لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۸، دورهٔ ۱۶، شمارهٔ ۲، صفحات: ۲۶–۱۸.

مقاله يژوهشي

تأثير نرخ فلوئنس نور ليزر بر فتوديناميك تراپي

خلاصه

مقدمه: امروزه درمان فتودینامیک یکی از امیدوارکنندهترین روشهای غیرتهاجمی درمان سرطان است. برهمکنش نور لیزر بامادهٔ حساس به نور و تولید اکسیژن منفرد درواقع، اساس فرآیند درمان با این روش است. شبیه سازی و بررسی قبل از انجام کارهای کلینیکی باعث موفقیت بیشتر فرآیند درمان می شود و بنابراین الزامی است. در این مقاله درمان سرطان با روش فتودینامیک شبیه سازی شـده و سـپس تأثیر فلوئنس نور لیزر برروی درمان مورد بررسـی قرار می گیرد.

روش بررسی: برای شبیه سازی مدل استوانه ای Krogh برای مویر گ و بافت سرطانی انتخاب شده است. در این مدل فرض می شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویر گی که در آن قرار گرفته است، تأمین می شود. مویر گ و بافت تومور به ترتیب به صورت استوانه هایی با شعاع ۱۰ و ۶۵ میکرون درنظر گرفته شده است و ارتفاع مویر گ و بافت تومور ۲۲۰ میکرون می باشد. در محاسبات تأثیر جذب و پراکندگی نور لیزر در ناحیهٔ درمان لحاظ شده است و سپس معادلات نرخ فتوفرین، اکسیژن حالت پایه و منفرد با روش المان محدود حل شده است و توزیع فضایی و تحول زمانی این کمیت ها به ازای نرخ فلوئنس مختلف مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

یافته ها: بررسی توزیع فضایی نشان میدهد که تغییرات نرخ فلوئنس نور لیزر در ناحیهٔ درمان اندک است و سطوح دارای غلظت یکسان اکسیژن حالت پایه و فوتوفرین تقریباً متقارن و پوسته های استوانه ای شکل هستند. نتایج بیانگر این مطلب است که افزایش نرخ فلوئنس لیزر باعث افزایش قدر مطلق شیب نمودارهای غلظت اکسیژن حالت پایه، اکسیژن منفرد و فتوفرین بر حسب زمان می شود. بررسی کمیت ها در یک زمان درمان معین نیز نشان می دهد که افزایش نرخ فلوئنس لیزر منجر به کاهش هرچه بیشتر غلظت اکسیژن حالت پایه و فتوفرین می می می در حالی که غلظت اکسیژن منفرد با نرخ فلوئنس رابطهٔ مستقیم دارد. در نهایت مشخص شد که غلظت فتوفرین در بازهٔ مورد بررسی از MM ۱ کمتر نمی شود و زمان آستانهٔ مرگ سلولی برای نقطهٔ (۲۰۱۱ یا ۲۰۸، ۶۰۰ هاری در ۲۰۳ ثانیه می باشد.

واژههای کلیدی: درمان سرطان، فتودینامیکتراپی، غلظت اکسیژن منفرد، مادهٔ حساس به نور، روش المان محدود (FEM) مریم علیان نژادی ^۱ صدرا امینی ^۲ مهرنوش تقیزاده ^۳ مونا حیدری ^۲

 ۱. استادیار گروه اپتیک و لیزر، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

 ۲. کارشناس فیزیک، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

 دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

نویسندهٔ مسئول: مریم علیان نژادی، تلفن: ۲۳۳۱۵۳۳۲۹۰ پست الکترونیک: m_aliannezhadi@semnan.ac.ir

مقدمه

شیوع گسترده سیرطان منجر به پیشینهاد روشهای مختلف درمان غیر تهاجمی سرطان مثل درمان با روش فتوترمال [۱و۲]، روش درمان فتودینامیک[۳] و درمان با منابع متعدد از جملیه امواج فراصوت قوی متمر کزشده[۴]، امواج مایکروویو[۵] و امواج رادیویی[۶] شده است. در روش درمان فتودینامیک PDT نیازی به وارد کردن الکترود وجود ندارد و امکان درمان موضعی و کنترلشده با این روش وجود دارد. درواقع، درمان فتوديناميكي روش غيرتهاجمي وجديدي است كه داراي مزايايي از جمله سرعت، امکان هدف گیری دقیق، عدم نیاز به جراحی، دوران نقاهت کوتاهتر و غیره می باشد. در این روش کمترین تهاجم ممکن به بدن بیمار اتفاق میافتد و علاوه براین عوارض روشهای شیمیدرمانی را نیز ندارد. اساس روشPDT تابش نوری با طول موج مشخص به مادهٔ حساس به نور PS و توليد اکسيژن منفرد و بنابراين از بين رفتن سلولهاي سرطاني است. درواقع، در این روش درمانی از مواد حساس به نور برای افزایش قابلیت انتخاب دقيق ناحية درمان و افزايش بازده توليد اكسيژن منفرد استفاده می شود. از جمله بزرگترین مزیت های این روش می توان به انتخابی بودن آن اشاره کرد. این شیوهٔ درمان این امکان را برای تیم درمان فراهم می کند که فقط بخش محدودی از بدن بیمار را که سلول های سرطانی در آن قرار دارند، مورد حمله قرار دهند و عوارض درمان را به حداقل برسانند. در هر حال طول عمر اکسیژن منفرد از مرتبهٔ نانوثانیه است که منجر به ایجاد چالشهایی برای بررسی رفتار اکسیژن منفرد و آشکارسازی آن میشود. البته امروزه این مشکل با پیشرفتهایی که در عرصهٔ علم ابررسانایی و ظهور آشکارسازهای نانوسیم تکفوتون تا حدودی برطرف شده است و می توان رفتار اکسیژن منفرد را مورد بررسی و تحلیل قرار داد [۷].

عواملی مثل نوع و غلظت مادهٔ حساس به نور، نرخ فلوئنس نور فرودی و میزان اکسیژن موجود در بافت سرطانی بر موفقیت درمان بسیار تأثیر گذار می باشند. تاکنون مواد مختلف از جمله رنگ های فلئورسنت BODIPY به عنوان مادهٔ حساس به نور پیشنهاد و مورد بررسی قرار گرفته اند. نتایج

تحقیقات نشان داد که این رنگها می توانند طوری انتخاب شوند که دارای جذب در ناحیهٔ مرئی و مادون قرمز نزدیک NIR باشند و بهعنوان مادهٔ حساس به نور مناسب با بازده قابل توجه برای تولید اکسیژن منفرد به کار روند [۸]. تحقیق برروی مواد مختلف برای دستیابی به بهترین مادهٔ حساس بهنور یکی از موضوعات روز برای درمان با روش فتودینامیک است. علاوهبراین انتقال دقیق مادهٔ حساس به نور به محل تومور یکی دیگر از چالشها است که امروزه با استفاده از نانویوستههای فلزی امکان یذیر شده است. این نانوپوستهها با بدن سازگاری خوبی دارند و برای درمان سرطان با روشهای فتودینامیک و فتوترمال بسیار مناسب هستند [۹]. علاوهبراین طولموج لازم براي فعالسازي مادة حساس بهنور بسيار مهم است. اخيراً استفاده از ژل نانو کامپوزیتی به همراه مادهٔ حساس بهنور برای انتقال طول موج فعال سازی PS از ناحیه مرئی به ناحیه مادون قرمز گزارش شده است و نتایج مناسب به دست آمده است[۱۰]. همچنین درمان موفق با ترکیب دو روش فوتودینامیک و فتوتر مال (PDT / PTT) به عنوان دو روش غیرتهاجمی درمان سرطان گزارش شده است. درمان با استفاده از روش PDT به تنهایی و یا روش ترکیبی PDT / PTT به لیزر قوی نیاز دارد و طولانی شدن فرآیند درمان، پیچیدگی فرآیند درمان و سوختگی موضعی پوست را بههمراه دارد. تحقیقات اخیر نشان داده است که اضافه کردن نانومواد (AuNRs/MoS₂) باعث بهبود نتایج حتی با تابش لیزرهای ضعيف ناحيهٔ مادون قرمز نزديک با شـدت پايين V/۲ W/cm² می شود و زمان درمان نیز به طور قابل توجهی کاهش و به ۵ دقیقه می سد [۱۱].

سازگاری با بدن و نیز میزان تولید اکسیژن منفرد از عوامل مهمی است که در انتخاب مادهٔ حساس به نور مورد توجه قرار می گیرد. فتوفرین سدیم از جمله مواد حساس به نور مناسبی است که در این مقاله برای درمان تومورهای سرطانی با روش PDT مورد استفاده قرار می گیرد. مولکول فتوفرین ترکیبی از اولیگومرهایی است که متشکل از پیوندهای استر و اتر هستند.

نمایی از مولکول فتوفرین در شــکل ۱ نشـان داده شده است. در این نوشتار مادهٔ حساس بهنوری که به کار رفته است، فتوفرین سدیم می باشد.



در این مقاله فرآیند درمان با روش فتودینامیک مورد بررسی قرار می گیرد. برای این منظور مدل استوانه ای Krogh با درنظر گرفتن مویرگ و بافت سرطانی انتخاب شده است. همچنین برای اولین بار نور لیزر در راستای عمود بر رگ و بافت درنظر گرفته شده است و معادلات انتشار نور، معادلات نرخ اکسیژن حالت پایه، اکسیژن منفرد و مادهٔ حساس بهنور یا به عبارتی فتوفرین سدیم با روش المان محدود ^۱ FEM حل شده است و تأثیر نرخ فلوئنس نور لیزر بر فرآیند درمان مورد بررسی قرار گرفته است. سپس نتایج، مورد بحث و بررسی قرار گرفته و زمان مناسب برای تکمیل فرآیند درمان ارائه شده است.

روش بررسی

فرآيند PDT با تابش نور به مادهٔ حساس بهنور PS آغاز می شود. نور با نرخ جذب k_0 توسط مادهٔ حساس به نور جذب می شود و PS در حالت برانگیخته قرار می گیرد. در این شرایط دو پدیده احتمال وقوع می یابند. اول اینکے PS با واهلش سے یع در یک حالت برانگیختے یا پین تر قرار بگیرد و سپس با تابش نور به حالت پایه بر گردد. در این شرایط نور ایجادشده دارای فرکانس کمتری نسبت به نور لیزر تابانده شده است و تابش ایجادشده را تابش فلورسانس مینامند. این پدیده با احتمال k₃ در نمودار جابلونسکی شکل ۲ نشان داده شده است. پدیدهٔ دومی که امکان وقوع دارد مربوط به گذار درون سیستمی (ISC) مادهٔ حساس به نور است. این حالت که در بستر حالتهای الکترونی سیستمهای مولکولی روی میدهد، منجر به قرار گرفتن PS در حالتهای سه گانه با احتمال k5 می شود. سیس PS می تواند انرژی خود را با احتمال k4 با تابش فسفرسانس از دست بدهد و یا اینکه این انرژی را با احتمال 2 به مولکولهای اکسیژن موجود بدهد و اکسیژن منفرد را که اکسیژن مخرب است و میل واکنشی بسیار زیادی دارد، تولید کند. این اکسیژن منفرد می تواند با احتمال k7 با بافتهای سرطانی بر همکنش کند و باعث نابودی آنها شود یا اینکه با احتمال k_6 تابش فسفرسانس کند و مجدداً به حالت يايهٔ اکسيژن باز گردد.

از جمله فرآیندهایی که به وقوع پیوستن آن سبب کاهش بازدهی PDT می شود، می توان به فرآیند فتوبلیچینگ^۳ اشاره کرد. درطی این فرآیند اکسیژن منفرد تولیدشده با مولکولهای مادهٔ حساس به نوری PS که در حالت پایه قرار دارند، واکنش می دهد. این فرآیند با احتمال k₁ در شکل نشان داده شده است. این پدیده با کاهش میزان PS ای که درحالت پایه قرار دارد و نیز کاهش میزان اکسیژن منفرد همراه است و باعث اختلال در فرآیند درمان می شود، بنابراین برای افزایش بازدهی PDT باید با پدیدهٔ فتوبلیچینگ مقابله کرد و شرایطی ایجاد نمود که

- 1. Finite element method analysis
- 2. Intersystem crossing
- 3. photobleaching

احتمال این فرآیند کاهش یابد. تمام این پدیدههای مهم و تأثیر گذار در فرآیند PDT در شکل ۲ جمع،ندی و نشان داده شده است[۱۲].

بنابرایــن فرآیندهای مؤثر در درمان بــا روش فتودینامیکی را میتوان بهصورت زیر جمعبندی و ارائه کرد.

- $[S_0] \xrightarrow{K_1} [S_1] \qquad (1)$
- $[S_0] + [O_2^1] \xrightarrow{K_1} [SO_2] \qquad (7)$
- $[T] + [O_2^3] \xrightarrow{S_\Delta K_2} [S_0] + [O_2^1] \qquad (\forall$
- $[T] + [O_2^3] \xrightarrow{(1-S_{\Delta})K_2} [S_0] + [O_2^3] \qquad (4)$
 - $[T] \xrightarrow{K_4} [S_0] \qquad (a)$
 - $[S_1] \xrightarrow{K_5} [T] \qquad (9)$
 - $[O_2^1] \xrightarrow{K_6} [O_2^3]$ (Y
 - $[A] + [O_2^1] \xrightarrow{K_7} [AO_2] \qquad (A$

که در اینجا $[S_0]$ ، $[S_1]$ و [T] به ترتیب غلظت مادهٔ حساس بهنور در حالت پایه، برانگیخته و حالت سهگانه است. S_{Δ} کسری از $[O_2^1]$ است که از برهمکنش [T] و $[S_0^2]$ ایجاد شده است. همچنین نرخ هر فرآیند و غلظت اولیه و نهایی هر عامل به ترتیب برروی فلش ها و سمت چپ و راست روابط نوشته شده است.

معادلات حاکم بر فرآیند درمان

برای شبیهسازی و درک مناسب فرآیند درمان با روش PDT باید معادلات نرخ مربوط به پدیدههای فوق ارائه و به حل آنها پرداخت. معادلات نرخ مربوط به غلظت اکسیژن حالت پایه [O2³]، مادهٔ حساس بهنور [S0] و اکسیژن فعال یا منفرد rac_O2¹] در واحد حجم عبارتانداز:



شکل۲: نمودار جابلونسکی بیانگر کلیهٔ فرآیندهای مؤثر در PDT [۱۲].

(٩

$$\frac{d[O_2^3]}{dt} + (\xi \frac{\phi[S_0]}{[O_2^3] + \beta})[O_2^3] - g(1 - \frac{[O_2^3]}{[O_2^3](t=0)}) = 0$$

$$\frac{dS_0}{dt} + (\xi \sigma \frac{\phi([S_0] + \delta)[O_2^3]}{[O_2^3] + \beta})[S_0] = 0 \qquad (N \cdot$$

$$\frac{d[O_2^1]_{nx}}{dt} - f\left(\xi \frac{\phi[S_0][O_2^3]}{[O_2^3] + \beta}\right) = 0 \qquad (1)$$

که در اینجا $\delta \in g$ به ترتیب ضریب تصحیح غلظت پایین و حداکثر میزان اکسیژن تأمین شده توسط مویرگ می با شند. f کسری از اکسیژن منفرد است که با سلول هدف بر همکنش می کند و در این مقاله برابر با ۱ درنظر گرفته شده است [۱۳]. ک، σ و β نیز به صورت زیر تعریف می شوند:

$$\xi = S_{\Delta} \left(\frac{K_{5}}{K_{5} + K_{3}}\right) \frac{\varepsilon}{h\nu} \frac{\frac{K_{7}[A]}{K_{6}}}{\frac{K_{7}[A]}{K_{6}} + 1} \qquad (17)$$

$$\sigma = \frac{K_1}{K_7[A]} \qquad (1)^{\circ}$$

$$\beta = \frac{K_4}{K_2} \qquad (1)^{\epsilon}$$

همچنین ϕ در روابط (۹) تا (۱۱) بیانگر نرخ فلوئنس نور لیزر ورودی به بافت می باشد. توزیع فضایی این نرخ فلوئنس در بافت با رابطهٔ زیر بیان می شود:

$$\mu_a \phi - \nabla . (\frac{1}{3\mu'_s} \nabla \phi) = S \qquad (1\Delta)$$

که در اینجا ${}_{S}'\mu$ و ${}_{H}\mu$ به ترتیب ضریب پخش و جـذب نور در بافت میباشـند. S نیز کمیتی است که به منبع نور وابسته است. همان طور که مشـاهده می کنید معادلات (۹) تا (۱۱) به یکدیگر کوپلشـدهاند و باید بهصورت همزمان و خودسـازگار حل شـوند. البته لازم به ذکر است که معادلهٔ (۱۵) که مربوط به توزیع نرخ فلوئنس نور ورودی به بافت است را میتوان به تنهایی حل کرد و نتایج آن را در حل خودسـازگار این معالات کوپلشده به کار برد.

شرایط اولیه و مرزی

برای شبیهسازی و حل عددی باید شرایط اولیه و مرزی اعمال شوند. در مورد مرز رگ و تومور و مرز تومور و بافت از شرط پیوستگی Ø، [S_]،

[${
m O}_2{}^3$] و [${
m O}_2{}^1$] استفاده میشود. این شرایط عبارتانداز:

$$abla \phi = 0$$
 – ۱۷-۱۷

$$\nabla[S_0] = 0$$
 (-1)

$$\nabla[O_2^3] = 0 \qquad (z^{-1})$$

$$\nabla[O_2^1] = 0 \qquad \text{(3-1)}$$

مقادیر اولیهٔ غلظت اکسیژن حالت پایه $[O_2^3]$ ، مادهٔ حساس به نور $[S_0]$ و اکسیژن فعال یا منفرد $[O_{21}]_{rx}$ در واحد حجم در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول۱: مقادیر اولیهٔ غلظت اکسیژن حالت پایه $[{\rm O_2}^3]$ ، مادهٔ حساس به نور $[{\rm S}_0]$ و اکسیژن فعال یا منفرد $[{\rm O}_{21}]_{
m rc}$

مقادير اوليه	كميت
۷μM	$[S_0]$
л۳ μМ	$[O_2^3]$
·μM	$[O_2^1]_{rx}$

شبيەسازى

برای شبیهسازی در ابتدا معادلهٔ (۱۵) برای نرخ فلوئنس نور با استفاده از روش المان محدود (FEM) حل شده است و نتایج آن در حل معادلات کوپلشده (۹) تا (۱۱) مورد استفاده قرار گرفته است. حل خودسازگار معادلات (۹) تا (۱۱) نیز با روش المان محدود (FEM) انجام شده است.

برای این منظور بافت تومور بهصورت استوانهای با شعاع μm ۶۵ و ارتفاع μm ۲۲۰ درنظر گرفته شده است. مویرگ نیز بهصورت استوانهای همراستا با بافت تومور و با شعاع ۱۰µμ به شکلی انتخاب شده است که محور آن برروی خط تقارن بافت قرار داشته باشد. ساختار با توجه به مدل استوانهای Krogh انتخاب شده است [۱۴]. در این مدل فرض می شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویرگی که در آن قرار گرفته است، تأمین می شود. نمایی از ساختار مویرگ و تومور در شکل ۲-الف نشان داده شده است. مش بندی مثلثی برای شبیه سازی به گونهای انتخاب شده است که ریزترین مش بدای شبیه سازی به گونه ای انتخاب شده است که ریزترین مش بندی در ناحیهٔ رگ و مرز رگ و بافت قرار داشته باشد و مش بندی با دور شدن از این نواحی بزرگ تر شود. نمایی از مش بندی در شکل ۳–ب نشان داده شده است.

در شبیهسازی برای اولین بار شرایطی لحاظ شده است که نور عمود بر راستای محور بافت و رگ تابانده شود. مقادیر کمیتهای استفادهشده در شبیهسازی در جدول ۲ گردآوری و ارائه شده است.



شکل۳: نمایی از الف) رگ و بافت تومور استفاده شده در شبیه سازی و ب) مش بندی ساختار

مقدار	پارامتر
$r/v \cdot \times 1 \cdot r$ (cm ² mW ⁻¹ S ⁻¹)	Ę
V/	σ
۳۳ (μΜ)	8
۱۱/۹۰ (μΜ)	β
·/Υ (μM/s) ^۳	g
\/•٣±•/۴۶ (cm ⁻¹) ²	μ_a
۱۳/۴۶±۲/۴۳ (cm ⁻¹) ²	μ,

جدول ۲: مقادیر ثابت های فتوشیمیایی، بیولوژیکی و اپتیکی استفاده شده در شبیه سازی [۷]

نتايج شبيهسازى

توزیع نور لیزر عامل مهمی در فعالسازی PS و بنابراین فرآیند درمان با PDT است. در این شبیه سازی نور لیزر در راستای عمود بر محور رگ و PDT است. در این شبیه سازی نور لیزر در راستای عمود بر محور رگ و بافت تابانده شده است. در شکل ۴-الف و ۴-ب به ترتیب نمودار توزیع نرخ فلوئنس نور لیزری با در شکل ۴-الف و ۴-ب mW/cm² و ۲۰۰ mW/cm²

داده شده است. نتایج نشان میدهد که اگرچه کاهش نرخ فلوئنس با انتشار نور در ساختار وجود دارد، اما میزان این کاهش بسیار ناچیز است. مثلاً کمترین مقدار نرخ فلوئنس در مورد حالت ۱۰۰ mW/cm² به ۹۹/۸۵ mW/cm² میرسد. بهمنظور محاسبات دقیق تر این توزیع نرخ فلوئنس نور لیزر در ادامه شبیه سازی فر آیند درمان لحاظ وبه کار گرفته شده اند.

برهمکنش های بین نور لیز و مادهٔ حساس به نور PS و نیز برهمکنش های منجر به تولید اکسیژن منفرد و اکسیژن حالت پایه و همین طور سایر فرآیندهای شکل ۲ برروی غلطت PS تأثیر دارد. در شکل ۵ برای بررسی تأثیر نرخ فلوئنس نور فرودی برروی توزیع SS در ناحیهٔ تومور نمودار توزیع فتوفرین سدیم به ازای چهار نرخ فلوئنس ۹۵ - ۵۰، ۱۵۰، ۱۵۰۰ و در زمان ۶ دقیقه نشان داده شده است. نتایج نشان می دهد که بیشترین غلظت SS در مرز تومور با سایر بافتها و کمترین مقدار آن در مرکز





شــــکل۴: توزیع نرخ فلوئنس نور لیزری با الـــف) φ=۵۰ mW/cm² و ب) mW/cm² و ب) φ=۵۰ mW/cm² . به نور لیزر در راستای عمود بر محور رگ و بافت تابانده شده است

وجود دارد. همچنین مقایسهٔ نتایج ۵-الف تا ۵-د نشان میدهد که اگرچه افزایش نرخ فلوئنس باعث کاهش PS در نواحی مختلف میشود، اما میزان این تغییرات خیلی زیاد نیست. البته این بررسی در زمان ۶ دقیقه انجام شهده است و برای اظهار نظر کلی باید مقایسه در طی زمان انجام شود.

در شــکل ۶-الف و ۶-ب بهترتیب توزیع اکســیژن حالت پایه در ناحیهٔ درمـان در زمـان ۶ دقیقه و بــه ازای نرخ فلوئنــس ۵۰ mW/cm² و ۲۰۰ mW/cm² نشـان داده شده است. همان طور که مشاهده می کنید، بیشترین میزان اکسیژن حالت پایه در اطراف رگ و در مرز خارجی تومور وجود دارد. همچنین با توجه به نتایج بیشـینهٔ مقادیر اکسیژن حالت پایه در مورد حالت ۲۰۰ mW/cm² اندکی کمتر از ۵۰ mW/cm² است. اما به هرحال برای بررسی دقیق بهتر است که تحول زمانی اکسیژن حالت پایه به ازای نرخ فلوئنسهای متفاوت مورد بررسی قرار بگیرد، بنابراین در ادامه تحول زمانی کمیتهای مؤثر در فرآیند درمان را مورد بررسی قرار خواهیم داد.



همچنین نتایج شـکل ۸ بیانگر کاهـش غلظت فتوفرین در طی فرآیند درمان اسـت. البته لازم به ذکر است که مقدار این کمیت در طی درمان



شکل۵: توزیع مادهٔ حساس به نور در ناحیهٔ درمان با تابش لیزری با نرخ فلوئنس الف) $\phi=10\cdot mW/cm^2$ ، ب) $\phi=10\cdot mW/cm^2$ ، ج) $\phi=10\cdot mW/cm^2$ و $\phi=10\cdot mW/cm^2$ در زمان ۶ دقیقه



شکل۶: توزیع اکسیژن حالت پایه در ناحیهٔ درمان با تابش لیزری با نرخ فلوئنس الف) 6=40 mW/cm² و ب) ψ=۲۰۰ mW/cm² در زمان ۶ دقیقه

هرگز به مقدار کمتر از MM ۱ نرسیده است که نشانگر عدم مصرف جدی مادهٔ حساس به نور و بنابراین عدم نیاز به تزریق مداوم آن است. علاوه براین بررسیی نتایج نشان میدهد که شیب مصرف PS با افزایش نرخ فلوئنس نور افزایش یافته است، به طوری که غلظت فتوفرین سدیم در هر زمان برای نرخهای فلوئنس ۲۰۰ mW/cm² و ۵۰ mW/cm⁴ به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار می باشد.

همانطور که بیان شد، تولید اکسیژن منفرد با میل واکنشی بسیار قوی باعث از بین رفتن سلولهای سرطانی می شود. نتایج شکل ۸ به وضوح بيانگر افزايش غلظت اكسيژن منفرد در طي فرآيند درمان است. نكتهٔ حائز اهمیت افزایش میزان اکسیژن منفرد با افزایش نرخ فلوئنس نور فرودی است. بهطوری که بهعنوان مثال غلظت اکسیژن منفرد در زمان ۱۵۰۰ ثانیه به ازای شارهای نور فرودی لیزر ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ MW/cm² و ۵۰ بهترتیب Mm ۱/۶۵ Mm، ۱/۲۴، ۱/۲۲ و ۰/۴۱ می باشد. همچنین نتایج PDT با مادهٔ حساس به نور فتوفرین در داخل بدن موش های مختلف نشان داد که وقتی غلظت اکسیژن منفرد بهطور متوسط به Mm ۰/۵۶ می سد، تعداد سلول های زنده به ۱/e مقدار ماکزیمم آن ها رسیده است و بنابراین Mm ۰/۵۶ معیار مرگ سلول برای نواحی تومور و بافت سالم است[17]. با توجه به به فرض فوق، زمان آستانهٔ مرگ سلولی برای نقطهٔ موردنظر به ازای چهار نرخ فلوئنس ۱۰۰، ۱۵۰ ، ۲۰۰ سال ۵۰ و ۵۰ بهترتیب ۶۸۰،۵۰۹، ۱۰۱۸ و ۲۰۳۳ ثانیه است. همان طور که مشاهده می کنید، این زمان به شدت به نرخ فلوئنس نور لیزر فرودی بستگی دارد و با افزايــش نرخ فلوئنس بهمقدار قابل توجهي كاهــش مي يابد. بنابراين برای تکمیل درمان باید به دقت نرخ فلوئنس نور لیزر و نیز زمان درمان را انتخاب کرد تا نتیجهٔ مناسب حاصل شود.

نتيجهگيرى

امروزه، روشهای غیرتهاجمی درمان سرطان مورد توجه خاص قرار گرفتهاند، بنابراین در این مقاله درمان سرطان با روش غیرتهاجمی

فتودینامیک به صورت تئوری مورد بررسی قرار گرفته است. درواقع، برهمکنش نور لیزر با مادهٔ حساس به نور، تولید اکسیژن منفرد و برهمکنش اکسیژن منفرد با بافت هدف اساس فرآیند درمان با این روش است. استفاده از شبیه سازی و بررسی شرایط درمان قبل از کارهای کلینیکی باعث موفقیت بیشتر فرآیند درمان می شود. برای این منظور در این مقاله از مدل استوانه Krogh استفاده شده است. در این مدل فرض می شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویرگی که در آن قرار گرفته است، تأمین می شرود. در این مقاله مویرگی که در آن قرار گرفته است، استوانه هایی با شعاع ۱۰ و ۶۵ میکرون در نظر گرفته شده است و ارتفاع مویرگ و بافت تومور می باشد. سپس نور در راستای عمود بر محور مویرگ و بافت سرطانی تابانده شده و بررسی ها انجام شده



شـــکل۷: تحول زمانی اکسیژن حالت پایه در نقطهٔ μm (x=۶۵، y=۶، x=۶۵) به ازای چهار نرخ فلوئنس ۲۰۰۰ ۲۰۰۰ ۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰-φ

لحاظ شده است و سپس معادلات نرخ فتوفرین سدیم، اکسیژن حالت پایه و منفرد حل و توزیع فضایی آنها به ازای چند نرخ فلوئنس مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان داد که افزایش نرخ فلوئنس لیزر در یک زمان درمان منجر به کاهش هرچه بیشتر غلظت اکسیژن حالت پایه و فتوفرین می سود در حالی که غلظت اکسیژن منفرد با نرخ فلوئنس رابطهٔ مستقیم دارد و با افزایش آن افزایش می یابد. علاوهبراین نتایج نشان داد که غلظت فتوفرین در بازهٔ مورد بررسی از Μμμ ۱



شـــکل۸: تحول زمانـــی فتوفرین بهعنــوان مادهٔ حسـاس به نــور PS در نقطهٔ μm (z=۱۱ .y=۶، ۶۰۲) به ازای چهار نرخ فلوئنس ۲۰۰ mW/cm²، ۱۵۰، ۱۰۰، ۱۹۰

کمتر نمی شـود و غلظت اکسـیژن منفرد در زمان ۱۵۰۰ ثانیه در نقطهٔ mW/ میکـرون به ازای شـارهای نور لیزر فرودی /mW ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ و ۵۰ بهترتیب Mm ۱/۶۵، ۲/۱، ۸۲/۲ و ۰/۴۱ میرسـد. همچنین زمان آستانهٔ مرگ سـلولی برای این نقطه بهترتیب ۱۰۱۸، ۶۸۰،۵۰۹ و ۲۰۳۳ ثانیـه بـه ازای نرخهـای فلوئنس نور لیزر ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ mW/cm۲ و ۵۰ می باشد.



شـــکل۹: تحول زمانی اکسیژن منفرد در نقطهٔ μm (x=۶۵، y=۶، x=۶۵) به ازای چهار نرخ فلوئنس ۲۰۰۰ mW/cm²، ۱۵۰، ۵۰۰، φ=۵۰

References:

1. Aliannezhadi M, Minbashi M, Tuchin VV. Effect of laser intensity and exposure time on photothermal therapy with nanoparticles heated by a 793-nm diode laser and tissue optical clearing. Quantum Electronics, 2018; 48(6): 559.

2. Aliannezhadi M., Mollazadeh AH, Minbashi M. The effect of nano particles and laser intensity on cancer therapy and Tissue temperature variations after irradiation. Laser in Medicine, 2018; 13(4): 11-2.

3. Kareliotis G. Computational study of necrotic areas in rat liver tissue treated with photodynamic therapy. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 2019; 192: 40-8.

4. Aliannezhadi M, Faez M. Cancer treatment by High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU). Razi Journal of Medical Sciences, 2017; 24(9): 40-53.

5. Maxwell AW. Effects of a thermal accelerant gel on microwave ablation zone volumes in lung: a porcine study. Radiology, 2019; 181652.

6. Doyle A. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. Journal of hepatology, 2019.

7. Wang KKH. Explicit dosimetry for photodynamic therapy: macroscopic singlet oxygen modeling. Journal of biophotonics, 2010; 3(5-6): 304-18.

8. Turksoy A, Yildiz D, Akkaya EU. Photosensitization and controlled photosensitization with BODIPY dyes. Coordination Chemistry Reviews, 2019; 379: 47-64.

9. Lan G, Ni K, Lin W. Nanoscale metal–organic frameworks for phototherapy of cancer. Coordination chemistry reviews, 2019; 379: 65-81.

10. Luo L. Thermosensitive nanocomposite gel for intratumoral two-photon photodynamic therapy. Journal of Controlled Release, 2019.

11. Younis MR. Low Power Single Laser Activated Synergistic Cancer Phototherapy Using Photosensitizer Functionalized Dual Plasmonic Photothermal Nanoagents. ACS nano, 2019.

12. Zhu TC. Macroscopic modeling of the singlet oxygen production during PDT. in Optical Methods for Tumor Treatment and Detection: Mechanisms and Techniques in Photodynamic Therapy XVI. 2007. International Society for Optics and Photonics.

13. Zhu TC. In-vivo singlet oxygen threshold doses for PDT. Photonics & lasers in medicine, 2015; 4(1): 59-71.

14. Zhu TC, Liu B, Penjweini R. Study of tissue oxygen supply rate in a macroscopic photodynamic therapy singlet oxygen model. Journal of biomedical optics, 2015; 20(3): 038001.