلظت ۸ میلی مولار می باشد و درصد خطای نسبی برابر با ۱۰ درصد برای این غلظت به دست آمد.

پس از تعیین غلظت و اندازه گیری تجربی شار نوری، دوز فتودینامیک با استفاده از رابطه ۶ پس از جای گذاری پارامترهای مورد نیاز برابر با 2.3×10^{20} فوتون بر گرم بافت به دست آمد.

نتیجه گیری

شبیه سازی شار انرژی رسیده به بافت با استفاده از کد MCML برای فیبرهای مختلف نشان دهنده کاهش شار انرژی بر حسب عمق می باشد. در مورد فیبر با عدد روزنه $0/22$ و قطرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون، شار انرژی رسیده به سطح به ترتیب برابر با $45/349$ ، $23/549$ و $6/912$ ژول بر سانتی متر مربع و در مورد عدد روزنه $0/39$ و همین قطرها به ترتیب برابر با $34/018$ ، $15/744$ و $5/051$ ژول بر سانتی متر مربع به دست آمد. برای عدد روزنه $0/48$ نیز شار انرژی به ترتیب برابر با $19/463$ ، $10/933$ ، $4/684$ ژول بر سانتی متر مربع گزارش شد. همان طور که مشاهده می شود افزایش قطر فیبر نوری و همچنین عدد روزنه سبب افزایش مساحت سطح مورد تابش می شود ولی به دلیل ثابت بودن انرژی کل (ژول) برای تمامی پرتوها، لذا انرژی در واحد سطح کاهش می یابد و برای عدد روزنه $0/48$ نسبت به عدد روزنه های $0/22$ و $0/39$ شار انرژی رسیده به بافت در تمامی عمق ها کمتر می باشد [۱۱].

نتایج به دست آمده برای شار را تأیید می کند مطالعه دیگری جهت مقایسه توزیع شار انرژی در بافت برای پرتوی تابشی با قطرهای مختلف انجام گردید. نتایج به دست آمده برای شار، نشان دهنده شار بیشتر برای پرتوی تابشی با شعاع $7/525$ نانومتر در عمق صفر تا ۲۰ میلی متر نسبت به پرتوهای $10/025$ نانومتر و $19/525$ نانومتر بود که شار انرژی بیشتر برای فیبر ۱۰۰ میکرونی نسبت به ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرونی به دست آمده در این پروژه را تأیید می کند [۱۲]. نتایج به دست آمده در شکل ۳ نشان دهنده کاهش ماکزیم شار با افزایش قطر در هریک از عدد روزنه های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون می باشد که با نتایج به دست آمده در مطالعات [۱۳ و ۱۴] قابل مقایسه است. نتایج این مطالعات بیانگر این است که برای پرتو با شدت تابشی (irradiance) ثابت، ماکزیم شار با افزایش قطر پرتو افزایش می یابد. در ظاهر با نتایج حاصل در شکل

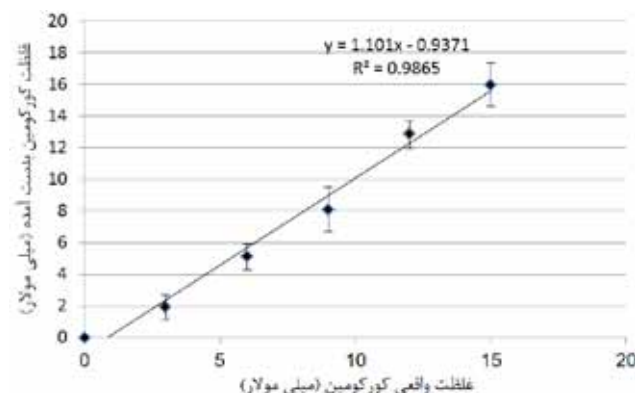
نتایج به دست آمده. نتایج به دست آمد. $4/684$ و $10/933$ ، $19/463$ کاهش شار انرژی با افزایش قطر فیبر نوری و همچنین افزایش عدد روزنه می باشد. علت این کاهش این است که با افزایش عدد روزنه و قطر فیبر، سطح مورد تابش افزایش می یابد و از آنجایی که برای تمامی هندسه های فیبر جهت تابش، انرژی پرتو ثابت در نظر گرفته شده است، لذا انرژی ثابت به سطح وسیع تری منتقل می شود و در نتیجه شار انرژی کاهش می یابد. همچنین با استفاده از شبیه سازی پارامتر عمق نفوذ نوری که در این عمق شار به $0/37$ مقدار بیشینه خود می رسد برای فیبرهای نوری ذکر شده به دست آمد که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

فیبر	NA=0/22	NA=0/39	NA=0/48
۱۰۰ میکرون	0/0250	0/0238	0/0263
۲۰۰ میکرون	0/0288	0/0288	0/0300
۴۰۰ میکرون	0/0350	0/0375	0/0350

جدول ۲: نتایج مربوط به عمق نفوذ نوری برای فیبرهای مختلف با استفاده از شبیه سازی مونت کارلو

نتایج به دست آمده در جدول ۲ بیانگر این است که با افزایش قطر فیبر نوری از ۱۰۰ به ۴۰۰ میکرون در هریک از عدد روزنه های $0/22$ ، $0/39$ و $0/48$ عمق نفوذ نوری افزایش یافته است.

پس از شبیه سازی مونت کارلو، چینش آپتیکی طراحی شد و با استفاده از اسپکتروسکوپی بازتاب، بیناب بازتاب به دست آمد. با برازش بیناب به دست آمده از فانتوم با غلظت های مختلف از کورکومین با بیناب بازتاب حاصل از حل معادله دیفیوژن، غلظت کورکومین بازاریابی شد. نمودار شکل ۴ مربوط به مقایسه غلظت کورکومین به دست آمده از طریق سیستم طراحی شده با غلظت واقعی کورکومین می باشد.



شکل ۴: نمودار مقایسه غلظت واقعی نانو کورکومین با غلظت به دست آمده از برازش بیناب بازتاب تجربی و تئوری

از جمله اسپکتروسکوپی فلئورسنت را دارد، استفاده شد. به عنوان مثال از روی بیناب فلئورسنت به دست آمده می توان آهنگ فوتوبلیچینگ حساس کننده دارویی در بافت را در طول زمان فتودینامیک تراپی و حتی بعد از آن تعیین کرد. همچنین بیناب فلئورسنت نیز کمک شایانی در تعیین زمان مناسب جهت تابش دهی بافت دارد زیرا برای حساس کننده های دارویی مدت زمانی طول می کشد تا در بافت هدف تجمع یابند و تعیین این زمان به نوعی مهم می باشد.

جهت تعیین غلظت ماده فلئورسنت در طول فتودینامیک تراپی از غلظت های ۰ تا ۱۵ میلی مولار نانوکورمین در فانتوم استفاده شد. پس از برازش بیناب بازتاب با بیناب حاصل از مدل دیفیوژن با استفاده از الگوریتم بهینه سازی غیرخطی حداقل مربعات در برنامه MATLAB، غلظت نانوکورکومین تعیین شد. نتایج به دست آمده در شکل ۴ نشان دهنده ضریب همبستگی (R^2) برابر با ۰/۹۸۶۵ و شیب ۱/۱۰۱ بین غلظت واقعی و غلظت به دست آمده از طریق برازش بیناب بازتاب و مدل دیفیوژن می باشد. مطالعه وانگ و همکاران [۸] جهت تعیین غلظت با روش مشابه با مطالعه ما نشان دهنده شیب برابر با ۰/۷۹ و $R^2 = 0/99$ بین غلظت محاسبه شده و غلظت واقعی در شرایط In-vivo می باشد که به دلیل ناهمگنی بافت و تأثیرات کروموفورهای موجود در بافت، بین غلظت واقعی و محاسبه شده خطای چشمگیری مشاهده شد. در مطالعه ما به دلیل همگنی فانتوم معادل بافت، خطای مشاهده شده پایین بود.

مقدار دوز فتودینامیک در مطالعه ما برابر با $2,3 \times 10^{20}$ فوتون بر گرم بافت به دست آمد که با نتایج حاصل از مطالعات ویلسون و همکاران [۱۸] و همچنین فریرا [۱۹] قابل مقایسه می باشد. در مطالعه آن ها که در شرایط In-vivo انجام شده است، دوز فتودینامیک به ترتیب مقادیر 8.2×10^{18} و 30×10^{19} فوتون بر سانتی مترمکعب به دست آمد که با در نظر گرفتن چگالی متوسط یک گرم بر سانتی مترمکعب برای بافت بدن به نتایج مطالعه ما نزدیک است.

دوز فتودینامیک به دست آمده در این پژوهش به نتایج مطالعات دیگر نزدیک می باشد. در نهایت، نتایج به دست آمده برای غلظت کورکومین و همچنین دوز فتودینامیک با استفاده از سیستم طراحی شده بیانگر این است که سیستم مورد نظر می تواند جهت انجام PDT در شرایط In-vitro و In-vivo مؤثر واقع گردد.

(۴-۴) متناقض است ولی علت می تواند ثابت بودن انرژی کل برای تمامی پرتوها به جای شدت تابشی ثابت در مطالعه ما باشد. می توان این گونه توجیه کرد که برای پرتوی تابشی با انرژی ثابت، با افزایش قطر پرتو انرژی در واحد سطح و متعاقب آن شار کاهش می یابد.

در سال ۲۰۰۲، Zeng و همکاران [۱۵] در سیستمی که جهت فتودینامیک تراپی طراحی شده بود از لیزر دیود به عنوان لیزر درمانی و از لامپ جیوه به عنوان منبع نوری جهت انجام اسپکتروسکوپی فلئورسنت استفاده کردند. از منابع نوری که می شود جهت انجام PDT به کار گرفت می توان به لیزرها، لامپ ها به همراه فیلتر و LED ها اشاره کرد. در مورد لیزرها برخلاف فراهم شدن پرتوی نوری هم دوس با توان بالا و پهنای باند باریک، نمی توانند منبع نوری ایدئال جهت PDT باشند. از عدم مزایای استفاده از لیزرها می توان به دشواری تنظیم و همچنین قیمت بالای آن ها اشاره کرد. به همین منظور لامپ ها می توانند یک نقش اساسی برای PDT ایفا کنند که یک محدوده طول موجی را در بر می گیرند و می توانند با ماکزیمم جذب حساس کننده های مختلف به راحتی تطابق یابند. ولی عدم مزیت لامپ ها نیز در ارتباط با محدوده وسیع طول موجی این است که عمق نفوذ نوری و Irradiance تابشی در طول پهنای باند نور تغییر کند. به همین دلیل LED به دلیل کاربردهای فراوان، قابلیت حمل آسان، قیمت پایین و سهولت استفاده در محیط های بالینی به عنوان منبع نوری در این پروژه به کار گرفته شد. در چینش آقای Johansson و همکاران [۱۶] در همان سال جهت انجام PDT داخلی، منبع نوری لیزر دیود بوده است که پرتوی نوری آن با استفاده از beam-splitter هایی به ۶ مسیر مختلف تقسیم شده است و سپس توسط لنزهایی به ۶ عدد فیبر نوری با قطر ۴۰۰ میکرون کوپل می گردد و از طریق این فیبرها پرتوی نوری به محل مورد نظر تابیده می شود. سیستم آپتیکی طراحی شده دارای پیچیدگی هایی جهت تقسیم مساوی پرتوی نوری در ۶ مسیر مختلف است و دیگر اینکه شار نوری رسیده به سطح بافت از طریق این فیبرها در نقاط مختلفی از بافت یکسان نمی باشد. لذا، یک توزیع شار یکنواخت در سطح بافت ایجاد نشده و نقاط مختلف در سطح بافت دوز یکنواخت نوری را دریافت نمی کنند و این غیر یکنواختی شار انرژی، بازده PDT را کاهش می دهد.

در سال ۲۰۱۲ نیز توسط Pantaleone و همکاران [۱۷] چینش آپتیکی برای فتودینامیک تراپی داخلی را طراحی و اجرا کردند که با سیستم طراحی شده در این پروژه قابل مقایسه است. در سیستم آن ها نیز در بخش درمانی و مانیتورینگ از لیزرهای دیودی به ترتیب ۶۹۰ نانومتر و ۷۳۰ نانومتر به عنوان منابع نوری استفاده شد. در بخش آشکارسازی و جمع آوری پرتوهای نوری از سطح بافت نیز از یک فوتو دیود و همچنین یک فیلتر بالاگذر استفاده شد. برخلاف سیستم آن ها، در سیستم ما از یک اسپکترومتر که قابلیت انجام انواع اسپکتروسکوپی

References:

1. Conte C, Ungaro F, Mazzaglia A, Quaglia F. Photodynamic Therapy for Cancer: Principles, Clinical Applications, and Nanotechnological Approaches. Nano-Oncologicals: Springer; 2014: 123-60.
2. Ormond AB, Freeman HS. Dye sensitizers for photodynamic therapy. Materials. 2013; 6(3): 817-40.
3. Vanaclocha V, Sureda M, Azinovic I, Rebollo J, Cañón R, Sapena NS. Photodynamic Therapy In The Treatment Of Brain Tumours. A Feasibility Study. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2015.
4. Plaetzer K, Berneburg M, Kiesslich T, Maisch T. New applications of photodynamic therapy in biomedicine and biotechnology. BioMed research international. 2013;2013.
5. Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics. Medical physics. 2008; 35(7): 3127-36.
6. Vollet-Filho J, Menezes P, Moriyama L, Grecco C, Sibata C, Allison R. Possibility for a full optical determination of photodynamic therapy outcome. Journal of Applied Physics. 2009; 105(10): 102038.
7. Wang L, Jacques SL, Zheng L. MCML—Monte Carlo modeling of light transport in multi-layered tissues. Computer methods and programs in biomedicine. 1995; 47(2): 131-46.
8. Wang H-W, Zhu TC, Putt ME, Solonenko M, Metz J, Dimofte A. Broadband reflectance measurements of light penetration, blood oxygenation, hemoglobin concentration, and drug concentration in human intraperitoneal tissues before and after photodynamic therapy. Journal of biomedical optics. 2005; 10(1): 014004-01400413.
9. Prah S, Jacques S. Optical properties spectra. Oregon Medical Laser Clinic. 2001.
10. Hetzel F, Brahmavar S, Chen Q, Jacques S, Patterson M, Wilson B. Photodynamic therapy dosimetry. AAPM report. 2005; 88.
11. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. Physics in medicine and biology. 2008; 53(9): R61.
12. Song Y, Hao Q, Kong X, Hu L, Cao J, Gao T. Simulation of the Recharging Method of Implantable Biosensors Based on a Wearable Incoherent Light Source. Sensors. 2014; 14(11): 20687-701.
13. Keijzer M, Jacques SL, Prah SA, Welch AJ. Light distributions in artery tissue: Monte Carlo simulations for finite-diameter laser beams. Lasers in surgery and medicine. 1989; 9(2): 148-54.
14. Oraevsky AA, Jacques SL, Pettit GH, Saidi IS, Henry PD. XeCl laser ablation of atherosclerotic aorta: optical properties and energy pathways. Lasers in surgery and medicine. 1992; 12(6): 585-97.
15. Zeng H, Korbelik M, McLean DI, MacAulay C, Lui H. Monitoring Photoproduct Formation and Photobleaching by Fluorescence Spectroscopy Has the Potential to Improve PDT Dosimetry with a Verteporfin-like Photosensitizer. Photochemistry and photobiology. 2002; 75(4): 398-405.
16. Johansson T, Soto Thompson M, Stenberg M, Klinteberg Ca, Andersson-Engels S, Svanberg S. Feasibility study of a system for combined light dosimetry and interstitial photodynamic treatment of massive tumors. Applied optics. 2002; 41(7): 1462-8.
17. Pantaleone C. Integrated optics setup for photodynamic therapy. 2012.
18. Farrell TJ, Wilson BC, Patterson MS, Olivo MC. Comparison of the In Vivo Photodynamic Threshold Dose for Photofrin, Mono-and Tetrasulfonated Aluminum Phthalocyanine Using a Rat Liver Model. Photochemistry and photobiology. 1998; 68(3): 394-9.
19. Ferreira J, Moriyama L, Kurachi C, Sibata C, e Silva Jr OC, Zucoloto S. Experimental determination of threshold dose in photodynamic therapy in normal rat liver. Laser Physics Letters. 2007; 4(6): 469.