

تأثیر نرخ فلوئنس نور لیزر بر فتودینامیک تراپی

خلاصه

مقدمه: امروزه درمان فتودینامیک یکی از امیدوارکننده‌ترین روش‌های غیرتهاجمی درمان سرطان است. برهمکنش نور لیزر با ماده حساس به نور و تولید اکسیژن منفرد در واقع، اساس فرآیند درمان با این روش است. شبیه‌سازی و بررسی قبل از انجام کارهای کلینیکی باعث موفقیت بیشتر فرآیند درمان می‌شود و بنابراین الزامی است. در این مقاله درمان سرطان با روش فتودینامیک شبیه‌سازی شده و سپس تأثیر فلوئنس نور لیزر بر روی درمان مورد بررسی قرار می‌گیرد.

روش بررسی: برای شبیه‌سازی مدل استوانه‌ای Krogh برای مویزگ و بافت سرطانی انتخاب شده است. در این مدل فرض می‌شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویزگی که در آن قرار گرفته است، تأمین می‌شود. مویزگ و بافت تومور به ترتیب به صورت استوانه‌هایی با شعاع ۱۰ و ۶۵ میکرون در نظر گرفته شده است و ارتفاع مویزگ و بافت تومور ۲۲۰ میکرون می‌باشد. در محاسبات تأثیر جذب و پراکندگی نور لیزر در ناحیه 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 کمیت‌ها به ازای نرخ فلوئنس مختلف مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها: بررسی توزیع فضایی نشان می‌دهد که تغییرات نرخ فلوئنس نور لیزر در ناحیه درمان اندک است و سطوح دارای غلظت یکسان اکسیژن حالت پایه و فتوفرین تقریباً متقارن و پوسته‌های استوانه‌ای 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 می‌شود. بررسی کمیت‌ها در یک زمان درمان معین نیز نشان می‌دهد که افزایش نرخ فلوئنس لیزر منجر به کاهش هرچه بیشتر غلظت اکسیژن حالت پایه و فتوفرین می‌شود در حالی که غلظت اکسیژن منفرد با نرخ فلوئنس رابطه مستقیم دارد. در نهایت مشخص شد که غلظت فتوفرین در بازه مورد بررسی از $1 \mu\text{M}$ کمتر نمی‌شود و زمان آستانه مرگ سلولی برای نقطه $(X=65, Y=6, Z=11)$ میکرون به ازای نرخ‌های فلوئنس نور لیزر $200, 150, 100$ و 50 به ترتیب $1018, 680, 509$ و 2033 ثانیه می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: درمان سرطان، فتودینامیک تراپی، غلظت اکسیژن منفرد، ماده 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، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

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

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیک، دانشکده فیزیک، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران

نویسنده مسئول: مریم علیان نژادی. تلفن: ۰۲۳۳۱۵۳۳۲۹۰
پست الکترونیک: m_alianezhadi@semnan.ac.ir

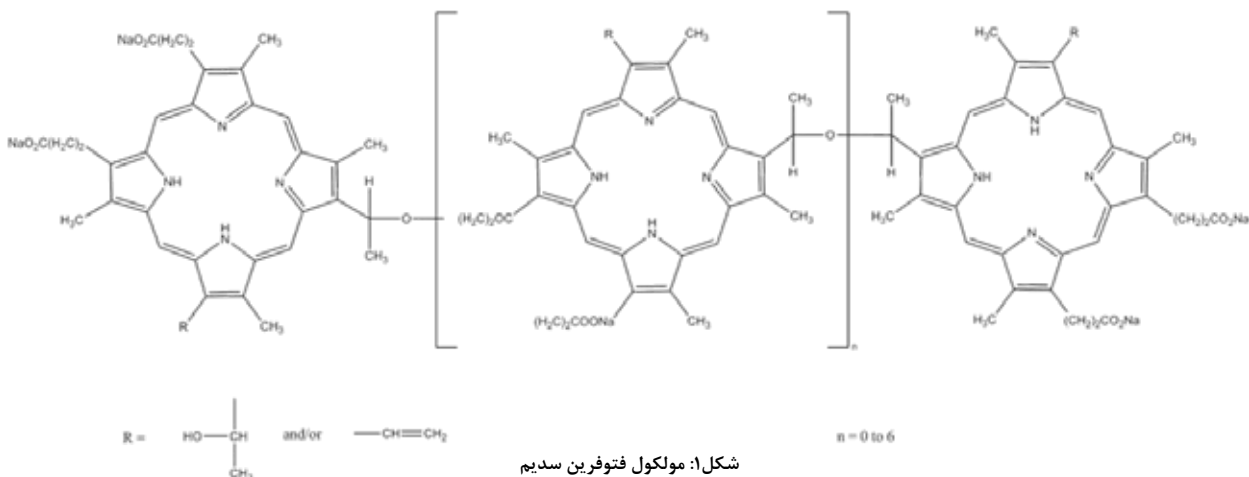
مقدمه

تحقیقات نشان داد که این رنگ‌ها می‌توانند طوری انتخاب شوند که دارای جذب در ناحیه مرئی و مادون قرمز نزدیک NIR باشند و به‌عنوان ماده حساس‌به‌نور مناسب با بازده قابل توجه برای تولید اکسیژن منفرد به‌کار روند [۸]. تحقیق بر روی مواد مختلف برای دستیابی به بهترین ماده حساس‌به‌نور یکی از موضوعات روز برای درمان با روش فتودینامیک است. علاوه‌براین انتقال دقیق ماده حساس‌به‌نور به محل تومور یکی دیگر از چالش‌ها است که امروزه با استفاده از نانوپوسته‌های فلزی امکان‌پذیر 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 برای فعال‌سازی ماده حساس‌به‌نور بسیار مهم است. اخیراً استفاده از ژل نانوکامپوزیتی به همراه ماده حساس‌به‌نور برای انتقال طول‌موج فعال‌سازی 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 فتودینامیک و فتوترمال (PDT/PTT) به‌عنوان 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 طولانی‌شدن 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 ضعیف ناحیه مادون قرمز نزدیک با شدت پایین ۰/۲ W/cm² می‌شود و زمان درمان نیز به‌طور قابل‌توجهی کاهش و به ۵ دقیقه می‌رسد [۱۱].

سازگاری با بدن و نیز میزان تولید اکسیژن منفرد از عوامل مهمی است که در انتخاب ماده حساس‌به‌نور مورد توجه قرار می‌گیرد. فتوفرین سدیم از جمله مواد حساس‌به‌نور مناسبی است که در این مقاله برای درمان تومورهای سرطانی با روش PDT مورد استفاده قرار می‌گیرد. مولکول فتوفرین ترکیبی از اولیگومرهایی است که متشکل از پیوندهای استر و اتر هستند. نمایی از مولکول فتوفرین در شکل ۱ نشان داده شده است. در این نوشتار ماده حساس‌به‌نوری که به‌کار رفته است، فتوفرین سدیم می‌باشد.

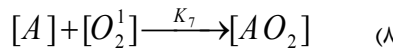
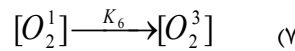
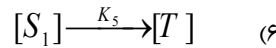
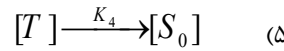
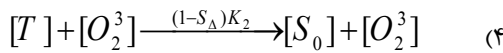
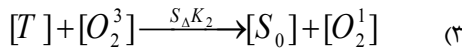
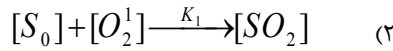
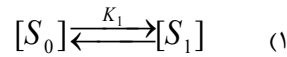
شیوع گسترده سرطان منجر به پیشنهاد روش‌های مختلف درمان غیرتهاجمی سرطان مثل درمان با روش فتوترمال [۱ و ۲]، روش درمان فتودینامیک [۳] و درمان با منابع متعدد از جمله امواج فراصوت قوی متمرکز شده [۴]، امواج میکروویو [۵] و امواج رادیویی [۶] شده است. در روش درمان فتودینامیک PDT نیازی به وارد کردن الکتروود وجود ندارد و امکان درمان موضعی و کنترل‌شده با این روش وجود دارد. درواقع، درمان فتودینامیکی روش غیرتهاجمی و جدیدی است که دارای مزایایی از جمله سرعت، امکان هدف‌گیری دقیق، عدم نیاز به جراحی، دوران نقاهت کوتاه‌تر و غیره می‌باشد. در این روش کمترین تهاجم ممکن به بدن بیمار اتفاق می‌افتد و علاوه براین عوارض روش‌های شیمی‌درمانی را نیز ندارد. اساس روش PDT تابش نوری با طول‌موج مشخص به ماده حساس‌به‌نور PS و تولید اکسیژن منفرد و بنابراین از بین رفتن سلول‌های سرطانی است. درواقع، در این روش درمانی از مواد حساس‌به‌نور برای افزایش قابلیت انتخاب دقیق ناحیه درمان و افزایش بازده تولید اکسیژن منفرد استفاده می‌شود. از جمله بزرگ‌ترین مزیت‌های این روش می‌توان به انتخابی بودن آن اشاره کرد. این شیوه درمان این امکان را برای تیم درمان فراهم می‌کند که فقط بخش محدودی از بدن بیمار را که سلول‌های سرطانی در آن قرار دارند، مورد حمله قرار دهند و عوارض درمان را به حداقل برسانند. در هر حال طول عمر اکسیژن منفرد از مرتبه نانو ثانیه است که منجر به ایجاد چالش‌هایی برای بررسی رفتار اکسیژن منفرد و آشکارسازی آن می‌شود. البته امروزه این مشکل با پیشرفت‌هایی که در عرصه علم ابررسانایی و ظهور آشکارسازهای نانوسیم تک‌فوتون تا حدودی برطرف شده است و می‌توان رفتار اکسیژن منفرد را مورد بررسی و تحلیل قرار داد [۷].

عواملی مثل نوع و غلظت ماده حساس‌به‌نور، نرخ فلوئنس نور فرودی و میزان اکسیژن موجود در بافت سرطانی بر موفقیت درمان بسیار تأثیرگذار می‌باشند. تاکنون مواد مختلف از جمله رنگ‌های فلئورسنت BODIPY به‌عنوان ماده حساس‌به‌نور پیشنهاد و مورد بررسی قرار گرفته‌اند. نتایج



احتمال این فرآیند کاهش یابد. تمام این پدیده‌های مهم و تأثیرگذار در فرآیند PDT در شکل ۲ جمع‌بندی و نشان داده شده است [۱۲].

بنابراین فرآیندهای مؤثر در درمان با روش فتودینامیکی را می‌توان به صورت زیر جمع‌بندی و ارائه کرد.



که در اینجا $[S_0]$ ، $[S_1]$ و $[T]$ به ترتیب غلظت ماده حساس به نور در حالت پایه، برانگیخته و حالت سه‌گانه است. S_A کسری از $[^1O_2]$ است که از برهمکنش $[T]$ و $[^3O_2]$ ایجاد شده است. همچنین نرخ هر فرآیند و غلظت اولیه و نهایی هر عامل به ترتیب بروی فلش‌ها 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 $[O_2^3]$ ، ماده حساس به نور $[S_0]$ و اکسیژن فعال یا منفرد $[O_2^1]_{rx}$ در واحد حجم عبارت‌انداز:

در این مقاله فرآیند درمان با روش فتودینامیک مورد بررسی قرار می‌گیرد. برای این منظور مدل استوانه‌ای Krogh با در نظر گرفتن مویرگ و بافت سرطانی انتخاب شده است. همچنین برای اولین بار نور لیزر در راستای عمود بر رگ و بافت در نظر گرفته شده است و معادلات انتشار نور، معادلات نرخ اکسیژن حالت پایه، اکسیژن منفرد و ماده حساس به نور یا به عبارتی فتوفرین سدیم با روش المان محدود^۱ FEM حل شده است و تأثیر نرخ فلوتنس 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

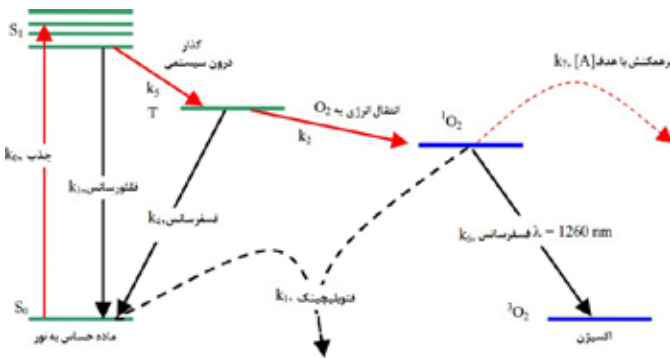
فرآیند PDT با تابش نور به ماده حساس به نور PS آغاز می‌شود. نور با نرخ جذب k_0 توسط ماده حساس به نور جذب می‌شود و PS در حالت برانگیخته قرار می‌گیرد. در این شرایط دو پدیده احتمال وقوع می‌یابند. اول اینکه PS با واهلش سریع در یک حالت برانگیخته پایین‌تر قرار بگیرد و سپس با تابش نور به حالت پایه برگردد. در این شرایط نور ایجاد شده دارای فرکانس کمتری نسبت به نور لیزر تابانده شده است و تابش ایجاد شده را تابش فلورسانس می‌نامند. این پدیده با احتمال k_3 در نمودار جابلونسکی شکل ۲ نشان داده شده است. پدیده دومی که امکان وقوع دارد مربوط به گذار درون سیستمی^۲ (ISC) ماده حساس به نور است. این حالت که در بستر حالت‌های الکترونی سیستم‌های مولکولی روی می‌دهد، منجر به قرار گرفتن PS در حالت‌های سه‌گانه با احتمال k_5 می‌شود. سپس PS می‌تواند انرژی خود را با احتمال k_4 با تابش فسفرسانس از دست بدهد و یا اینکه این انرژی را با احتمال k_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 می‌تواند با احتمال k_7 با بافت‌های سرطانی برهمکنش کند و باعث نابودی آن‌ها شود یا اینکه با احتمال k_6 تابش فسفرسانس کند و مجدداً به حالت پایه اکسیژن باز گردد.

از جمله فرآیندهایی که به وقوع پیوستن آن سبب کاهش بازدهی PDT می‌شود، می‌توان به فرآیند فتوبلیچینگ^۳ اشاره کرد. در طی این فرآیند اکسیژن منفرد تولید شده با مولکول‌های ماده حساس به نوری PS که در حالت پایه قرار دارند، واکنش می‌دهد. این فرآیند با احتمال k_1 در شکل نشان داده شده است. این پدیده با کاهش میزان PS ای که در حالت پایه قرار دارد و نیز کاهش میزان اکسیژن منفرد همراه است و باعث اختلال در فرآیند درمان می‌شود، بنابراین برای افزایش بازدهی PDT باید با پدیده فتوبلیچینگ مقابله کرد و شرایطی ایجاد نمود که

1. Finite element method analysis

2. Intersystem crossing

3. photobleaching



شکل ۲: نمودار جابلونسکی بیانگر کلیه فرآیندهای مؤثر در PDT [۱۲].

۹ [O₂³] و [O₂¹] استفاده می‌شود. این شرایط عبارت‌اند از:

$$\nabla\phi = 0 \quad (۱۷-الف)$$

$$\nabla[S_0] = 0 \quad (۱۷-ب)$$

$$\nabla[O_2^3] = 0 \quad (۱۷-ج)$$

$$\nabla[O_2^1] = 0 \quad (۱۷-د)$$

مقادیر اولیه غلظت اکسیژن حالت پایه [O₂³]. ماده حساس به نور [S₀] و اکسیژن فعال یا منفرد [O₂₁]_{rx} در واحد حجم در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: مقادیر اولیه غلظت اکسیژن حالت پایه [O₂³]. ماده حساس به نور [S₀] و اکسیژن فعال یا منفرد [O₂₁]_{rx}

کمیت	مقادیر اولیه
[S ₀]	۷ μM
[O ₂ ³]	۸۳ μM
[O ₂ ¹] _{rx}	۰ μM

شبیه‌سازی

برای شبیه‌سازی در ابتدا معادله (۱۵) برای نرخ فلوتنس نور با استفاده از روش المان محدود (FEM) حل شده است و نتایج آن در حل معادلات کوپل شده (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 به صورت استوانه‌ای با شعاع ۶۵ μm و ارتفاع ۲۲۰ μm در نظر گرفته شده است. مویرگ نیز به صورت استوانه‌ای هم‌راستا با بافت تومور و با شعاع ۱۰ μm به شکلی انتخاب شده است که محور آن بر روی خط تقارن بافت قرار داشته باشد. ساختار با توجه به مدل استوانه‌ای Krogh انتخاب شده است [۱۴]. در این مدل فرض می‌شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویرگی که در آن قرار گرفته است، تأمین می‌شود. نمایی از ساختار مویرگ و تومور در شکل ۳-الف نشان داده شده است. مش‌بندی مثلی برای شبیه‌سازی به گونه‌ای انتخاب شده است که ریزترین مش‌بندی در ناحیه رگ و مرز رگ و بافت قرار داشته باشد و مش‌بندی با دور شدن از این نواحی بزرگ‌تر شود. نمایی از مش‌بندی 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.

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

$$\frac{dS_0}{dt} + \left(\xi \sigma \frac{\phi([S_0] + \delta)[O_2^3]}{[O_2^3] + \beta}\right)[S_0] = 0 \quad (۱۰)$$

$$\frac{d[O_2^1]_{rx}}{dt} - f \left(\xi \frac{\phi[S_0][O_2^3]}{[O_2^3] + \beta}\right) = 0 \quad (۱۱)$$

که در اینجا δ و g به ترتیب ضریب تصحیح غلظت پایین و حداکثر میزان اکسیژن تأمین شده توسط مویرگ می‌باشند. f کسری از اکسیژن منفرد است که با سلول هدف برهمکنش می‌کند و در این مقاله برابر با ۱ در نظر گرفته شده است [۱۳]. ξ، σ و β نیز به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$\xi = S_{\Delta} \left(\frac{K_5}{K_5 + K_3}\right) \frac{\varepsilon}{h\nu} \frac{K_7[A]}{K_7[A] + 1} \frac{K_6}{K_6} \quad (۱۲)$$

$$\sigma = \frac{K_1}{K_7[A]} \quad (۱۳)$$

$$\beta = \frac{K_4}{K_2} \quad (۱۴)$$

همچنین φ در روابط (۹) تا (۱۱) بیانگر نرخ فلوتنس نور لیزر ورودی به بافت می‌باشد. توزیع فضایی این نرخ فلوتنس در بافت با رابطه زیر بیان می‌شود:

$$\mu_a \phi - \nabla \cdot \left(\frac{1}{3\mu'_s} \nabla \phi\right) = S \quad (۱۵)$$

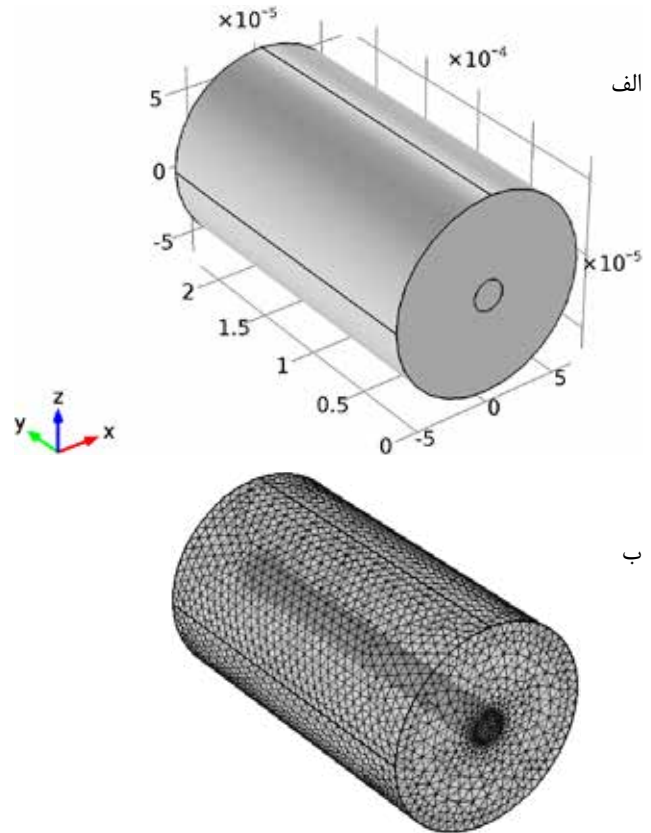
که در اینجا μ_s' و μ_a به ترتیب ضریب پخش و جذب نور در بافت می‌باشند. S نیز کمیتی است که به منبع نور وابسته است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید معادلات (۹) تا (۱۱) به یکدیگر کوپل شده‌اند و باید به صورت همزمان و خودسازگار حل شوند. البته لازم به ذکر است که معادله (۱۵) که مربوط به توزیع نرخ فلوتنس نور ورودی به بافت است را می‌توان به تنهایی حل کرد و نتایج آن را در حل خودسازگار این معادلات کوپل شده 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 φ، [S₀]

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 100 mW/cm^2 به $99/85 \text{ mW/cm}^2$ می‌رسد. به‌منظور محاسبات دقیق‌تر این توزیع نرخ فلوئنس نور لیزر در ادامه شبیه‌سازی فرآیند درمان لحاظ و به‌کار گرفته شده‌اند.

برهمکنش‌های بین نور لیزر و ماده حساس به‌نور PS و نیز برهمکنش‌های منجر به تولید اکسیژن منفرد و اکسیژن حالت پایه و همین‌طور سایر فرآیندهای شکل ۲ بر روی غلظت PS تأثیر دارد. در شکل ۵ برای بررسی تأثیر نرخ فلوئنس نور فرودی بر روی توزیع PS در ناحیهٔ تومور نمودار توزیع فتوفیرین سدیم به ازای چهار نرخ فلوئنس $50, 100, 150, 200 \text{ mW/cm}^2$ در زمان ۶ دقیقه نشان داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که بیشترین غلظت PS در مرز تومور با سایر بافت‌ها و کمترین مقدار آن در مرکز



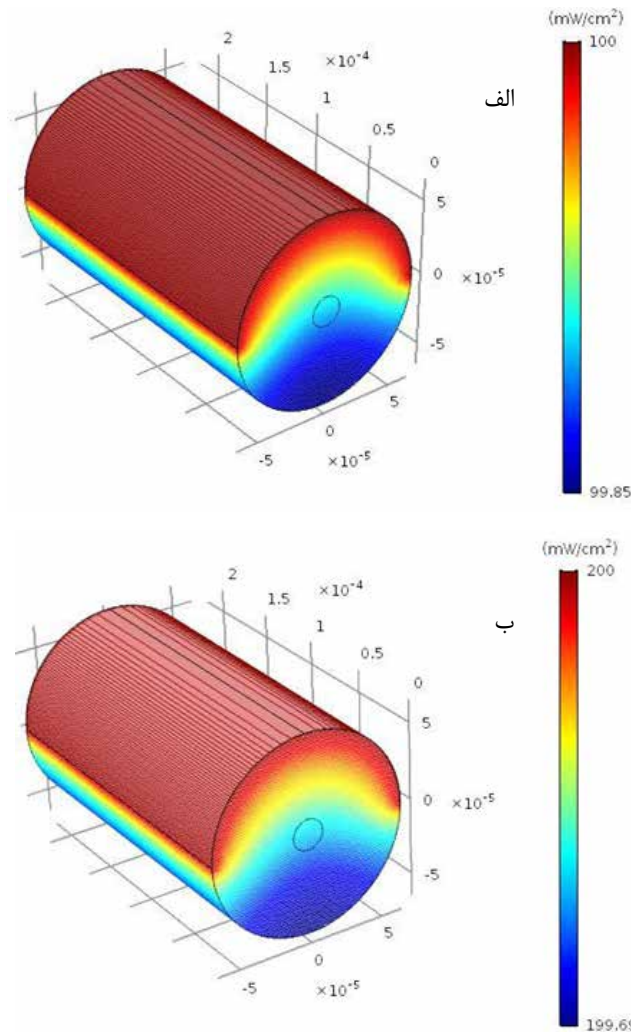
شکل ۳: نمایی از الف) رگ و بافت تومور استفاده‌شده در شبیه‌سازی و ب) مش‌بندی ساختار

جدول ۲: مقادیر ثابت‌های فتوشیمیایی، بیولوژیکی و اپتیکی استفاده‌شده در شبیه‌سازی [۷]

پارامتر	مقدار
ξ	$3/7 \times 10^{-3} (\text{cm}^2 \text{mW}^{-1} \text{S}^{-1})$
σ	$7/6 \times 10^{-5} (\mu\text{M}^{-1})$
δ	$33 (\mu\text{M})$
β	$11/90 (\mu\text{M})$
g	$-0/7 (\mu\text{M}/\text{s})^2$
μ_a	$1/0.3 \pm 0/46 (\text{cm}^{-1})^2$
μ_s	$13/46 \pm 2/43 (\text{cm}^{-1})^2$

نتایج شبیه‌سازی

توزیع نور لیزر عامل مهمی در فعال‌سازی PS و بنابراین فرآیند درمان با PDT است. در این شبیه‌سازی نور لیزر در راستای عمود بر محور رگ و بافت تابانده شده و تأثیر جذب و پراکندگی رگ و بافت لحاظ شده است. در شکل ۴-الف و ۴-ب به ترتیب نمودار توزیع نرخ فلوئنس نور لیزری با 100 mW/cm^2 و 200 mW/cm^2 در ناحیهٔ رگ و تومور نشان

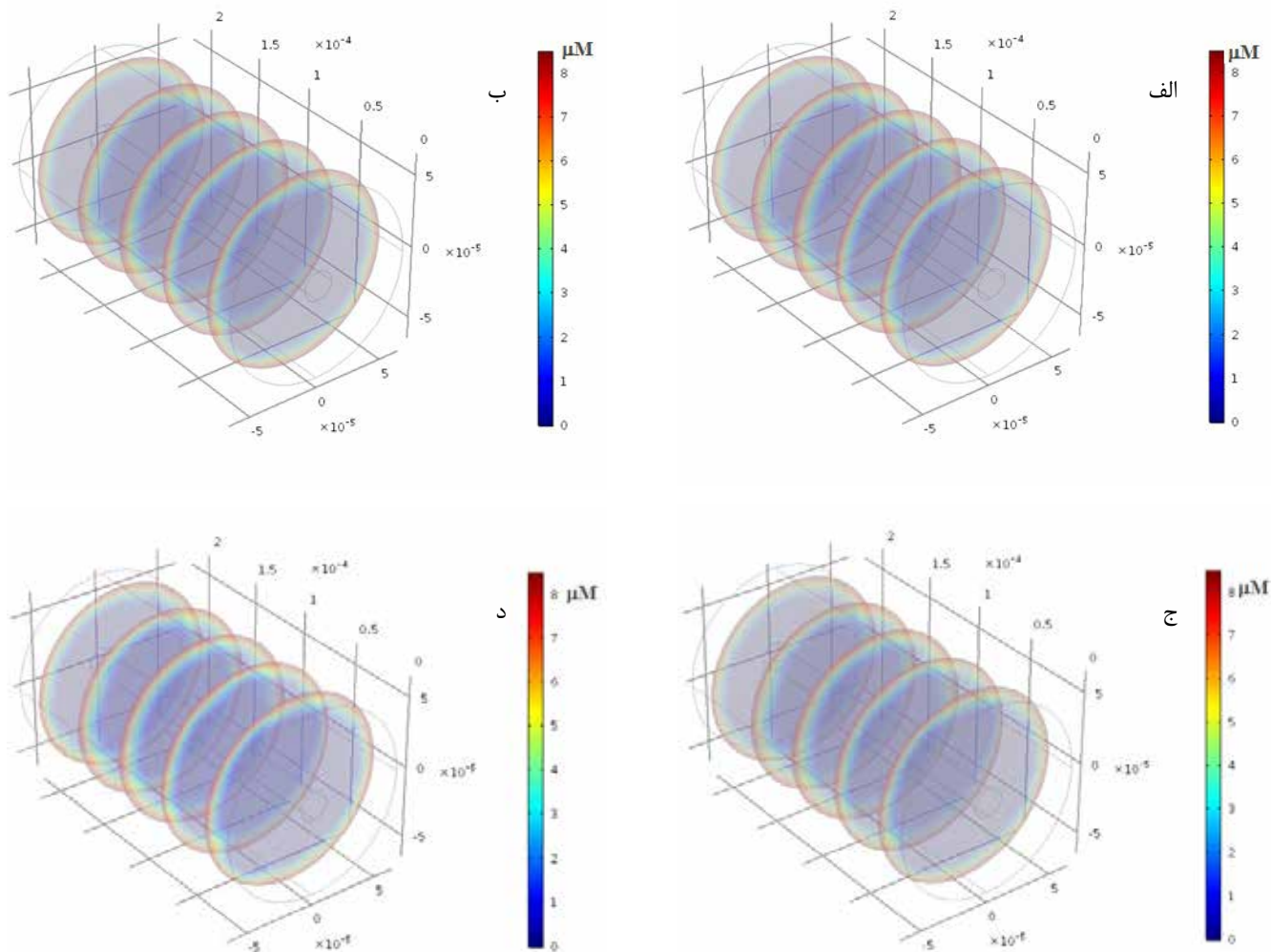


شکل ۴: توزیع نرخ فلوئنس نور لیزری با الف) 50 mW/cm^2 و ب) 200 mW/cm^2 نور لیزر در راستای عمود بر محور رگ و بافت تابانده شده است

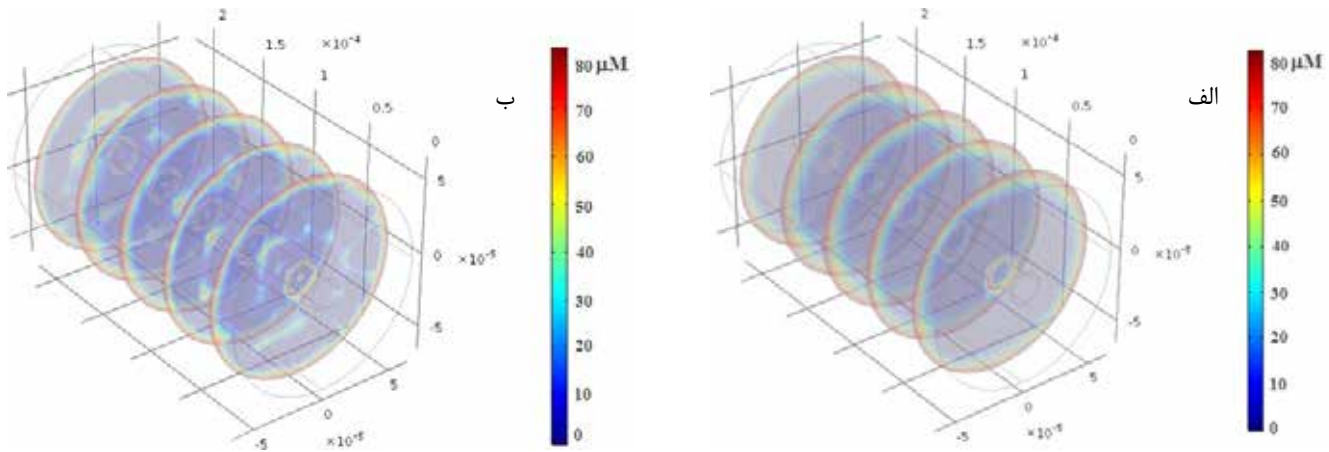
تحول زمانی اکسیژن حالت پایه، فتوفورین سدیم به‌عنوان PS و اکسیژن منفرد عامل مهمی در موفقیت درمان است، بنابراین در شکل ۷، ۸ و ۹ به‌ترتیب تحول زمانی غلظت اکسیژن حالت پایه، فتوفورین سدیم و اکسیژن منفرد در نقطه‌ای با مختصات $(Z=1) \mu\text{m}$ ($x=65, y=6$ ، و به ازای چهار نرخ فلوئنس $\phi = 50, 100, 150, 200 \text{ mW/cm}^2$ نشان داده شده است. نتایج شکل ۷ نشان می‌دهد که در تمامی موارد اکسیژن حالت پایه مصرف و مقدار آن در طی فرآیند درمان کاهش می‌یابد. البته لازم به ذکر است که شیب مصرف اکسیژن منفرد با افزایش نرخ فلوئنس افزایش یافته است، به‌طوری‌که میزان اکسیژن حالت پایه در هر زمان برای نرخ‌های فلوئنس mW/cm^2 200 و 50 به‌ترتیب کمترین و بیشترین مقدار است. همچنین نتایج شکل ۸ بیانگر کاهش غلظت فتوفورین در طی فرآیند درمان است. البته لازم به ذکر است که مقدار این کمیت در طی درمان

وجود دارد. همچنین مقایسه 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 شده است و برای اظهار نظر کلی باید مقایسه در طی زمان انجام شود.

در شکل ۶-الف و ۶-ب به‌ترتیب توزیع اکسیژن حالت پایه در ناحیه درمان در زمان ۶ دقیقه و به ازای نرخ فلوئنس 50 mW/cm^2 و 200 mW/cm^2 نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، بیشترین میزان اکسیژن حالت پایه در اطراف رگ و در مرز خارجی تومور وجود دارد. همچنین با توجه به نتایج بیشینه مقادیر اکسیژن حالت پایه در مورد حالت 200 mW/cm^2 اندکی کمتر از 50 mW/cm^2 است. اما به‌رحال برای بررسی دقیق‌تر 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.



شکل ۵: توزیع ماده حساس به نور در ناحیه درمان با تابش لیزری با نرخ فلوئنس (الف) $\phi=50 \text{ mW/cm}^2$ ، (ب) $\phi=100 \text{ mW/cm}^2$ ، (ج) $\phi=150 \text{ mW/cm}^2$ و $\phi=200 \text{ mW/cm}^2$ در زمان ۶ دقیقه



شکل ۶: توزیع اکسیژن حالت پایه در ناحیه درمان با تابش لیزری با نرخ فلوتنس الف) $\phi = 50 \text{ mW/cm}^2$ و ب) $\phi = 200 \text{ mW/cm}^2$ در زمان ۶ دقیقه

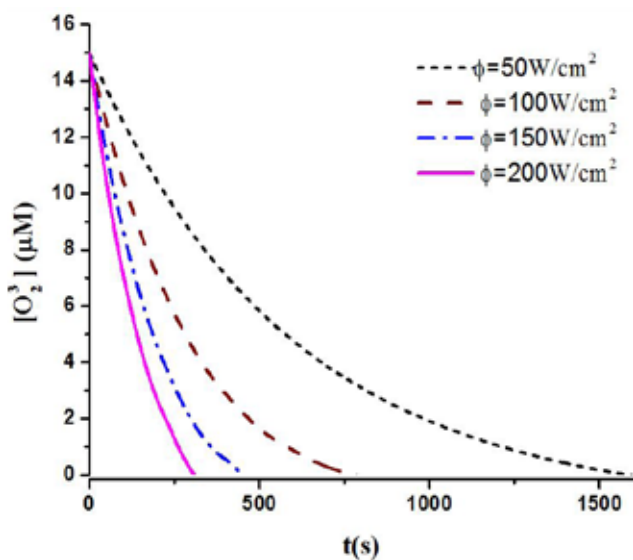
فتودینامیک به صورت تئوری مورد بررسی قرار گرفته است. در واقع، برهمکنش نور لیزر با ماده حساس به نور، تولید اکسیژن منفرد و برهمکنش اکسیژن منفرد با بافت هدف اساس فرآیند درمان با این روش است. استفاده از شبیه‌سازی و بررسی شرایط درمان قبل از کارهای کلینیکی باعث موفقیت بیشتر فرآیند درمان می‌شود. برای این منظور در این مقاله از مدل استوانه Krogh استفاده شده است. در این مدل فرض می‌شود که اکسیژن این تومور تنها توسط مویرگی که در آن قرار گرفته است، تأمین می‌شود. در این مقاله مویرگ و بافت تومور به ترتیب به صورت استوانه‌هایی با شعاع ۱۰ و ۶۵ میکرون در نظر گرفته شده است و ارتفاع مویرگ و بافت تومور $220 \mu\text{m}$ میکرون می‌باشد. سپس نور در راستای عمود بر محور مویرگ و بافت سرطانی تابانده شده و بررسی‌ها انجام شده است. در محاسبات تأثیر جذب و پراکندگی نور لیزر در ناحیه درمان

هرگز به مقدار کمتر از $1 \mu\text{M}$ نرسیده است که نشانگر عدم مصرف جدی ماده حساس به نور و بنابراین عدم نیاز به تزریق مداوم آن است. علاوه بر این بررسی نتایج نشان می‌دهد که شیب مصرف PS با افزایش نرخ فلوتنس نور افزایش یافته است، به طوری که غلظت فتوفرین سدیم در هر زمان برای نرخ‌های فلوتنس 200 mW/cm^2 و 50 mW/cm^2 به ترتیب کمترین و بیشترین مقدار می‌باشد.

همان‌طور که بیان شد، تولید اکسیژن منفرد با میل واکنشی بسیار قوی باعث از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود. نتایج شکل ۸ به وضوح بیانگر افزایش غلظت اکسیژن منفرد در طی فرآیند درمان است. نکته حائز اهمیت افزایش میزان اکسیژن منفرد با افزایش نرخ فلوتنس نور فرودی است. به طوری که به عنوان مثال غلظت اکسیژن منفرد در زمان ۱۵۰۰ ثانیه به ازای شارهای نور فرودی لیزر 200 mW/cm^2 ، 150 ، 100 و 50 به ترتیب 0.41 ، 0.82 ، 1.24 ، 1.65 Mm می‌باشد. همچنین نتایج PDT با ماده حساس به نور فتوفرین در داخل بدن موش‌های مختلف نشان داد که وقتی غلظت اکسیژن منفرد به طور متوسط به 0.56 Mm می‌رسد، تعداد سلول‌های زنده به $1/e$ مقدار ماکزیم آن‌ها رسیده است و بنابراین 0.56 Mm معیار مرگ سلول برای نواحی تومور و بافت سالم است [۱۳]. با توجه به فرض فوق، زمان آستانه مرگ سلولی برای نقطه مورد نظر به ازای چهار نرخ فلوتنس 200 ، 150 ، 100 و 50 mW/cm^2 به ترتیب 509 ، 680 ، 1018 و 2033 ثانیه است. همان‌طور که مشاهده می‌کنید، این زمان به شدت به نرخ فلوتنس نور لیزر فرودی بستگی دارد و با افزایش نرخ فلوتنس به مقدار قابل توجهی کاهش می‌یابد. بنابراین برای تکمیل درمان باید به دقت نرخ فلوتنس نور لیزر و نیز زمان درمان را انتخاب کرد تا نتیجه مناسب حاصل شود.

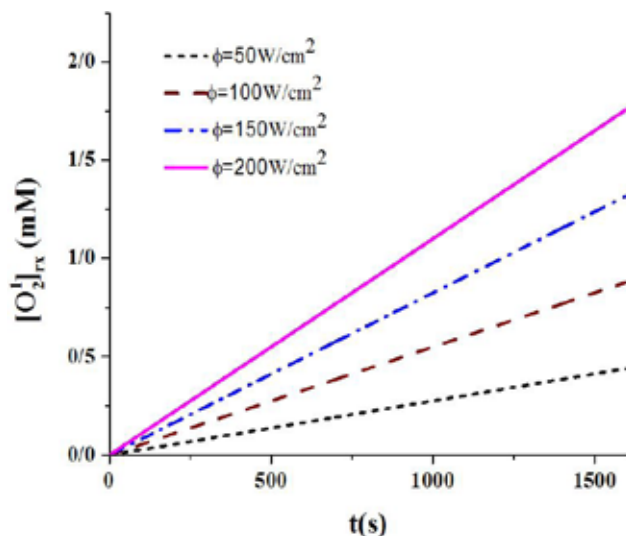
نتیجه‌گیری

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



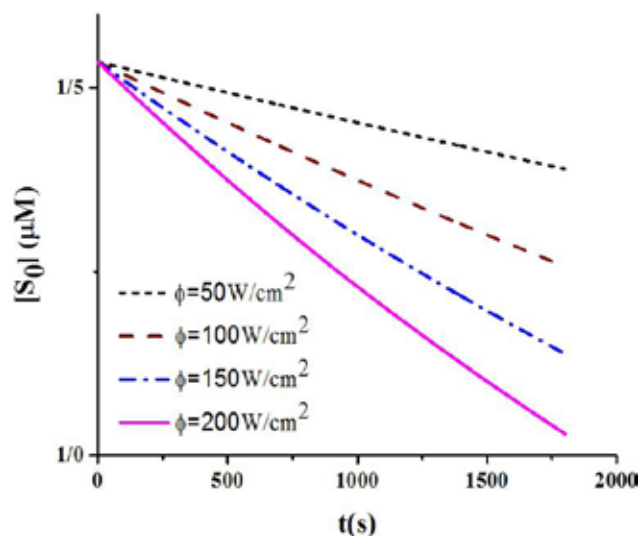
شکل ۷: تحول زمانی اکسیژن حالت پایه در نقطه $(\mu\text{m}, x=65, y=6, z=11)$ به ازای چهار نرخ فلوتنس 50 ، 100 ، 150 ، 200 mW/cm^2

کمتر نمی‌شود و غلظت اکسیژن منفرد در زمان ۱۵۰۰ ثانیه در نقطه $(z=11, y=6, x=65)$ میکرون به ازای شارهای نور لیزر فرودی mW/cm^2 ۰/۴۱ و ۰/۸۲، ۱/۲۴، ۱/۶۵ Mm به ترتیب ۵۰ و ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ می‌رسد. همچنین زمان آستانه مرگ سلولی برای این نقطه به ترتیب ۲۰۳۳ و ۱۰۱۸، ۶۸۰، ۵۰۹ mW/cm^2 و ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰ می‌باشد.



شکل ۹: تحول زمانی اکسیژن منفرد در نقطه $(z=11, y=6, x=65)$ μm به ازای چهار نرخ فلوئنس mW/cm^2 ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰

لحاظ شده است و سپس معادلات نرخ فتوفورین 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 فتوفورین می‌شود درحالی‌که غلظت اکسیژن منفرد با نرخ فلوئنس رابطه مستقیم دارد و با افزایش آن افزایش می‌یابد. علاوه بر این نتایج نشان داد که غلظت فتوفورین در بازه مورد بررسی از $17 \mu M$



شکل ۸: تحول زمانی فتوفورین به عنوان ماده حساس به نور PS در نقطه $(z=11, y=6, x=65)$ به ازای چهار نرخ فلوئنس mW/cm^2 ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰

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.