لیزر در پزشکی؛ ۱۳۹۴، دوره ۱۲، شماره ۱ و ۲، صفحات: ۸-۲.

مقاله پژوهشی

طراحی و ارزیابی چینش جامع اُپتیکی برای روش فتودینامیک‌تراپی داخل حفره‌ای با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو

علیرضا تلخابی [۱]
مرجانه حجازی [۲و۴]
رضا فکر آزاد [۳]

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

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

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

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

نویسندهٔ مسئول: مرجانه حجازی، تلفن: ۰۹۱۲۴۸۴۱۳۳۹
پست الکترونیک: **mhejazi@sina.tums.ac.ir**

خلاصه

مقدمه: فتودینامیک‌تراپی (PDT) یک روش درمانی درحال‌توسعه مبتنی‌بر برهم‌کنش 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 حساس کننده 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 اُپتیکی برای فتودینامیک‌تراپی با استفاده از شبیه سازی مونت‌کارلو 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 و ۰/۴۸ شبیه‌سازی شد. پس از شبیه‌سازی، چینش اُپتیکی 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 معادلهٔ دیفیوژن برازش شد و با استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی خطی حداقل مربعات، غلظت کورکومین به‌دست آمد. درنهایت، غلظت کورکومین به‌دست‌آمده برای محاسبهٔ دوز فتودینامیک‌تراپی 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 سانتی‌مترمربع به‌دست آمد. غلظت کورکومین با $R^2 = 0.98$ و شیب برابر با یک با استفاده از چینش اُپتیکی به‌دست آمد. دوز فتودینامیک برابر با $2.2 * 10^{20}$ فوتون بر گرم از بافت به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: با استفاده از سیستم اُپتیکی طراحی‌شده، امکان دوزیمتری همزمان برای فتودینامیک‌تراپی فراهم می‌شود.

واژه‌های کلیدی: فتودینامیک‌تراپی، شبیه‌سازی مونت‌کارلو، اسپکتروسکوپی بازتاب، غلظت حساس‌کننده، دوز فتودینامیک

مقدمه

فتودینامیک‌تراپی (PDT) یک روش درمانی غیرتهاجمی برای سرطان است که به واسطهٔ تولید گونه‌های فعال اکسیژن در اثر تحریک نوری حساس‌کنندهٔ دارویی، باعث از بین رفتن سلول‌های توموری می‌شود[۱]. در PDT ، مادهٔ حساس‌کنندهٔ نوری به بیمار تزریق می‌شود تا در بافت هدف (چنددقیقه تا چندروز) به حد کافی تجمع یابد. سپس پرتوی نوری با طول موج مرئی یا مادون قرمز به تومور تابیده می‌شود تا مادهٔ حساس‌کنندهٔ نوری تحریک شود. مادهٔ حساس‌کننده در اثر واکنش با اکسیژن بافت باعث ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن بخصوص اکسیژن رادیکال می‌شود. این نوع اکسیژن منجر به مرگ سلولی اختصاصی تومور مورد نظر ناشی از نکروز یا آپتوز می‌گردد[۲و۳]. این روش توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت درمان سرطان ریه، سرطان مری، سرطان مثانه وکارسینومای سلول‌های بازال مورد تأیید قرار گرفته است. همچنین در جهت استفاده از این روش در درمان سایر سرطان‌ها مانند کانسر سر و گردن، پروستات و تومورهای مغزی تحقیقات گسترده‌ای درحال انجام می‌باشد[۴و۵].

به‌طورکلی سیستم اُپتیکی برای PDT شامل منبع نوری، وسایلی جهت انتقال پرتوی نوری و دستگاه یا سیستمی جهت دوزیمتری می‌باشد. معمولاً جهت انتقال پرتوی نوری به بافت مورد نظر از فیبر نوری استفاده می‌شود و پس از تحریک حساس‌کنندهٔ دارویی، پرتوی فلئورسنت گسیلی از سطح بافت جمع‌آوری می‌شود. دوزیمتری جامع برای PDT می‌تواند براساس شناخت دقیق سه پارامتر مهم یعنی؛ توزیع آهنگ شار، غلظت حساس‌کننده و میزان اکسیژن بافت درون حجم مورد نظر انجام گیرد و به‌نوعی بازده انجام فتودینامیک‌تراپی به این پارامترها بستگی دارد و این پارامترها باید به‌صورت همزمان در حین فتودینامیک‌تراپی اندازه‌گیری شوند[۶].

تحقیقات گسترده‌ای درمورد PDT در دو زمینهٔ طراحی چینش اُپتیکی و سنتز حساس‌کننده‌های نوری صورت گرفته است که طراحی چینش اُپتیکی جامع از اهمیت بالایی برخوردار است. منظور از یک چینش اُپتیکی جامع این است که شار نوری کافی به بافت هدف برسد و درحین درمان قابلیت سنجش دوز رسیده به بافت را هم داشته باشد. با توجه به اینکه در سامانه‌های PDT تجاری موجود از یک فیبر نوری هم برای انتقال پرتوی نوری و هم دریافت پرتوی گسیلی از سطح بافت استفاده می‌شود، لذا انجام دوزیمتری به‌صورت real-time امکان‌پذیر نمی‌باشد.

بنابراین هدف از این پژوهش طراحی چینش اُپتیکی جامعی برای فتودینامیک‌تراپی با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو می‌باشد به‌طوری‌که در سیستم طراحی‌شده امکان دوزیمتری به‌طور همزمان فراهم شود. به‌همین منظور ابتدا با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو، فیبرهای نوری با عدد روزنه و قطرهای مرکزی مختلف برای تابش‌دهی بافت شبیه‌سازی می‌شوند و رفتار شار انرژی در بافت برای این فیبرها مورد بررسی و ارزیابی قرار می‌گیرد. سپس چینش اُپتیکی با استفاده از ملزومات آن اجرا می‌شود و درنهایت با استفاده از سیستم طراحی‌شده دوزیمتری انجام می‌شود.

روش بررسی

اجرای چینش اُپتیکی برای فتودینامیک‌تراپی شامل دو بخش شبیه سازی و تجربی می‌باشد که در بخش شبیه‌سازی با استفاده از کد مونت‌کارلو شار نوری رسیده به بافت برای فیبرهای نوری با قطرهای مرکزی و عدد روزنه‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. سپس، در بخش تجربی چینش اُپتیکی با استفاده از ملزومات آن برای فتودینامیک تراپی طراحی و با ساخت فانتوم معادل بافت، سیستم طراحی‌شده جهت انجام دوزیمتری که شامل اندازه‌گیری دوز نوری رسیده به فانتوم و تعیین غلظت حساس‌کننده می‌باشد، به‌کار گرفته شد. درنهایت پس از تعیین غلظت حساس‌کننده، دوز فتودینامیک برای ارزیابی سیستم محاسبه گردید.

شبیه‌سازی مونت‌کارلو

برای بررسی نحوهٔ انتشار پرتوی نوری در محیط‌های توربید (مثلاً بافت‌های بیولوژیک) از شبیه‌سازی مونت‌کارلو استفاده می‌شود. برای شبیه سازی انتشار نور در بافت از کد مونت‌کارلو MCML استفاده شد[۷]. با استفاده از این کد، فیبرهای نوری با قطر مرکزی و عدد روزنه‌های مختلف شبیه‌سازی شد. فیبرهای نوری مورد استفاده برای شبیه‌سازی دارای عدد روزنه‌های 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 درنظر گرفته شد. در شبیه‌سازی این فیبرها به‌صورت عمود بر سطح بافت قرار می‌گیرند و سطح بافت را تحت تابش قرار می‌دهند. در تمامی شبیه‌سازی‌ها تعداد ۲۰ میلیون فوتون نوری به‌کار گرفته شد و ویژگی‌های اُپتیکی بافت استفاده‌شده در شبیه‌سازی مطابق با جدول ۱ می‌باشد.

ضریب شکست	ضریب جذب	ضریب پراکندگی	فاکتور ناهمسانگردی	ضخامت
۱/۳۷ (–)	۱۶ (cm^{-1})	۱۴۰ (cm^{-1})	۰/۹ (–)	۰/۷۵ (cm)

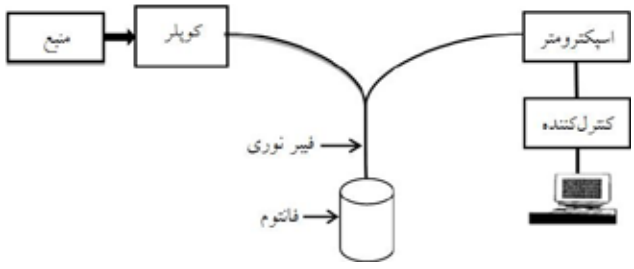
جدول ۱: ویژگی‌های اُپتیکی بافت برای شبیه‌سازی‌ها

لازم‌به‌ذکراست که در شبیه‌سازی‌ها 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 درنظر گرفته شد.

بخش‌تجربی

اجرای‌چینش‌اُپتیکی

چینش اُپتیکی طراحی‌شده برای فتودینامیک‌تراپی در این مطالعه شامل منبع نوری، کوپلر، فیبر نوری، اسپکترومتر، کنترل‌کننده و همچنین فانتوم معادل بافت برای ارزیابی چینش می‌باشد که تصویر شماتیکی آن‌درشکل ۱آورده‌شده‌است.



شکل ۱: چینش اُپتیکی طراحی‌شده برای فتودینامیک‌تراپی

در چینش اپتیکی طراحی شده منبع نوری (LED,SFL100,leica-microsysstems) دارای طول‌موج ۴۶۵/۰۳۵±۲۶ نانومتر می‌باشد که پرتوی نوری آن توسط عدسی شیئی (Leitz wetzlar 40x/0.65,Germany) فیبر نوری کوپل می‌شود. فیبر نوری استفاده‌شده برای چینش درواقع، پروب فیبر نوری (R400-7-VIS-NIR reflection probe) به‌شکل Y است که یک شاخه به فیبر نوری کوپل‌شده است و نقش انتقال پرتوی نوری را دارد و شاخهٔ دیگر برای هدایت پرتوی نوری از فانتوم به اسپکترومتر می‌باشد. این پروب شامل یک فیبر مرکزی و ۶ فیبر به‌شکل رینگ اطراف فیبر مرکزی می‌باشد که فیبر مرکزی نقش آشکارساز را دارد و به اسپکترومتر متصل می‌شود و فیبرهای اطراف نیز به منبع نوری متصل می‌شوند. تمامی فیبرهای به‌کاررفته در پروب فیبر نوری دارای قطر مرکزی ۸±۴۰۰ میکرون و عدد روزنهٔ ۰/۰۲ ± ۰/۲۲ می‌باشند.

برای شبیه‌سازی ویژگی‌های اُپتیکی بافت بدن، فانتوم مایع با استفاده از ۴ میلی‌لیتر اینترالیپید ۲۰ درصد (Homburg, Germany Fresenius SE, Bad) و ۳ میکرولیتر جوهر هندی (Pelican Holding, Schindellegi, Switzerland) حل‌شده در ۱۰۰ میلی‌لیتر آب‌دوبار تقطیرشده‌ساخته‌شد.

برای جمع‌آوری پرتوهای نوری و آنالیز بینابی از اسپکترومتر (USB4000-VIS-NIR Ocean Optics) با پاسخ در محدودهٔ طول‌موج ۱۰۰۰-۳۵۰ نانومتر، رزولوشن اُپتیکی ۱/۵ نانومتر (FWHM) و مجهز به دتکتور (Toshiba TCD1304AP linear CCD array) با ۳۶۴۸پیکسل‌استفاده‌شد.

درنهایت، توسط نرم‌افزار (Oceanview1.4, Ocean Optics)، بینابی جمع‌آوری‌شده در کامپیوتر ثبت و جهت آنالیز ذخیره شد.

پس از طراحی چینش اُپتیکی، با استفاده از سیستم طراحی‌شدهٔ دوزیمتری که شامل تعیین دوز نوری رسیده به فانتوم و تعیین غلظت مادهٔ فلئورسنت بود، انجام گردید. دوزیمتری نور با اندازه‌گیری توان و قطر لکهٔ نوری تشکیل‌شده در سطح فانتوم محاسبه گردید. جهت تعیین همزمان غلظت مادهٔ فلئورسنت، از کورکومین نانومیسل که خاصیت حساس‌کنندگی دارویی نیز دارد با غلظت‌های ۰ تا ۱۵ میلی‌مولار با گام افزایشی ۳ میلی‌مولار در فانتوم ساخته‌شده استفاده شد. بینابی فلئورسنت تابشی کورکومین استفاده‌شده توسط اسپکترومتر توصیف‌شده در بالا به‌دست آمد که با توجه به بینابی، پیک فلئورسنت تابشی آن در ۵۲۹,۷۶نانومتر مشاهده شد.

برای اندازه‌گیری غلظت کورکومین با استفاده از سیستم طراحی‌شده، بینابی بازتاب از فانتوم با غلظت‌های مختلف کورکومین بااستفاده از اسپکترومتر به‌دست آمد. سپس بینابی به‌دست‌آمده به بینابی بازتاب حاصل از حل معادلهٔ دیفیوژن که در ادامه توضیح داده می‌شود، با استفاده از نرم‌افزار MATLAB برازش شد و غلظت کورکومین بازیابی گردید

لازم به توضیح است برای اندازه‌گیری بینابی بازتاب از سیستم اُپتیکی مطابق با شکل ۱ استفاده شد با این تفاوت که منبع نوری LED با لامپ تنگستن-هالوژن جایگزین شد.

مدل‌سازی بینابی بازتاب بافت

تئوری دیفیوژن برای محیط تقریباً نامحدود بازتاب از سطح بافت $R(\rho;\mu_a(\lambda);\mu'_s(\lambda))$ را به‌صورت تابعی از ρ، که ρ جدایی بین منبع نوری و آشکارساز در طول سطح بافت موردنظر می‌باشد، پیش‌بینی می‌کند. در این پروژه برای تعیین $R(\rho;\mu_a(\lambda);\mu'_s(\lambda))$ از مدلی که توسط Farrell و Patterson ارائه‌شده استفاده گردید که مطابق با رابطهٔ زیر بیان می‌شود:

$$R(\rho;\mu_a(\lambda);\mu'^{\wedge\prime}_s(\lambda)) = C_1\psi(\rho) + C_2\, j_z(\rho) \qquad (1)$$

که $\psi(\rho)$ و $\psi(\rho)$ به‌ترتیب شار فوتون و آهنگ شار تابعی از ضریب جذب و پراکندگی می‌باشد و C_1 و C_2 ثابت‌هایی هستند که بستگی به ضریب شکست بین بافت و فیبر دتکتور و همچنین عدد روزنهٔ فیبر دتکتوردارند

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

$$\psi(\rho)=\frac{1}{4\pi D}\left[\frac{exp(-\mu_{eff}r_1)}{r_1}-\frac{exp(-\mu_{eff}r_2)}{r_2}\right] \quad (۲)$$

$$j_z(\rho)=\frac{1}{4\pi}\left[\frac{1}{\mu_t'}\left(\mu_{eff}+\frac{1}{r_1}\right)\frac{exp(-\mu_{eff}r_1)}{r_1^2}+\left(\frac{1}{\mu_t'}+2z_b\right)\times\left(\mu_{eff}+\frac{1}{r_2}\right)\frac{exp(-\mu_{eff}r_2)}{r_2^2}\right] \quad (۳)$$

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 روزنهٔ فیبرهای جمع‌آوری‌کننده بستگی دارد[۸].

برای استخراج ضریب جذب و شکست بافت و به نوعی غلظت مادهٔ فلئورسنت، دو فرض دیگر نیز درنظر گرفته می‌شود:

$$\mu_a(\lambda)=\sum_i c_i\,\varepsilon_i(\lambda) \quad (۴)$$

$$\mu'_s(\lambda)=A\,\lambda^{-B} \quad (۵)$$

که $\varepsilon_i(\lambda)$، ضریب خاموشی i مین کروموفور و c_i نیز غلظت مولار مربوط به i مین کروموفور می‌باشد. مهم‌ترین کروموفورها در محدودهٔ 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].

رابطهٔ ۵ در محدودهٔ طول موج مورد نظر از تئوری Mie پیروی می‌کند و پراکندگی بافت را در این بازهٔ طول موج به‌خوبی توصیف می‌کند.

درنهایت بینباب بازتاب اندازه‌گیری‌شده از فانتوم با بیناب حاصل از مدل برازش‌شده و پس از برازش غلظت 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.

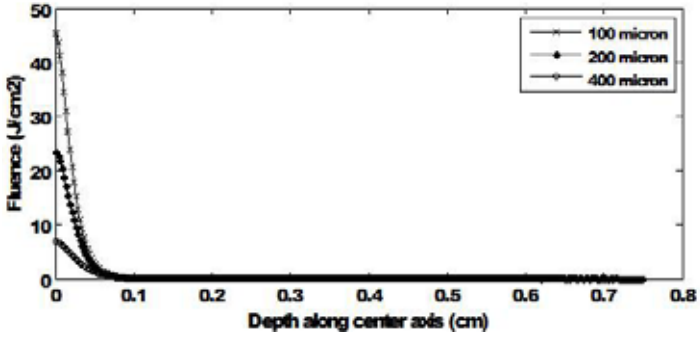
پس از تعیین دوز نوری و غلظت کورکومین، برای ارزیابی سیستم، دوز فتودینامیک‌تراپی براساس گزارش AAPM شمارهٔ ۸۸[۱۰] که برای دوزیمتری فتودینامیک‌تراپی تنظیم شده است، محاسبه شد. محاسبهٔ دوز فتودینامیک با استفاده از رابطهٔ ۶ که در ادامه آمده است، انجام گردید.

$$D^*=\varepsilon D\phi T\frac{\lambda}{hc\rho} \quad (۶)$$

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

یافته‌ها

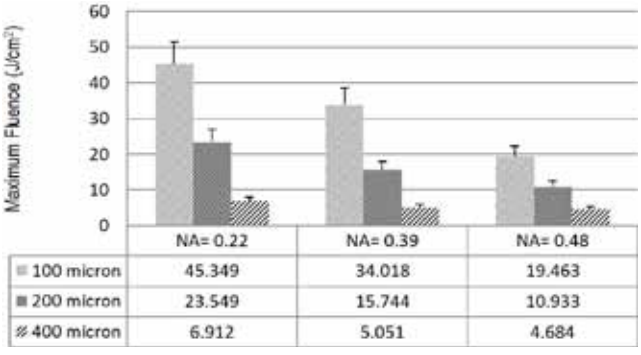
نتایج شبیه‌سازی نشان‌دهندهٔ کاهش سریع شار انرژی با افزایش عمق برای فیبرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون و عدد روزنه‌های ۰/۲۲، ۰/۳۹ و ۰/۴۸ می‌باشد که در شکل ۲ نتایج به‌دست‌آمده برای عدد روزنهٔ ۰/۲۲ قابل مشاهده می‌باشد.



شکل۲: تغییرات شار انرژی تابعی از عمق برای فیبر با عدد روزنهٔ 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 سانتی‌مترمربع 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.



شکل۳: نمودار تغییرات ماکزیمم شار رسیده به بافت برحسب عدد روزنه و قطر فیبرهای نوری

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

۱۹/۴۶۳، ۱۰/۹۳۳ و ۴/۶۸۴ به‌دست آمد. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهندهٔ کاهش شار انرژی با افزایش قطر فیبر نوری و همچنین افزایش عدد روزنه می‌باشد. علت این کاهش این است که با افزایش عدد روزنه و قطر فیبر، سطح مورد تابش افزایش می‌یابد و ازآنجایی‌که برای تمامی هندسه‌های فیبر جهت تابش، انرژی پرتو ثابت درنظر گرفته شده است، لذا انرژی ثابت به سطح وسیع‌تری منتقل می‌شود و درنتیجه شار انرژی کاهش می‌یابد.

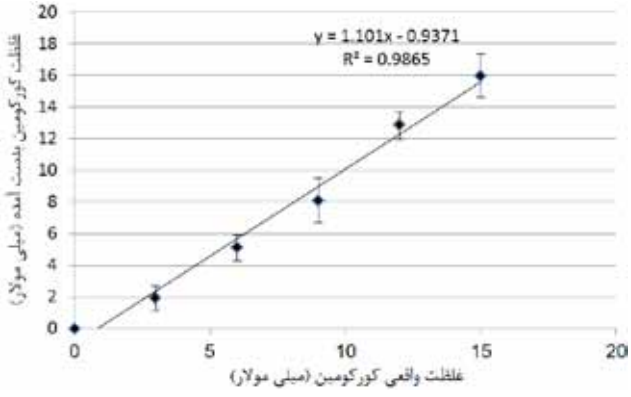
همچنین با استفاده از شبیه‌سازی پارامتر عمق نفوذ نوری که در این عمق شار به ۰/۳۷ مقدار بیشینهٔ خود می‌رسد برای فیبرهای نوری ذکرشده به‌دست آمد که نتایج آن در جدول ۲ نشان داده شده است.

فیبر	NA=۰/۲۲	NA=۰/۳۹	NA=۰/۴۸
۱۰۰ میکرون	۰/۰۲۵۰	۰/۰۲۳۸	۰/۰۲۶۳
۲۰۰ میکرون	۰/۰۲۸۸	۰/۰۲۸۸	۰/۰۳۰۰
۴۰۰ میکرون	۰/۰۳۵۰	۰/۰۳۷۵	۰/۰۳۵۰

جدول ۲: نتایج مربوط به عمق نفوذ نوری برای فیبرهای مختلف با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو

نتایج به‌دست‌آمده در جدول ۲ بیانگر این است که با افزایش قطر فیبرنوری از ۱۰۰ به ۴۰۰ میکرون در هریک از عدد روزنه‌های ۰/۲۲، ۰/۳۹ و ۰/۴۸ عمق نفوذ نوری افزایش یافته است.

پس‌از شبیه‌سازی مونت‌کارلو، چینش اُپتیکی طراحی شد و با استفاده از اسپکتروسکوپی بازتاب، بینابازتاب به‌دست آمد. با برازش بینابازتاب به‌دست‌آمده از فانتوم با غلظت‌های مختلف از کورکومین با بینابازتاب حاصل از حل معادلهٔ دیفیوژن، غلظت کورکومین بازیابی شد. نمودار شکل ۴ مربوط به مقایسهٔ غلظت کورکومین به‌دست‌آمده از طریق سیستم طراحی‌شده با غلظت واقعی کورکومین می‌باشد.



شکل ۴: نمودار مقایسهٔ غلظت واقعی نانوکورکومین با غلظت به‌دست‌آمده از برازش‌بینابازتاب تجربی و تئوری

همان‌گونه‌که از شکل ۴ نیز مشخص است بین غلظت به‌دست‌آمده برای کورکومین با غلظت واقعی کورکومین یک رابطهٔ خطی با $R2=0.9865$ و شیب ۱/۱۰۱ برقرار است و نمودار بیانگر این مطلب است که غلظت به‌دست‌آمده به غلظت واقعی بسیار نزدیک می‌باشد. غلظت‌های به‌دست‌آمده به‌ترتیب برابر با (۱/۰۸±۲/۷۲)، (۱/۲±۵/۶)، (۱/۴±۸/۱)، (۰/۸۸±۱۲/۸۲) و (۱/۳۷±۱۵/۹۸) می‌باشند. همان‌طورکه مشاهده می‌شود بیشترین خطا در تعیین غلظت مربوط به غلظت ۸ میلی‌مولار می‌باشد و درصد خطای نسبی برابر با ۱۰ درصد برای این غلظت به‌دست‌آمد.

پس‌از تعیین غلظت و اندازه‌گیری تجربی شار نوری، دوز فتودینامیک با استفاده از رابطهٔ ۶ پس‌از جای‌گذاری پارامترهای مورد نیاز برابر با $2.3*10^{20}$ فوتون بر گرم بافت به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری

شبیه‌سازی شار انرژی رسیده به بافت بااستفاده از کد MCML برای فیبرهای مختلف نشان‌دهندهٔ کاهش شار انرژی برحسب عمق می‌باشد. در مورد فیبر با عدد روزنهٔ ۰/۲۲ و قطرهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون، شار انرژی رسیده به سطح به‌ترتیب برابر با ۴۵/۳۴۹، ۲۳/۵۴۹ و ۶/۹۱۲ ژول بر سانتی‌مترمربع و درمورد عدد روزنهٔ ۰/۳۹ و همین قطرها به‌ترتیب برابر با ۳۴/۰۱۸، ۱۵/۷۴۴ و ۵/۰۵۱ ژول بر سانتی‌مترمربع به‌دست آمد. برای عدد روزنهٔ ۰/۴۸ نیز شار انرژی به‌ترتیب برابر با ۱۹/۴۶۳، ۱۰/۹۳۳، ۴/۶۸۴ ژول بر سانتی‌مترمربع گزارش شد. همان‌طورکه مشاهده می‌شود افزایش قطر فیبر نوری و همچنین عدد روزنه سبب افزایش مساحت سطح مورد تابش می‌شود ولی به‌دلیل ثابت بودن انرژی کل (ژول) برای تمامی پرتوها، لذا انرژی در واحد سطح کاهش می‌یابد و برای عدد روزنهٔ ۰/۴۸ نسبت به عدد روزنه‌های ۰/۲۲ و ۰/۳۹ شار انرژی رسیده به بافت در تمامی عمق‌ها کمتر می‌باشد[۱۱].

نتایج به‌دست‌آمده برای شار را تأیید می‌کند مطالعه‌ی دیگری جهت مقایسهٔ توزیع شار انرژی در بافت برای پرتوی تابشی با قطرهای مختلف انجام گردید. نتایج به‌دست‌آمده برای شار، نشان‌دهندهٔ شار بیشتر برای پرتوی تابشی با شعاع ۷/۵۲۵ نانومتر در عمق صفر تا ۲۰ میلی‌متر نسبت به پرتوهای ۱۰/۰۲۵ نانومتر و ۱۹/۵۲۵ نانومتر بود که شار انرژی بیشتر برای فیبر ۱۰۰ میکرونی نسبت به ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرونی به‌دست‌آمده در این پروژه را تأیید می‌کند[۱۲]. نتایج به‌دست‌آمده در شکل ۳ نشان‌دهندهٔ کاهش ماکزیمم شار با افزایش قطر در هریک از عدد روزنه‌های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میکرون می‌باشد که با نتایج به‌دست‌آمده در مطالعات[۱۳و۱۴] قابل مقایسه است. نتایج این مطالعات بیانگر این است که برای پرتو با شدت تابشی (irradiance) ثابت، ماکزیمم شار با افزایش قطر پرتو افزایش می‌یابد. درظاهر با نتایج حاصل در شکل

(۴-۴) متناقض است ولی علت می‌تواند ثابت بودن انرژی کل برای تمامی پرتوها به‌جای شدت تابشی ثابت در مطالعهٔ ما باشد. می‌توان این‌گونه توجیه کرد که برای پرتوی تابشی با انرژی ثابت، با افزایش قطر پرتو انرژی در واحد سطح و متعاقب آن شار کاهش می‌یابد.

در سال ۲۰۰۲، Zeng و همکاران [۱۵] در سیستمی که جهت فتودینامیک‌تراپی طراحی شده بود از لیزر دیود به‌عنوان لیزر درمانی و از لامپ جیوه به‌عنوان منبع نوری جهت انجام اسپکتروسکوپی فلئورسنت استفاده کردند. از منابع نوری که می‌شود جهت انجام PDT به‌کار گرفت می‌توان به لیزرها، لامپ‌ها به‌همراه فیلتر و LEDها اشاره کرد. در مورد لیزرها برخلاف فراهم‌شدن پرتوی نوری همدوس با توان بالا و پهنای باند باریک، نمی‌توانند منبع نوری ایدئال جهت PDT باشند. از عدم مزایای استفاده از لیزرها می‌توان به دشواری تنظیم و همچنین قیمت بالای آن‌ها اشاره کرد. به‌همین منظور لامپ‌ها می‌توانند یک نقش اساسی برای PDT ایفا کنند که یک محدودهٔ طول موجی را دربرمی‌گیرند و می‌توانند با ماکزیمم جذب حساس‌کننده‌های مختلف به‌راحتی تطابق یابند. ولی عدم مزیت لامپ‌ها نیز در ارتباط با محدودهٔ وسیع طول موجی این است که عمق نفوذ نوری و Irradiance تابشی در طول پهنای باند نور تغییر کند. به‌همین‌دلیل LED به‌دلیل کاربردهای فراوان، قابلیت حمل آسان، قیمت پایین و سهولت استفاده در محیط‌های بالینی به‌عنوان منبع نوری در این پروژه به‌کار گرفته شد. در چینش آقای Johansson و همکاران [۱۶] در همان سال جهت انجام PDT داخلی، منبع نوری لیزر دیود بوده‌است که پرتوی نوری آن با استفاده از beam-splitter هایی به ۶ مسیر مختلف تقسیم شده‌است و سپس توسط لنزهایی به ۶ عدد فیبر نوری با قطر ۴۰۰ میکرون کوپل می‌گردد و ازطریق این فیبرها پرتوی نوری به محل مورد نظر تابیده می‌شود. سیستم اُپتیکی طراحی‌شده دارای پیچیدگی‌هایی 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 نمی‌باشد. لذا، یک توزیع شار یکنواخت در سطح بافت ایجاد نشده و نقاط مختلف در سطح بافت دوز یکنواخت نوری را دریافت نمی‌کنند و این غیر یکنواختی شار انرژی، بازده PDT راکاهش‌می‌دهد.

در سال ۲۰۱۲ نیز توسط Pantaleone و همکاران [۱۷] چینش اُپتیکی برای فتودینامیک‌تراپی داخلی را طراحی و اجرا کردند که با سیستم طراحی‌شده در این پروژه قابل مقایسه است. در سیستم آن‌ها نیز در بخش درمانی و مانیتورینگ از لیزرهای دیودی به‌ترتیب ۶۹۰ نانومتر و ۷۳۰ نانومتر به‌عنوان منابع نوری استفاده شد. در بخش آشکارسازی و جمع‌آوری پرتوهای نوری از سطح بافت نیز از یک فوتو دیود و همچنین یک فیلتر بالاگذر استفاده شد. برخلاف سیستم آن‌ها، در سیستم ما از یک اسپکترومتر که قابلیت انجام انواع اسپکتروسکوپی از جمله اسپکتروسکوپی فلئورسنت را دارد، استفاده شد. به‌عنوان مثال از روی بیناب فلئورسنت به‌دست‌آمده می‌توان آهنگ فوتوبلیچینگ حساس‌کنندهٔ دارویی در بافت را در طول زمان فتودینامیک‌تراپی و حتی بعد از آن تعیین کرد. همچنین بیناب فلئورسنت نیز کمک شایانی در تعیین زمان مناسب جهت تابش‌دهی بافت دارد زیرا برای حساس‌کننده‌های دارویی مدت‌زمانی طول می‌کشد تا در بافت هدف تجمع یابند و تعیین این زمان به‌نوعی مهم می‌باشد.

جهت تعیین غلظت مادهٔ فلئورسنت در طول فتودینامیک‌تراپی از غلظت‌های ۰ تا ۱۵ میلی‌مولار نانوکورمین در فانتوم استفاده شد. پس از برازش بیناب بازتاب با بیناب حاصل‌از مدل دیفیوژن با استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی غیرخطی حداقل مربعات در برنامهٔ MATLAB، غلظت نانوکورکومین تعیین شد. نتایج به‌دست‌آمده در شکل ۴ نشان‌دهندهٔ ضریب همبستگی(R^2) برابر با ۰/۹۸۶۵ و شیب ۱/۱۰۱ بین غلظت واقعی و غلظت به‌دست‌آمده از طریق برازش بیناب بازتاب و مدل دیفیوژن می‌باشد. مطالعهٔ وانگ و همکاران[۸] جهت تعیین غلظت با روش مشابه با مطالعهٔ ما نشان‌دهندهٔ شیب برابر با ۰/۷۹ و R^2 = 0/99 بین غلظت محاسبه‌شده و غلظت واقعی در شرایط In-vivo می‌باشد که به‌دلیل ناهمگنی بافت و تأثیرات کروموفورهای موجود در بافت، بین غلظت واقعی و محاسبه‌شده خطای چشمگیری مشاهده شد. در مطالعهٔ ما به‌دلیل همگنی فانتوم معادل بافت، خطای مشاهده‌شده پایین‌بود

مقدار دوز فتودینامیک در مطالعهٔ ما برابر با $۲,۳\times۱۰^{۲۰}$ فوتون بر گرم بافت به‌دست آمد که با نتایج حاصل از مطالعات ویلسون و همکاران[۱۸] و همچنین فریرا[۱۹] قابل مقایسه می‌باشد. در مطالعهٔ آن‌ها که در شرایط In-vivo انجام شده است، دوز فتودینامیک به‌ترتیب مقادیر $8.2*10^{18}$ و $30*10^{19}$ فوتون بر سانتی‌مترمکعب به‌دست آمد که با درنظرگرفتن چگالی متوسط یک گرم بر سانتی‌مترمکعب برای بافت بدن به نتایج مطالعهٔ ما نزدیک است.

دوز فتودینامیک به‌دست‌آمده در این پژوهش به نتایج مطالعات دیگر نزدیک می‌باشد. درنهایت، نتایج به‌دست‌آمده برای غلظت کورکومین و همچنین دوز فتودینامیک با استفاده از سیستم طراحی‌شده بیانگر این است که سیستم مورد نظر می‌تواند جهت انجام PDT در شرایط In-vitro و In-vivo مؤثر واقع گردد.

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. Prahl 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, Prahl 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.