

مدل سازی تأثیر همزمان فرآیندهای انتقال بار و انتقال انرژی در افزایش بهره درمان های فتودینامیکی

مهشید جلال کمالی^۱

میثم عبدالحسین زاده^۲

مهنوش مجیدیان^۳

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک تراپی روشی مؤثر برای درمان انواع سرطان ها و بیماری های پوستی است. مدل سازی فرآیندهای بیوفیزیکی دخیل در این روش به بهینه سازی آن کمک می کند. در این مطالعه با تکمیل مدل های دینامیکی قبلی که صرفاً توصیف کننده فرآیندهای انتقال انرژی (موسوم به فرآیندهای نوع دوم) و تولید اکسیژن واکنشی در فتودینامیک تراپی بودند، امکان بررسی فرآیندهای انتقال بار (موسوم به فرآیندهای نوع اول) و تولید رادیکال های آزاد و تأثیر آن ها بر روی مرگ سلولی و بازده کل فتودینامیک تراپی فراهم شده است.

روش بررسی: مدلی مبتنی بر واهلش حالات کوانتومی اجزای دخیل در فرآیند فتودینامیک تراپی ارائه شده است. در این مدل با نوشتن معادلات آهنگ، تغییرات زمانی جمعیت حالات مختلف بررسی شده است. کاهش غلظت بیومولکول های واکنشی به عنوان معیاری برای سنجش بازده فتودینامیک تراپی در نظر گرفته شده است. علاوه بر این با در نظر گرفتن هر دو فرآیند وابستگی پارامتری به غلظت دارو و دوز نور تابشی بررسی شد. بیان ریاضی مدل به صورت دستگاه معادلات دیفرانسیل غیر خطی تزویج شده است که با روش های عددی حل شده است.

یافته ها: دو نوع حساسگر نوری فوتوفورین و باکتریوکلرین مورد بررسی قرار گرفت. غلظت اکسیژن در حالت سه گانه و غلظت بیومولکول های واکنشی در دو دارو متفاوت به دست آمد. غلظت بیومولکولها در پایان تیمار در مورد باکتریوکلرین نسبت به فوتوفورین به طور نسبی ۴۰ درصد کاهش می یابد. حساسیت پاسخ باکتریوکلرین به غلظت های مختلف دارو و شدت های متفاوت نور بیشتر است.

نتیجه گیری: نتایج نشان می دهد که اگرچه فرآیندهای انتقال انرژی در بازده کل تأثیر به سزایی دارند، اما نمی توان تأثیر فرآیندهای انتقال بار را نیز نادیده گرفت. همچنین نتایج بررسی پارامتری دو نوع دارو حاکی از این است که در باکتریوکلرین که با هر دو نوع فرآیند باعث مرگ سلولی می شود، می توان با غلظت های پایین تر دارو و شدت های کمتر نور به نتایج مشابه یا بهتر از فوتوفورین که فقط با انتقال انرژی منجر به مرگ سلولی می شود، دست یافت.

واژه های کلیدی: فتودینامیک تراپی، مدل سازی، حساسگر نوری، فرآیندهای نوع اول و دوم، انتقال بار، انتقال انرژی

۱. استادیار بیوفیزیک، گروه نیمه هادی ها، پژوهشکده فوتونیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

۲. کارشناس ارشد فوتونیک، گروه فوتونیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، گروه فیزیک اتمی و مولکولی، دانشکده فیزیک، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

نویسنده مسئول: مهشید جلال کمالی، تلفن: ۰۳۴۳۲۵۲۳۳۶۷
پست الکترونیک: jalalkamali@kgut.ac.ir

مقدمه

فتودینامیک‌تراپی یکی از روش‌های درمانی فعال‌شونده با نور است که برای درمان اکثر سرطان‌ها، تخریب لکۀ زرد در اثر پیری، برخی بیماری‌های پوستی، عفونت‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک و پلاش‌های خونی کاربرد دارد [۱ و ۲]. در این روش مواد حساسگر نوری با قرار گرفتن در معرض تابش و جذب انرژی نورانی تحریک می‌شوند و به‌حالت برانگیخته درمی‌آیند، مجاورت این مواد برانگیخته با اکسیژن طی فرآیندهای انتقال بار و انتقال انرژی سبب تولید رادیکال‌های آزاد و اکسیژن واکنشی (که هر دو سمیت بالایی دارند) می‌گردد. این سمیت موجب از بین رفتن سلول‌های مورد نظر و بروز آثار درمانی می‌شود [۲]. ماندگاری بیشتر حساسگرهای نوری در سلول‌های سرطانی و دفع سریع‌تر از سلول‌های سالم همراه با نوردهی دقیق موضع مورد نظر، باعث تخریب گزینشی بافت تومورال و آسیب اندک به سلول‌های سالم می‌شود و این روش را به روشی کمتر تهاجمی تبدیل کرده است.

همکاری سه عنصر نور، حساسگر نوری و اکسیژن را می‌توان این‌گونه توصیف کرد که مولکول‌های حساسگر نوری که در حالت پایه S_0 قرار دارند وقتی تحت تابش با طول موج مناسب قرار می‌گیرند با جذب انرژی فوتون‌های نور برانگیخته می‌شوند و به ترازهای بالاتر S_n با طول عمر بسیار کوتاه می‌روند. برخی از آن‌ها انرژی جذب‌شده را به‌صورت فوتونی با انرژی کمتر تابش می‌کنند. مابقی حساسگرهای نوری در حالت تحریک با یک‌سری گذارهای درون سیستمی به حالت سه‌گانه (T) با انرژی کمتر و طول عمر بیشتر می‌روند. در اینجا اکثر حساسگرهای نوری انرژی خود را یا با انتقال بار (فرآیندهای نوع اول) و یا با انتقال انرژی (فرآیندهای نوع دوم) به مولکول‌های اکسیژن منتقل می‌کنند و مابقی با تابش فوسفورسانس به حالت پایه برمی‌گردند [۳]. رادیکال‌های آزاد و اکسیژن‌های واکنشی تولیدشده بیومولکول‌های اطراف خود را اکسید می‌کنند و با از بین بردن اندامک‌های مختلف سلول موجب مرگ آپوپتوز یا نکروز آن می‌گردند [۴].

در اکثر حساسگرهای نوری مانند فوتوفرین‌ها فرآیندهای نوع دوم فرآیند غالب می‌باشد و بهره‌ای بالای ۹۰ درصد دارند در این موارد فرآیندهای نوع اول قابل چشم‌پوشی است، اما این حساسگرها آثار تخریبی یکسان و مناسبی برای همه سلول‌های سرطانی ندارند و برای حصول به نتیجه مناسب دوزهای بالاتر دارو و نور لازم است که افزایش در عوارض جانبی مربوط به این روش درمانی مانند مشکلات کبدی و حساسیت‌های پوستی را تشدید می‌کند. در این موارد استفاده از حساسگرهای نوری متعدد دیگر مانند ترکیبات باکتریوکلرین یا فولرن به نتایج بهتری منجر می‌شود. در این قبیل حساسگرهای نوری علاوه بر فرآیندهای نوع دوم، فرآیندهای نوع اول نیز در از بین بردن سلول مشارکت می‌کنند و حدود ۳۰ درصد یا بیشتر موارد مرگ سلولی را

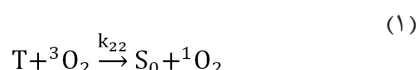
سبب می‌شوند [۵]. به‌عنوان مثال می‌توان به استفاده از باکتریوکلرین برای درمان فتودینامیکی ملانوما [۶] یا از بین بردن فتودینامیکی باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی با حساسگر نوری $TMPPy$ (meso-substituted cationic porphyrin) اشاره کرد [۷]. به‌علاوه انجام فرآیندهای نوع دوم وابستگی شدیدی به غلظت اکسیژن موجود در بافت دارد در شرایط هایپوکسی استفاده از حساسگرهای نوری غنی از نظر الکترون مانند $mTHPP$ (5,10,15,20) $tetrakis$ (meso-hydroxyphenyl) porphyrin - باعث افزایش فرآیندهای نوع اول و تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد که نهایتاً منجر به بهبود نتیجه فتودینامیک‌تراپی می‌شود [۸].

برای بررسی کینتیک فرآیندهای مذکور مطالعات مختلفی انجام شده است [۹-۱۳]، همچنین مدل‌های ریاضی برای توصیف آهنگ تولید و مصرف اکسیژن واکنشی ارائه شده است که در این مدل‌ها عمدتاً حساسگر نوری مورد مطالعه فوتوفرین می‌باشد و فقط فرآیندهای نوع دوم در مدل‌سازی مورد بررسی قرار گرفته‌اند [۱۰ و ۱۶-۱۴]. با گسترش مطالعات بر روی حساسگرهای نوری و استفاده از باکتریوکلرین، فولرن و حساسگرهای نوری مشابهی که رادیکال‌های آزاد تولیدشده توسط آن‌ها دیگر قابل صرف نظر کردن نبود، لزوم تکمیل مدل و افزودن معادلات مربوط به واکنش‌های نوع اول احساس می‌شد. توصیف‌های مختلفی برای واکنش‌های مربوط به فرآیندهای نوع اول مطرح شده است [۳ و ۱۹-۱۷]. فرآیندهای نوع اول خود به دو بخش فرآیندهای اکسیداسیون و احیا تقسیم می‌شوند در این مطالعه ما با تکمیل مدل‌های قبلی و افزودن واکنش‌های مربوط به رادیکال‌های آزاد ناشی از فرآیندهای اکسیداسیون، امکان بررسی دقیق‌تر فرآیندها را فراهم آوردیم تا با کمک نتایج آن بتوان نخست به درک کامل‌تری از فرآیندهای فیزیکی دخیل در عملکرد درمان‌های فتودینامیکی رسید و در مرحله بعد بتوان روند درمان را از نظر نوع و غلظت دارو بهینه کرد.

روش بررسی

مدل ریاضی: در اینجا به معرفی ساختار، اجزاء، متغیرها و پارامترهای مدل پرداخته و به نحوه حل عددی آن اشاره می‌شود. همانگونه که اشاره شد در مدل ارائه‌شده فعلی برخلاف مدل‌های قبلی که تنها به توصیف رفتار دینامیکی برهم‌کنش‌های مولکولی در فرآیندهای نوع دوم می‌پرداخت، دینامیک فرآیندهای نوع اول نیز اضافه شده است.

اگر بخواهیم به‌طور خلاصه فرآیندهای نوع دوم را توصیف کنیم می‌توانیم از رابطه زیر استفاده کنیم:



بین حالات مربوطه اش توزیع خواهد شد. این حالات متغیرهای مدل را تشکیل می دهند.

هدف مدل، یافتن دینامیک زمانی این توزیع و یا به عبارت دیگر یافتن غلظت هر یک از نمونه ها در هر لحظه از زمان است. سپس از این اطلاعات جهت دزیمتری درمان فتودینامیکی و محاسبه بازده راندمان استفاده خواهد شد. این امر برای دو نوع حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین انجام شده است. همان گونه که قبلاً اشاره شد، این دو حساسگر نوری از نظر دخیل بودن فرآیندهای نوع اول و دوم متمایز هستند بنابراین نتایج حاصل می تواند در مقایسه اهمیت نسبی این فرآیندها مورد استفاده قرار گیرد.

برای توصیف دینامیک تغییر حالت اجزای مدل، فرآیندهای واهلشی در نظر گرفته شدند که سازوکارهای جمعیت دارشدن و تخلیه هر حالت در برخورد با سایر ذرات را متناسب با جمعیت آن و با در نظر گرفتن ضرایب واکنش در دو جهت بیان می کنند. شکل کلی معادلات به صورت مجموعه ای از معادلات کینتیکی نوشته می شود. براین اساس دستگاه معادلات دیفرانسیل تزیج شده زیر بیان ریاضی مدل ارائه شده خواهد بود:

$$\frac{d}{dt}[S_0] = -k_1[S_0] + k_2[S_1] + k_4[T] - k_{pb}[S_0][^1O_2] + k_{22}[T][^3O_2] + k_{10}[PS^+][R] \quad (۳)$$

$$\frac{d}{dt}[S_1] = k_1[S_0] - k_2[S_1] - k_3[S_1] \quad (۴)$$

$$\frac{d}{dt}[T] = k_3[S_1] + k_4[T] - k_{22}[T][^3O_2] - k_{11}[T][^3O_2] \quad (۵)$$

$$\frac{d}{dt}[^3O_2] = P - k_{22}[T][^3O_2] + k_5[^1O_2] - k_{11}[T][^3O_2] + k_{cx12}[^3O_2][R] \quad (۶)$$

$$\frac{d}{dt}[^1O_2] = k_{22}[T][^3O_2] - k_5[^1O_2] - k_{pb}[S_0][^1O_2] - k_{cx2}[^1O_2][R] + k_{sc}[C][^1O_2] \quad (۷)$$

$$\frac{d}{dt}[O_2^+] = k_{11}[T][^3O_2] - k_{cx11}[O_2^+][R] \quad (۸)$$

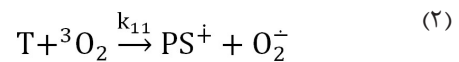
$$\frac{d}{dt}[PS^+] = k_{11}[T][^3O_2] - k_{10}[PS^+][R] \quad (۹)$$

جدول ۱: فهرست متغیرهای مورد استفاده در مدل

حالات	اجزای مدل
حالت پایه اولین تراز یگانه برانگیخته تراز سه گانه برانگیخته حالت یونیزه	S_0 S_1 T PS^+ حساسگر نوری (PS)
حالت پایه سه گانه اولین تراز برانگیخته یگانه رادیکال های سوپراکساید	3O_2 1O_2 O_2^+ اکسیژن (O_2)
حالت واکنشی حاصل ترکیب R با $[PS^+]$ حالت اکسید شده	R R^+ R^{ox} بیومولکول های واکنشی (R)
یون رادیکال سوپراکساید	O_2^+ سایر یون ها و رادیکال ها

در این فرآیند حساسگرهای نوری تحریک شده ای که در حالت سه گانه T قرار گرفته اند انرژی خود را به مولکول های اکسیژن در حالت پایه 3O_2 می دهند و پس از این انتقال انرژی، حساسگرهای نوری به حالت پایه S_0 برمی گردند و مولکول های اکسیژن در حالت واکنشی 1O_2 قرار می گیرند که سمیت بسیار بالایی دارند و می توانند با بیومولکول های موجود (اسیدهای آمینه، نوکلئیک اسیدها و لیپیدها) واکنش نمایند و آن ها را اکسید کنند.

توصیف ساده ای از فرآیندهای نوع اول برای حساسگرهای نوری دهنده الکترون نیز به صورت زیر است:



در این فرآیندها برخی از حساسگرهای نوری تحریک شده ای که در حالت سه گانه T قرار گرفته اند با انتقال یک الکترون به مولکول های اکسیژن تولید یون سوپراکساید می کند. یون سوپراکساید واکنشگر قوی می باشد و نه تنها بیومولکول های سلول را اکسید می کند بلکه باعث تولید سایر گونه های اکسیدان مانند: O_2^+ ، O_2^+ و H_2O_2 می شود که آن ها نیز می توانند باعث اکسید شدن بیومولکول های سلول و نهایتاً مرگ آن شوند.

براین اساس اجزای فیزیکی مدل مطابق جدول شماره ۱ شامل حساسگر نوری، اکسیژن، بیومولکول های واکنش دهنده با اکسیژن های واکنشی و رادیکال های آزاد و نهایتاً سایر یون ها و رادیکال ها در نظر گرفته شد. هر یک از این اجزاء می تواند در حالت های مختلفی قرار گیرد که در جدول مذکور فهرست شده اند. در هر لحظه جمعیت هر یک از اجزاء

با فرآیندهای با ثابت‌های زمانی بسیار متفاوت مواجه هستیم، کارایی بالایی دارد. صحت نتایج عددی به کمک روش‌های تعیین رفتار جواب در حالات حدی بررسی شد.

یافته‌ها

وابستگی زمانی غلظت هر یک از متغیرهای مدل برای دو نوع حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین به‌دست آمد. نمای کلی نتایج در شکل ۱ نمایش داده شده است. تابش نور در لحظه $t = 0$ شروع می‌شود و ۳۰۰۰ ثانیه به‌طول می‌انجامد. دقت شود که برای نمایش کل تغییرات زمانی محورها به‌صورت لگاریتمی انتخاب شده‌اند. در شکل ۱-الف، تغییرات غلظت حساسگر نوری در حالات پایه و برانگیخته نشان داده شده است. به‌همین ترتیب تغییر حالات کوانتومی مختلف اکسیژن و بیومولکول‌های واکنشی به‌ترتیب در شکل‌های ۱-ب و ۱-ج نشان داده شده است. دیده می‌شود که در ابتدا غلظت‌ها خیلی سریع به مقادیر نسبتاً ثابتی می‌رسند که تا حدود ۱۰۰ ثانیه اول دوام می‌آورند اما پس از آن به‌دلیل تبادلات مختلف انرژی و بار دستخوش تغییر می‌شوند.

در مقایسه منحنی‌های مربوط به فوتوفرین و باکتریوکلرین دو تفاوت محسوس به‌چشم می‌خورد و آن مربوط به غلظت اکسیژن در حالت سه‌گانه پایه $[^3O_2]$ و غلظت بیومولکول‌های واکنشی $[R]$ می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود غلظت اکسیژن در پایان نوردهی در سلول‌هایی که تحت فتودینامیک‌تراپی با باکتریوکلرین قرار می‌گیرند کاهش قابل ملاحظه‌ای نسبت به استفاده از فوتوفرین دارد و این نتیجه قابل انتظاری است چون در مدل حاضر رادیکال‌های اکسیژن نیز لحاظ شده‌اند.

برای مقایسه دقیق‌تر، نتایج مربوط به $[R]$ با جزئیات بیشتر در شکل ۲ نشان داده شده است. شاهد کاهش نسبی حدود ۴۰ درصد در غلظت بیومولکول‌ها در سلول‌هایی که تحت درمان با باکتریوکلرین قرار گرفته‌اند نسبت به سلول‌های درمان‌شده با فوتوفرین هستیم. از آنجاکه حیات سلولی متناسب با تعداد این بیومولکول‌ها است، می‌توان نتیجه این کاهش را معادل با مرگ‌ومیر سلولی بیشتر دانست. به‌عبارت دیگر تعداد این بیومولکول‌ها را می‌توان به‌عنوان معیاری برای مؤثر بودن درمان فتودینامیکی و دوزیمتری آن در نظر گرفت. براین اساس باکتریوکلرین مؤثرتر از فوتوفرین عمل کرده است.

علاوه‌براین وابستگی پارامتری این معیار به دو پارامتر مهم و قابل تغییر یعنی چگالی فوتونی و غلظت اولیه حساسگر نوری مورد بررسی قرار گرفت و تأثیر آن‌ها بر غلظت بیومولکول‌های اکسیدشونده به‌دست آمد.

برای افزایش چگالی فوتونی دو روش وجود دارد: نخست افزایش مدت زمان نوردهی با شدت نور فرودی ثابت و دوم افزایش شدت تابش فرودی و ثابت نگه‌داشتن زمان نوردهی. در آزمایش‌های سلولی *in vitro* نشان

$$\frac{d}{dt}[R] = U - k_{cx2}[^1O_2][R] - k_{cx11}[O_2^+][R] - k_{10}[PS^+][R] \quad (10)$$

$$\frac{d}{dt}[R^+] = k_{10}[PS^+][R] - k_{cx12}[^3O_2][R] \quad (11)$$

در این معادلات $[S_0]$ ، $[S_1]$ ، $[T]$ و $[PS^+]$ به‌ترتیب عبارت‌انداز: غلظت حساسگرهای نوری در حالت پایه، اولین تراز یگانه برانگیخته، تراز سه‌گانه برانگیخته و حساسگرهای نوری یونیزه و $[^3O_2]$ ، $[^1O_2]$ و $[O_2^+]$ غلظت مولکول‌های اکسیژن در حالت پایه سه‌گانه، اولین تراز برانگیخته یگانه و رادیکال‌های سوپراکساید و $[R]$ غلظت بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن‌های واکنشی و رادیکال‌های آزاد و $[R^+]$ حاصل ترکیب R با حساسگرهای نوری یونیزه $[PS^+]$ به‌صورت $R + PS^+ \xrightarrow{k_{10}} S_0 + R^+$ است که در مرحله بعدی با اکسیژن اکسید می‌شوند.

لازم به ذکر است که چون منشأ سایر گونه‌های اکسیدان، یون سوپراکساید است برای پرهیز از پیچیده شدن مدل فقط یون‌های سوپراکساید را در مدل وارد کرده‌ایم که خللی به کلیت موضوع وارد نمی‌کند. همچنین در توصیف ساده فرآیندهای نوع اول که توسط رابطه ۲ مشخص می‌شوند فقط سهم حساسگرهای نوری دهنده الکترون و تأثیر آن‌ها در فرآیند مرگ سلولی در نظر گرفته شده است.

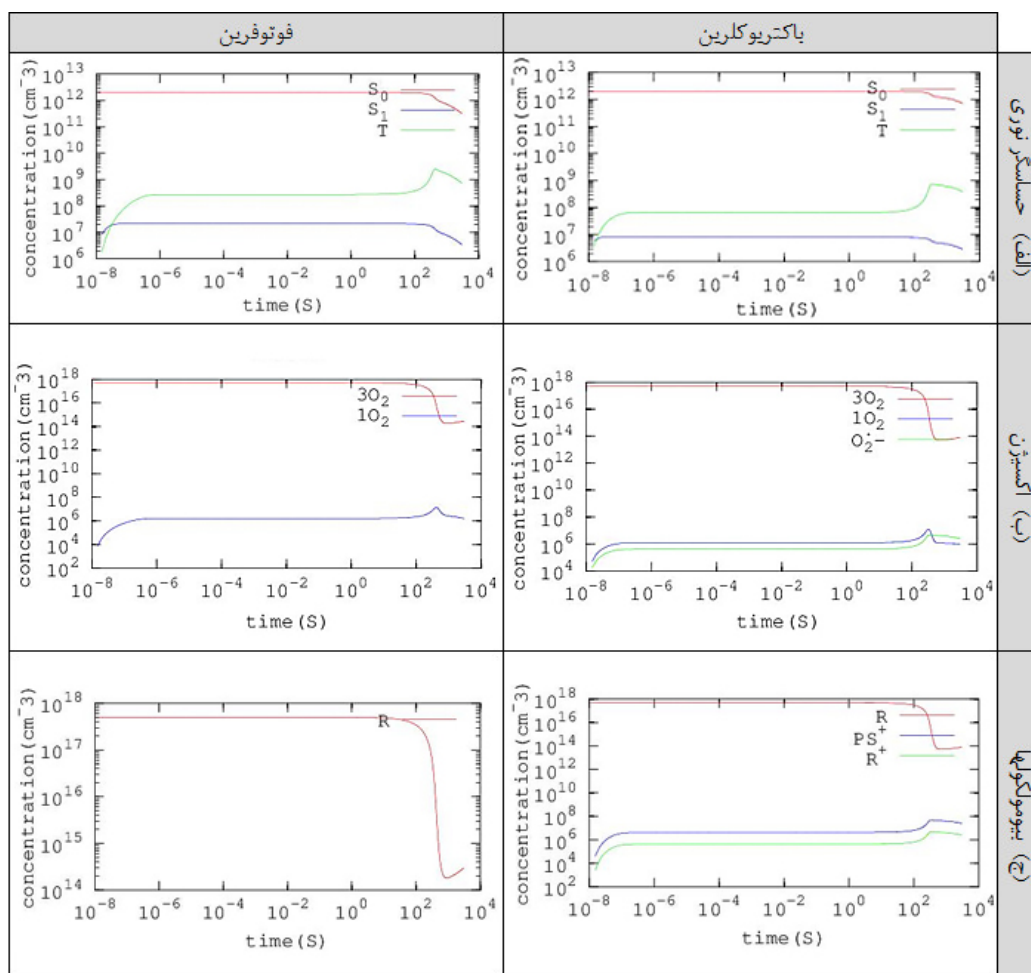
در معادلات فوق، ضرایب واکنش k ، نمایانگر سرعت هر واکنش در جهت مورد نظر می‌باشد. این مقادیر نشان‌دهنده سطح مقطع برخورد فرآیند مورد نظر در آن انرژی است. مقادیر انتخاب‌شده براساس نتایج تجربی موجود، مدل‌های نظری قبلی و یا ملاحظات فیزیکی انتخاب شده است. در جدول شماره ۲، مقدار این ضرایب به‌علاوه مقادیر سایر پارامترهای تعریف‌شده در معادلات برای دو حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین فهرست شده و در هر مورد به منابع مورد استفاده ارجاع داده شده است.

لازم به ذکر است که k_{11} حدود ۳، مقدار k_{22} در نظر گرفته شده است چون نزدیک به ۳۰ درصد مولکول‌هایی که در تراز سه‌گانه قرار گرفته‌اند انتقال بار انجام می‌دهند. برای k_{cx11} ، k_{10} و k_{cx12} نتایج آزمایشگاهی وجود نداشت که در ابتدا مقداری نزدیک به k_{cx2} قرار داده شد و پس از بهینه‌سازی پارامتری مدل، نهایتاً مقادیر درج‌شده در جدول شماره ۲ به‌دست آمد. برای مقادیر اولیه $[S_0]$ ، $[^3O_2]$ و $[R]$ به‌ترتیب $2 \times 10^{12} \text{ cm}^{-3}$ ، $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-3}$ و $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-3}$ و برای غلظت بیگانه‌خوارهای $[C]$ نیز مقدار ثابت $1 \times 10^3 \text{ cm}^{-3}$ منظور شد [۱۴].

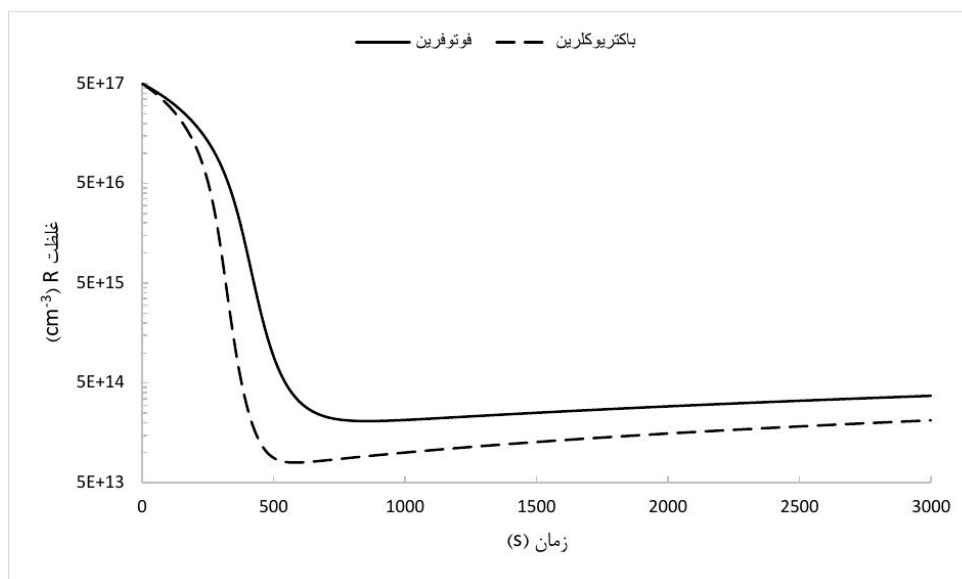
دستگاه معادلات دیفرانسیل فوق با استفاده از روش‌های عددی در نرم‌افزار اکتاو (GNU Octave) نسخه ۳،۸ پیاده‌سازی و حل گردید [۲۶ و ۲۷]. این نرم‌افزار با توجه به دقت و سرعت محاسباتی بالا و قابلیت حل معادلات دیفرانسیل با الگوریتم‌های مختلف به‌ویژه در مورد دستگاه‌های معادلات دیفرانسیل انعطاف‌ناپذیر که در آن‌ها

جدول ۲: تعریف و مقادیر پارامترهای مورد استفاده در مدل ریاضی

پارامتر	تعریف	فوتوفترین	باکتریوکلرین	مرجع
v	سرعت نور در بافت یا سلول $v = c/n = c/1.38$	$2.17 \times 10^{10} \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$		(۲۰)
ρ	چگالی فوتون	از $5 \times 10^4 \text{ cm}^{-3}$ تا $5 \times 10^{17} \text{ cm}^{-3}$		(۱۴)
σ_{psa}	سطح مقطع جذب ملکول های S_0	$5 \times 10^{-13} \text{ cm}^2$		(۲۱)
T_1	زمان واهلش از S_1 به S_0	10 ns	3.7 ns	(۲۲)
T_0	زمان واهلش از 1O_2 به 3O_2	300 ns		(۲۴ و ۲۳)
T_3	زمان واهلش از T به S_0	800 ns	260 ns	(۱۹)
η_{10}	بهره کوانتومی گذار از S_1 به S_0	0.2		(۱۴)
η_{13}	بهره کوانتومی گذار از S_1 به T	0.8		(۱۴)
η_{30}	بهره کوانتومی گذار از T به S_0	0.3		(۱۴)
η_0	بهره کوانتومی گذار از 1O_2 به 3O_2	0.3		(۱۴)
α_s	ضریب بازده انتقال انرژی از T به 3O_2	$1 \times 10^{-17} \text{ cm}^3$		(۲۵)
k_{pb}	ضریب فوتولیکیچینگ دومولکولی	$2 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$		(۱۴)
k_{sc}	ضریب بیگانه خواری دومولکولی	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$		(۱۴)
k_1	ضریب گذار S_0 به S_1 $k_1 = v\rho\sigma_{psa}$	1085 s^{-1}		(۱۴)
k_2	ضریب گذار S_1 به S_0 $k_2 = \eta_{10}/T_1$	$2 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$		(۱۴)
k_3	ضریب گذار S_1 به T $k_3 = \eta_{13}/T_1$	$8 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$		(۱۴)
k_4	ضریب گذار T به S_0 $k_4 = \eta_{30}/T_3$	$3.75 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$	$11.54 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$	(۱۴)
k_5	ضریب گذار 1O_2 به 3O_2 $k_5 = \eta_0/T_0$	$1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$		(۱۴)
k_{11}	ضریب تولید یون سوپراکساید	0	$1.3 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{22}	ضریب انتقال انرژی $k_{22} = \sigma_s/T_3$	$2 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$3.8 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	(۱۴)
k_{10}	ضریب تولید یون حساسگر نوری	0	$2 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx12}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط O_2^+	0	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{22}	ضریب انتقال انرژی $k_{22} = \sigma_s/T_3$	$2 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	$3.8 \times 10^{-11} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	(۱۴)
k_{10}	ضریب تولید یون حساسگر نوری	0	$2 \times 10^{-10} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx12}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط O_2^+	0	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx11}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط 3O_2	0	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$	مراجعه به متن
k_{cx2}	ضریب سمیت دومولکولی یا اکسایش توسط 1O_2	$2 \times 10^{-9} \text{ cm}^3 \cdot \text{s}^{-1}$		(۱۴)
P	آهنگ ورود و پخش اکسیژن مولکولی در محیط	$1 \times 10^{12} \text{ cm}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$		(۱۴)
U	آهنگ ترمیم سلولی	$9.95 \times 10^{11} \text{ cm}^{-3} \cdot \text{s}^{-1}$		(۱۴)



شکل ۱: تغییرات غلظت متغیرهای مدل برحسب زمان برای دو داروی حساسگر نوری فوتوفرین و باکتریوکلرین



شکل ۲: مقایسه وابستگی غلظت بیومولکول‌های واکنش‌دهنده با اکسیژن واکنشی و رادیکال‌های اکسیژن برحسب زمان به‌ازای دو حساسگر نوری باکتریوکلرین و فوتوفرین. مقادیر به‌ازای چگالی فوتونی $\rho = 1 \times 10^5 \text{ cm}^{-2}$ و غلظت اولیه حساسگر نوری در حالت پایه $[S_0]_i = 2 \times 10^{12} \text{ cm}^{-3}$ محاسبه شده است.

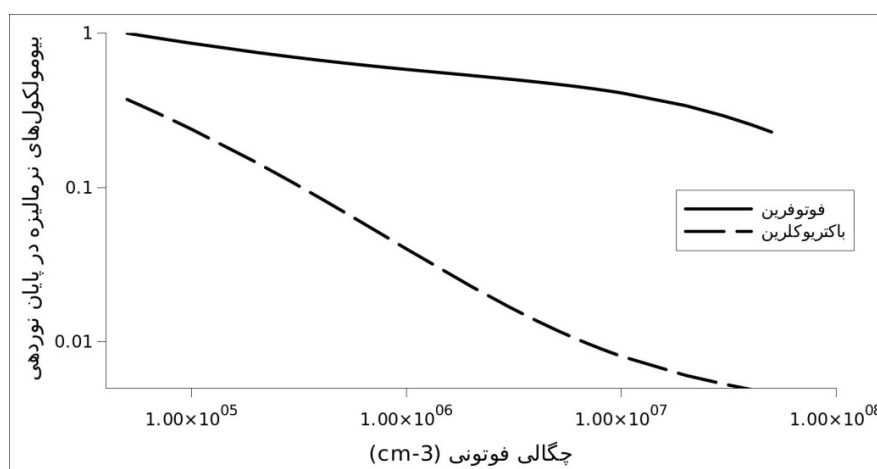
بیومولکول های واکنشی) نشان داده شده است. درواقع، این امر به تعیین دوز بهینه دارو کمک خواهد کرد. از غلظت پایین $5 \times 10^{11} \text{ cm}^{-3}$ شروع و غلظت به طور پیوسته تا ۱۰۰ برابر افزایش داده شد. در غلظت پایین حساسگرهای نوری درمورد فوتوفرین تغییری در غلظت بیومولکول ها به وجود نیامده و این بدین معناست که با این غلظت فرآیند فتودینامیک تراپی محقق نشده است. درحالی که برای باکتریوکلرین غلظت بیومولکول ها ۵۵ درصد کاهش را نشان می دهد و مؤید این واقعیت است که فرآیند فتودینامیک تراپی برای باکتریوکلرین در غلظت های پایین تر دارو محقق می شود. با افزایش غلظت باکتریوکلرین از 10^{12} cm^{-3} به 10^{13} cm^{-3} با کاهش بیش از ۹۰ درصد بیومولکول ها مواجه می شویم درحالی که برای فوتوفرین این افزایش غلظت حداکثر به کاهش ۴۰ درصد منجر می شود. با ادامه روند افزایش غلظت ها در مورد باکتریوکلرین در غلظت $2 \times 10^{13} \text{ cm}^{-3}$ به کمترین مقدار بیومولکول ها (۷ درصد) می رسیم و افزایش بیشتر غلظت موجب افزایش بیومولکول ها می شود (در برخی از حساسگرهای نوری دیگر نیز دیده شده است که افزایش غلظت دارو ابتدا باعث کاهش فعالیت حیاتی می شود اما اگر غلظت از یک مقدار مشخصی بیشتر شود مجدداً فعالیت های حیاتی افزایش می یابد [۲۹]). اما در مورد فوتوفرین افزایش غلظت از $5 \times 10^{11} \text{ cm}^{-3}$ تا $7 \times 10^{13} \text{ cm}^{-3}$ فقط باعث کاهش ۵۰ درصد بیومولکول ها می شود.

بحث و نتیجه گیری

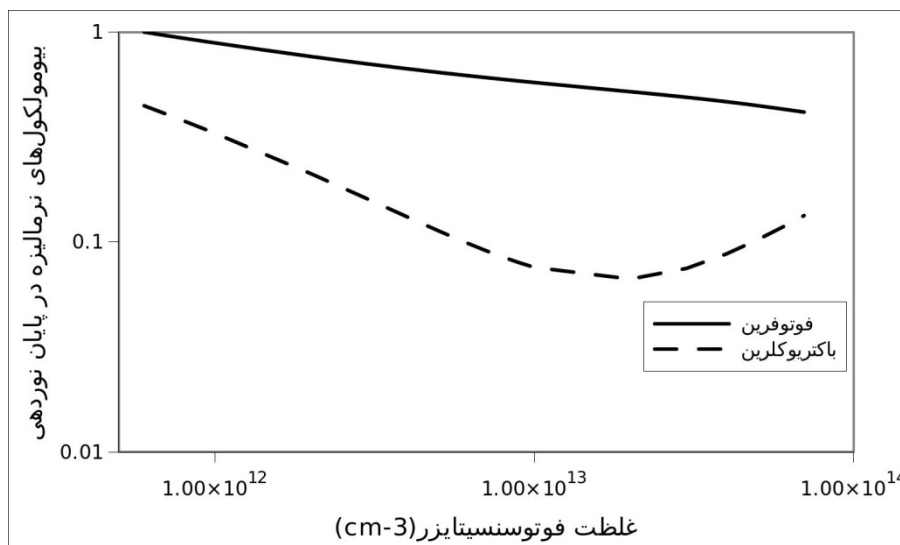
اگرچه در درمان های فتودینامیکی معمولاً فرآیندهای انتقال انرژی عامل تحریک اکسیژن های واکنشی قلمداد می شوند، اما ملاحظات نظری و نتایج تجربی نشان می دهد که در عملکرد فیزیکی داروهای حساسگر نوری، هم فرآیندهای انتقال بار (فرآیندهای نوع اول) و هم فرآیندهای انتقال انرژی

داده شده است که وقتی انرژی کل تابیده شده در واحد سطح یکسان باشد، در محدوده وسیعی از چگالی انرژی نورانی برای هر دو روش نتایج مشابهی به دست می آید (به نتایج مرجع [۲۸] برای پیش داروی ALA مراجعه شود). براین اساس در بررسی پارامتری انجام شده افزایش چگالی فوتونی با افزایش شدت نور فرودی و ثابت نگه داشتن زمان تابش اعمال شد. شکل ۳، این وابستگی پارامتری را برای هر دو حساسگر نوری نشان می دهد. در این شکل روند تغییرات غلظت نهایی بیومولکول ها با افزایش چگالی فوتونی نشان داده شده است. مقدار چگالی فوتونی از 1×10^5 فوتون بر سانتی مترمکعب شروع می گردد و تا بیش از ۱۰۰۰ برابر زیاد می شود. همان طور که در شکل دیده می شود، این افزایش چگالی فوتونی برای فوتوفرین منجر به کاهش ۷۵ درصدی بیومولکول ها در پایان مدت زمان نوردهی می شود، درحالی که برای باکتریوکلرین این افزایش چگالی فوتونی به کاهش ۹۷ درصدی بیومولکول ها منجر می شود. علت این امر را می توان این طور بیان کرد که افزایش چگالی فوتونی باعث افت سریع اکسیژن در محیط می شود و همان طور که در مقدمه مطرح شد در شرایط هایپوکسی یا کمبود اکسیژن فرآیندهای نوع اول مؤثرتر عمل می کند و به این ترتیب اثربخشی بیشتر باکتریوکلرین قابل توجیه می شود.

پارامتر دیگری که تغییرات آن به طور ضمنی بررسی شد جبران سلولی بود. در منحنی مربوط به باکتریوکلرین حساسیت بیشتری به فرآیندهای جبران سلولی وجود داشت و با کاهش پنج درصدی جبران سلولی تعداد بیومولکول های اکسید شده به سرعت افزایش می یافت و دیگر جبران سلولی بی اثر می شد درحالی که این تغییرات برای فوتوفرین به کندی انجام می گرفت و تأثیر جبران سلولی دیده می شد. در شکل ۴، نتایج حاصل از بررسی پارامتری تأثیر مقدار غلظت حساسگرهای نوری بر بهره درمان فتودینامیکی (با معیار غلظت



شکل ۳: تغییرات بیومولکول ها با افزایش چگالی فوتونی به ازای دو داروی فوتوفرین و باکتریوکلرین. مقادیر نهایی بیومولکول ها به صورت نرمالیزه نسبت به مقدار حداکثر نشان داده شده است.



شکل ۴: وابستگی بیومولکول‌ها به غلظت اولیه حساسگر نوری به‌ازای دو داروی فوتوفیرین و باکتریوکلرین. مقادیر نهایی بیومولکول‌ها به‌صورت نرمالیزه نسبت به مقدار حداکثر نشان داده شده است.

محققان در موارد کمابیش مشابه هم‌خوانی خوبی دارد ازجمله:

۱. نتایج به‌دست‌آمده در رابطه با غلظت اکسیژن، بیومولکول‌های واکنشی و یون‌های سوپراکساید با نتایج تجربی موجود [۱۹] در رابطه با حساسگر نوری باکتریوکلرین تطابق دارد.

۲. در رابطه با وابستگی به غلظت حساسگر نوری، نتایج به‌دست‌آمده با نتایج تجربی موجود [۶] برای حالت‌های مشابه تطابق دارد که نشان می‌دهد بهره‌ر فتودینامیک‌تراپی درمورد باکتریوکلرین درمقایسه با فوتوفیرین در غلظت‌های پایین‌تری حاصل می‌شود. همچنین کاهش بهره‌ر فتودینامیک‌تراپی در غلظت‌های بالا که در نتایج تجربی با سایر داروها [۲۸ و ۲۹] دیده شده است، درمورد حساسگرهای نوری مدل شده نیز دیده می‌شود.

در مدل حاضر تنها واکنش‌های احیاء به‌عنوان عامل اصلی فرآیندهای انتقال بار در نظر گرفته شده است. اما این مدل نظری را می‌توان با افزودن واکنش‌های فرعی‌تر اکسیداسیون تکمیل کرد (به مرجع ۳ مراجعه شود) که در حال انجام است. علاوه بر این به‌عنوان یک تصحیح فرعی می‌توان آهنگ تولید سایر رادیکال‌های آزاد ناشی از یون‌های سوپراکساید را نیز به‌طور جداگانه به مدل اضافه کرد.

درمجموع، اگرچه نوع سلول سرطانی یکی از پارامترهای مهم برای انتخاب نوع حساسگر نوری است، اما نتایج به‌دست‌آمده از مدل‌سازی که مؤید نتایج آزمایشگاهی موجود است، نشان می‌دهد حساسگرهای نوری که در آن‌ها فرآیندهای نوع اول و دوم در مشارکت با هم به نابودی سلول سرطانی می‌پردازند، در گستره خوبی از سلول‌ها نتیجه بهتری نسبت به حساسگرهای نوری که فقط از فرآیندهای نوع دوم استفاده می‌کنند، خواهند داشت.

(فرآیندهای نوع دوم) مؤثر هستند و نمی‌توان به‌راحتی از فرآیندهای نوع اول چشم‌پوشی کرد. براین اساس در این مقاله مدلی نظری ارائه شد که هر دو این فرآیندها را به‌طور هم‌زمان در نظر می‌گیرد. در هر داروی خاص، ممکن است یک یا هر دو این فرآیندها دخیل باشند. داروی فوتوفیرین به‌عنوان نمونه‌ای از داروهای با عملکرد مبتنی بر انتقال انرژی و داروی باکتریوکلرین به‌عنوان نمونه‌ای از داروهایی در نظر گرفته شد که در آن‌ها هر دو فرآیند به‌طور هم‌زمان رخ می‌دهد.

نتایج مدل‌سازی و بررسی پارامتری به‌دست‌آمده از حل مدل نشان می‌دهد که:

۱. بررسی دینامیک تغییر غلظت بیومولکول‌های واکنشی نشانگر اهمیت فرآیندهای نوع اول در بهره‌ر فتودینامیکی است.

۲. این فرآیندها هم بر غلظت اکسیژن در حالت سه‌گانه پایه $[^3O_2]$ و هم بر غلظت بیومولکول‌های واکنشی $[R]$ تأثیر می‌گذارند.

۳. وجود فرآیندهای نوع اول موجب کاهش اثر فرآیند جبران سلولی که کندکننده درمان فتودینامیکی است، می‌شود.

۴. به‌دلیل وجود فرآیندهای نوع اول، باکتریوکلرین در مقایسه با فوتوفیرین در غلظت‌های پایین‌تر و نیز چگالی فوتونی کمتر نتایج مشابهی را به‌دست می‌دهد.

۵. با استفاده از باکتریوکلرین و حساسگرهای نوری مشابه از نظر فرآیند انتقال بار می‌توان غلظت دارو و شدت نور را تا حد زیادی (یک یا دو مرتبه) کاهش داد و ضمن کسب نتیجه درمانی بهتر، عوارض جانبی را به حداقل رساند. نتایج به‌دست‌آمده از مدل مذکور با نتایج عملی به‌دست‌آمده توسط سایر

References:

1. Wainwright M. Photosensitisers in biomedicine [Internet]. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2009 [cited 2015 Jun 28]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10298086>
2. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part one—photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2004; 1(4): 279–93.
3. Josefsen LB, Boyle RW. Review Article Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers. *Hindawi Publ Corp Met-Based Drugs*. 2008; 2008: 24.
4. Wilson BC, Patterson MS. The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Phys Med Biol*. 2008; 53(9): R61–109.
5. Fukuzumi S, Ohkubo K, Zheng X, Chen Y, Pandey RK, Zhan R. Metal bacteriochlorins which act as dual singlet oxygen and superoxide generators. *J Phys Chem B*. 2008; 112(9): 2738–46.
6. Mroz P, Huang Y-Y, Szokalska A, Zhiyentayev T, Janjua S, Nifli A-P. Stable synthetic bacteriochlorins overcome the resistance of melanoma to photodynamic therapy. *FASEB J*. 2010; 24(9): 3160–70.
7. Ergaieg K, Chevanne M, Cillard J, Seux R. Involvement of both Type I and Type II mechanisms in Gram-positive and Gram-negative bacteria photosensitization by a meso-substituted cationic porphyrin. *Sol Energy*. 2008; 82(12): 1107–17.
8. Ding H, Yu H, Dong Y, Tian R, Huang G, Boothman DA. Photoactivation switch from type II to type I reactions by electron-rich micelles for improved photodynamic therapy of cancer cells under hypoxia. *J Control Release Off J Control Release Soc*. 2011; 156(3): 276–80.
9. Benachour H, Bastogne T, Toussaint M, Chemli Y, Seve A, Frochot C. Real-Time Monitoring of Photocytotoxicity in Nanoparticles-Based Photodynamic Therapy: A Model-Based Approach. *PLoS ONE* [Internet]. 2012 Nov 7 [cited 2014 Jan 27];7(11). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3492457/>
10. Gkigkitzis I, Feng Y, Yang C, Lu JQ, Hu X. Modeling of Oxygen Transport and Cell Killing in Type-II Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol* [Internet]. 2012 Apr 24 [cited 2012 May 28]; Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1751-1097.2012.01145.x/abstract>
11. Weston MA, Patterson MS. Simple photodynamic therapy dose models fail to predict the survival of MLL cells after HPPH-PDT in vitro. *Photochem Photobiol*. 2009; 85(3): 750–9.
12. Weston MA, Patterson MS. Calculation of singlet oxygen dose using explicit and implicit dose metrics during benzoporphyrin derivative monoacid ring A (BPD-MA)-PDT in vitro and correlation with MLL cell survival. *Photochem Photobiol*. 2011; 87(5): 1129–37.
13. Stefanaki IM, Georgiou S, Themelis GC, Vazgiouraki EM, Tosca AD. In vivo fluorescence kinetics and photodynamic therapy in condylomata acuminata. *Br J Dermatol*. 2003; 149(5): 972–6.
14. Hu X-H, Feng Y, Lu JQ, Allison RR, Cuenca RE, Downie GH. Modeling of a Type II Photofrin-mediated Photodynamic Therapy Process in a Heterogeneous Tissue Phantom. *Photochem Photobiol*. 2005; 81(6): 1460.
15. Dysart JS, Patterson MS. Characterization of Photofrin photobleaching for singlet oxygen dose estimation during photodynamic therapy of MLL cells in vitro. *Phys Med Biol*. 2005; 50(11): 2597–616.
16. Gubarev SA, Makhaneek AA, Shul'man ZP. Model of photodynamic therapy of skin tumors. *J Eng Phys Thermophys*. 2007; 80(1): 81–8.
17. Kuznetsova NA, Pykhtina EV, Ulanova LA, Kaliya OL. Type-I and type-II photoprocesses in the system photosense–ascorbic acid. *J Photochem*

Photobiol Chem. 2004; 167(1): 37–47.

18.Sharma SK, Chiang LY, Hamblin MR. Photodynamic therapy with fullerenes in vivo: reality or a dream? *Nanomed*. 2011; 6(10): 1813–25.

19.Silva EFF, Serpa C, Dąbrowski JM, Monteiro CJP, Formosinho SJ, Stochel G. Mechanisms of Singlet-Oxygen and Superoxide-Ion Generation by Porphyrins and Bacteriochlorins and their Implications in Photodynamic Therapy. *Chem – Eur J*. 2010; 16(30): 9273–86.

20.Ding H, Lu JQ, Jacobs KM, Hu X-H. Determination of refractive indices of porcine skin tissues and intralipid at eight wavelengths between 325 and 1557 nm. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2005; 22(6): 1151–7.

21.Ma X, Lu JQ, Ding H, Hu X-H. Bulk optical parameters of porcine skin dermis at eight wavelengths from 325 to 1557 nm. *Opt Lett*. 2005; 30(4): 412–4.

22.Kress M, Meier T, Steiner R, Dolp F, Erdmann R, Ortmann U. Time-resolved microspectrofluorometry and fluorescence lifetime imaging of photosensitizers using picosecond pulsed diode lasers in laser scanning microscopes. *J Biomed Opt*. 2003; 8(1): 26–32.

23.Moan J, Berg K. The photodegradation of porphyrins in cells can be used to estimate the lifetime of singlet oxygen. *Photochem Photobiol*. 1991; 53(4): 549–53.

24.Niedre M, Patterson MS, Wilson BC. Direct near-infrared luminescence detection of singlet oxygen generated by photodynamic therapy in cells in vitro and tissues in vivo. *Photochem Photobiol*. 2002; 75(4): 382–91.

25.Thomas H, Foster, Richards S, Murant, Robert G, Bryant, Robert S, Knox SLG, Hilf R. Oxygen Consumption and Diffusion Effects in Photodynamic Therapy. *Radiat Res*. 1991; 126-3: 296–303.

26.GNU Octave [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia. 2015 [cited 2015 Sep 8]. Available from: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=GNU_

Octave&oldid=679366821

27.GNU Octave [Internet]. [cited 2015 Sep 8]. Available from: <https://gnu.org/software/octave/>

28.M. JalalKamali, S.N. Nematollahi Mahani, M. Shojaei, A. Shamsoddini, N. Arabpour. Dependence of photodynamic therapy of basal cell carcinomas on light parameters: an in vitro study. 19th Iranian conference on optics and photonics (ICOP), Zahedan, 2013.

29.Cosserat-Gerardin I, Bezdetnaya L, Notter D, Vigneron C, Guillemain F. Biosynthesis and photodynamic efficacy of protoporphyrin IX (PpIX) generated by 5-aminolevulinic acid (ALA) or its hexylester (hALA) in rat bladder carcinoma cells. *J Photochem Photobiol B*. 2000; 59(1-3): 72–9.