



بسمه تعالی

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم نادیا نقوی رساله ۲۴ واحدی خود را با عنوان بهبود دوزیمتری در فتوداینامیک

تراپی با استفاده از مدل سازی و فلوئورسانس اسپکتروسکوپی در تاریخ

۱۳۸۹/۱۲/۱۱ ارائه کردند.

اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده، پذیرش آنرا

برای اخذ درجه دکتری مهندسی پزشکی پیشنهاد می کنند.

امضا	رتبه علمی	نام و نام خانوادگی	عضو هیات داوران
	استادیار دانشیار	دکتر محمدحسین میران بیگی	استاد راهنما
	استادیار	دکتر آمنه سازگارنیا	استاد مشاور
	دانشیار	دکتر علی محلوجی فر	استاد ناظر
	دانشیار	دکتر محمدتقی حمیدی بهشتی	استاد ناظر
	دانشیار	دکتر فرزاد توحیدخواه	استاد ناظر
	دانشیار	دکتر عزالدین مهاجرانی	استاد ناظر
	دانشیار	دکتر علی محلوجی فر	استاد ناظر



دانشگاه تربیت مدرس

دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر

رساله دوره دکتری مهندسی پزشکی

بهبود دوزیمتری در فتوداینامیک تراپی (PDT) با استفاده از

مدل سازی و فلوئورسانس اسپکتروسکوپی

نادیا نقوی

استاد راهنما:

دکتر محمد حسین میران بیگی

استاد مشاور:

دکتر آمنه سازگارنیا

اسفند ۸۹

## چکیده

فتوداینامیک تراپی (PDT) یک روش درمانی مبتنی بر استفاده از داروی حساس کننده نوری همراه با تابش موضعی نور به منظور تخریب تومورهای سرطانی و ضایعات خوش خیم است. فتوداینامیک تراپی بسیاری از شرایط و ویژگی‌هایی را که یک شیوه درمان یا کنترل سرطان باید داشته باشد، داراست. ایمنی، عوارض جانبی محدود و بازده بالا در کنار ویژگی‌هایی از جمله امکان نشاندار نمودن ضایعه، قابلیت تکرار درمان و نتایج مطلوب در زمینه زیبایی عواملی هستند که باعث می‌شوند این تکنیک در آینده نقش بسزایی در درمان سرطان ایفا کند و به عنوان یک روش مکمل در کنار روش‌هایی از جمله جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی عامل افزایش بازده درمان و بقا در بیماران گردد. با اینحال، بزرگترین معضل این روش ضعف در حوزه دوزیمتری می‌باشد. منظور از دوزیمتری، تعیین دوز داروی مصرفی و دوز نور تابشی است بگونه‌ای که نهایتاً نتیجه درمان رضایت بخش باشد. لذا با توجه به اینکه خواست پزشکان و بیماران در این روش درمانی این است که با حداقل آسیب وارده به بافت سالم، سلولهای بدخیم تخریب شوند، دستیابی به ابزاری که قادر باشد نتایج را پیش از درمان با دقت مطلوبی پیش بینی کند قابل توجه به نظر می‌رسد. با توجه به چالش‌های مطرح شده در خصوص روش‌های دوزیمتری در کاربردهای کلینیکی و همچنین تحقیقات انجام شده در این حوزه، دو راهکار کاربردی که در این راستا مفید می‌باشند، دوزیمتری مبتنی بر اندازه‌گیری و دوزیمتری بر اساس مدل سازی می‌باشند. لیکن از آنجا که هر یک از این دو راهکار دارای مزایا و معایبی هستند، به منظور دستیابی به روشی که در عین بهره‌مندی از مزایای هر یک از این راهکارها معایب آنها را تا حد ممکن تقلیل دهد، روش پیشنهادی در تحقیق حاضر به منظور بهبود دوزیمتری PDT، ترکیب مدل سازی همراه با روش فلئورسانس اسپکتروسکوپی بعنوان ابزار اندازه‌گیری است. به این ترتیب از یک سو با استفاده از مدل سازی بر مشکل اندازه‌گیری برخی از پارامترهای مؤثر فائق آمده ایم و از سوی دیگر بوسیله اندازه‌گیری امکان تحقق فیدبک زمان حقیقی برای کنترل پروسه درمانی هر بیمار را به طور جداگانه فراهم آورده ایم. مدل ارائه شده برای دوزیمتری PDT دارای سه ویژگی منحصر به فرد است که عبارتند از قابلیت متغیر با زمان بودن پارامترهای مدل، قابلیت انعطاف پذیری برای هر بیمار و قابلیت پیش بینی نتیجه درمان پیش از تابش نور درمانی. از سوی دیگر، نوآوری سیستم پیاده سازی شده برای اخذ طیف فلئورسانس در غیرتهاجمی بودن و سرعت عمل آن در اخذ طیف فلئورسانس از سطح بافت بیولوژی است. با توجه به اهمیت تعیین دقیق غلظت دارو درون بافت تومور، بعنوان یکی از ورودیهای برنامه شبیه سازی دوزیمتری PDT، هدف از پیاده سازی چنین سیستمی تعیین غلظت دارو درون بافت هدف بر اساس طیف فلئورسانس اخذ شده از سطح بافت می‌باشد. همچنین به منظور اعتبارسنجی دقت و صحت نتایج شبیه سازی، آزمایشهای متعددی بر روی موشهای Balb/c انجام شده است. مقایسه نتایج شبیه سازی با نتایج پاتولوژی پس از انجام PDT بر روی موشها، نشان می‌دهد که ایده ترکیب مدل سازی و روش فلئورسانس اسپکتروسکوپی و همچنین تدابیر اتخاذ شده برای بهبود دوزیمتری PDT، موفقیت آمیز بوده است.

**کلمات کلیدی:** فتوداینامیک تراپی، دوزیمتری، مدل سازی، فلئورسانس اسپکتروسکوپی، شبیه سازی، المان محدود،

حساس کننده نوری، پروتوپورفیرین IX

## فهرست مطالب

### فصل اول: مقدمه و بیان مسئله

- ۱-۱ معرفی فتوداینامیک تراپی (PDT)..... ۲
- ۱-۱-۱ تاریخچه مختصری از PDT..... ۳
- ۲-۱-۱ مزایا و معایب فتوداینامیک تراپی..... ۵
- ۲-۱ فرآیندهای فتو شیمیایی و فتوفیزیکی حاکم بر فتوداینامیک تراپی..... ۶
- ۳-۱ بیان مسئله..... ۸
- ۴-۱ اهداف..... ۱۰
- ۵-۱ مروری بر تحقیقات انجام شده در زمینه دوزیمتری فتوداینامیک تراپی..... ۱۳
- ۵-۱-۱ مروری بر روش های دوزیمتری مبتنی بر اندازه گیری..... ۱۳
- ۵-۱-۲ مروری بر مدل های ارائه شده در زمینه دوزیمتری PDT..... ۱۷
- ۶-۱ نوآوری تحقیق..... ۲۲
- ۷-۱ روش انجام تحقیق..... ۲۴
- ۸-۱ جمع بندی و ساختار رساله..... ۲۷

### فصل دوم: مدل سازی به منظور دوزیمتری PDT

- ۱-۲ مقدمه..... ۲۹
- ۲-۲ مدل سازی دوزیمتری PDT..... ۳۰

- ۳۰-۲-۱ مدل انتقال اکسیژن ..... ۳۰
- ۳۵-۲-۲ مدل سازی مصرف فتوشیمیایی اکسیژن ..... ۳۵
- ۴۰-۳-۲ روش حل عددی معادلات بدست آمده ..... ۴۰
- ۴۱-۳-۲ حل معادلات حالت پایدار با صرفنظر کردن از دیفیوژن محوری ..... ۴۱
- ۴۵-۳-۲ حل معادلات حالت پایدار با اعمال دیفیوژن محوری ..... ۴۵
- ۴۹-۳-۲ حل معادلات در حوزه زمان ..... ۴۹
- ۵۷-۴-۲ ابعاد شبکه و مقادیر پارامترها ..... ۵۷
- ۵۹-۵-۲ جمع بندی ..... ۵۹

## فصل سوم: تعیین غلظت دارو درون بافت تومور با استفاده از روش فلوئورسانس

### اسپکتروسکوپی

- ۶۱-۳-۱ مقدمه ..... ۶۱
- ۶۲-۳-۲ آماده سازی مدل حیوانی ..... ۶۲
- ۶۲-۳-۱ کشت و تکثیر سلولها ..... ۶۲
- ۶۲-۳-۲ ایجاد تومور در حیوان ..... ۶۲
- ۶۳-۳-۳ مراحل پیاده سازی سیستم اندازه گیری طیف فلوئورسانس ..... ۶۳
- ۶۴-۳-۴ تعیین غلظت PPIX تجمع یافته درون تومور به روش فلوئوریمتری ..... ۶۴
- ۶۴-۳-۱ تعیین مناسبترین طول موج برای تحریک فلوئورسانس PPIX ..... ۶۴
- ۶۷-۳-۴-۲ تعیین منحنی استاندارد PPIX به روش فلوئوریمتری ..... ۶۷
- ۶۸-۳-۵ تعیین غلظت PPIX تجمع یافته درون تومور به روش فلوئورسانس اسپکتروسکوپی ..... ۶۸

۶۸	۳-۵-۱ پیاده سازی سیستم غیرتهاجمی به منظور طیف سنجی فلوئورسانس
۷۲	۳-۵-۲ اخذ طیف فلوئورسانس و آنالیز داده ها
۷۸	۳-۶ مراحل درمان PDT بر روی موش های BALB/C
۸۳	۳-۷ روند بررسی نتایج حاصل از درمان PDT
۸۳	۳-۷-۱ نمونه برداری بافتی
۸۳	۳-۷-۲ بررسی های آسیب شناسی
۸۵	۳-۸ جمع بندی

### فصل چهارم: شبیه سازی مدل دوزیمتری PDT

۸۷	۴-۱ مقدمه
۸۷	۴-۲ گام های اجرای برنامه
۸۷	۴-۳ قابلیت های شبیه سازی انجام شده
۹۰	۴-۳-۱ توزیع پذیری دارو
۹۴	۴-۳-۲ شبیه سازی تغییرات غلظت دارو درون بافت تومور ضمن درمان (اثر فتوبلیچینگ)
۹۶	۴-۳-۳ شبیه سازی تغییرات سطح اکسیژن بافت تومور ضمن درمان
۱۰۰	۴-۳-۴ تخمین مقدار $^1O_2$ تولید شده درون بافت هدف در نتیجه PDT
۱۰۲	۴-۴ جمع بندی

### فصل پنجم: نتایج و بحث

۱۰۵	۵-۱ مقدمه
۱۰۶	۵-۲ روش اجرای پروتکل درمان بر روی موش ها

- ۳-۵ اعتبارسنجی شبیه سازی فتوبلیچینگ ..... ۱۰۷
- ۴-۵ اعتبارسنجی قابلیت پیش بینی نتیجه درمان ..... ۱۱۲
- ۱-۴-۵ بررسی نتایج ..... ۱۱۲
- ۲-۴-۵ آنالیز آماری نتایج ..... ۱۱۸
- ۵-۵ مقایسه نتایج شبیه سازی و با نتایج مدل جاکوز ..... ۱۲۲
- ۶-۵ بررسی اثر نوع تابش (پیوسته و گسسته) بر نتیجه درمان ..... ۱۲۴
- ۷-۵ جمع بندی ..... ۱۳۲

#### فصل ششم: جمع بندی، نتیجه گیری و ارائه پیشنهادات

- ۱-۶ جمع بندی و نتیجه گیری ..... ۱۳۵
- ۲-۶ پیشنهاداتی برای ادامه کار ..... ۱۳۷
- مراجع ..... ۱۴۰

فهرست واژگان

پیوست: مقالات مستخرج از رساله

## فهرست اشکال

- شکل ۱-۱: اصول کلی حاکم بر فرآیند درمانی PDT..... ۲
- شکل ۱-۲: دیاگرام جابلونسکی برای فرآیند تولید اکسیژن یگانه در PDT..... ۸
- شکل ۱-۳: دیاگرام نمایش بیان مسئله..... ۱۰
- شکل ۱-۴: روش پیشنهادی در تحقیق حاضر به منظور دوزیمتری بهینه PDT..... ۱۱
- شکل ۱-۵: دیاگرام بلوکی مراحل انجام تحقیق..... ۲۶
- شکل ۲-۱: طرح شماتیک انتقال اکسیژن..... ۳۱
- شکل ۲-۲: نمایش سیستم مویرگی در مختصات استوانه ای ..... ۳۲
- شکل ۲-۳: شبکه گسسته معادل با سیستم مویرگی ..... ۴۲
- شکل ۲-۴: شبکه گسسته کل سیستم مویرگ و بافت اطراف آن..... ۴۷
- شکل ۳-۱: اسپکتروفلوئوریمتر مدل اف-پی-۶۲۰۰..... ۶۶
- شکل ۳-۲: مقایسه دو طول موج ۴۰۷ nm و ۴۲۰ برای تحریک فلئورسانس PpIX..... ۶۶
- شکل ۳-۳: منحنی استاندارد PpIX بدست آمده به روش فلئوریمتری..... ۶۷
- شکل ۳-۴: سیستم طراحی شده برای اندازه گیری سیگنال فلئورسانس به طور غیرتهاجمی و از روی سطح بافت..... ۶۹
- شکل ۳-۵: سیستم پیاده سازی شده برای اندازه گیری طیف فلئورسانس..... ۶۹
- شکل ۳-۶: اسپکتروسکوپ Avaspec-2048-2..... ۷۰
- شکل ۳-۷: نمایش طیف فلئورسانس توسط نرم افزار AvaSoft..... ۷۰
- شکل ۳-۸: لیزر دیود ۴۰۵ nm برای تحریک فلئورسانس..... ۷۱
- شکل ۳-۹: پروب فیبر نوری مدل (FCR-UV200/600-2-IND, Avantes, Netherlands)..... ۷۲



- شکل ۳-۱۰: طیف فلئورسانس از سطح بافت تومور قبل و پس از تزریق ALA.....۷۳
- شکل ۳-۱۱: منحنی استاندارد PpIX تعیین شده به روش فلئورسانس اسپکتروسکوپی.....۷۳
- شکل ۳-۱۲: هیستوگرام شدت سیگنال فلئورسانس از سطح بافت تومور بر حسب فاصله زمانی  
پس از تزریق ALA به میزان ۲۰۰ mg/kg.....۷۴
- شکل ۳-۱۳: هیستوگرام مقدار PpIX تولید شده درون بافت تومور بر حسب فاصله زمانی پس از  
تزریق ALA به میزان ۲۰۰ mg/kg.....۷۵
- شکل ۳-۱۴: غلظت PpIX درون تومور به عنوان تابعی از فاصله زمانی پس از تزریق ALA.....۷۶
- شکل ۳-۱۵: هیستوگرام شدت سیگنال فلئورسانس به تفکیک از پوست روی ناحیه تومور، بافت  
تومور بدون پوست، تومور با پوست روی آن و بافت ناحیه نرمال بر حسب فاصله زمانی  
پس از تزریق صفاقی ALA به میزان ۲۰۰ mg/kg.....۷۸
- شکل ۳-۱۶: منبع نور مورد استفاده در پروسه درمان، دستگاه Luma Care LC 122 به همراه  
پروب ۶۳۰ nm.....۸۰
- شکل ۳-۱۷: تابش نور درمانی با طول موج ۶۳۰ nm به ناحیه تومور.....۸۱
- شکل ۳-۱۸: تابش لیزر ۴۰۵ nm به منظور اخذ طیف فلئورسانس از سطح بافت تومور و بررسی  
اثر فتوبلیچینگ ضمن درمان با طول موج ۶۳۰ nm.....۸۲
- شکل ۳-۱۹: طیف فلئورسانس اخذ شده در حین درمان با چگالی توان تابشی  $40 \text{ mW/cm}^2$  و  
مدت زمان تابش ۳۰ دقیقه.....۸۲
- شکل ۳-۲۰: نمای میکروسکوپی سلولهای توموری -رنگ آمیزی H/E- بزرگنمایی ۴۰۰ برابر.....۸۴
- شکل ۳-۲۱: جایگزینی بافت همبند فیبروسیس با یک تومور نکروز شده - رنگ آمیزی H/E -  
بزرگنمایی ۲۰۰ برابر.....۸۴

شکل ۴-۱: فلوجارت نمایش گام های اجرای برنامه شبیه سازی دوزیمتری PDT.....۸۸

شکل ۴-۲: شبیه سازی توزیع پذیری PpIX درون بافت هدف ۴ h بعد از تزریق ALA و درست

قبل از تابش نور درمان ( $t=0$ ). (الف) توزیع پذیری یکنواخت. (ب) توزیع پذیری

غیریکنواخت.....۹۲

شکل ۴-۳: شبیه سازی توزیع پذیری PpIX درون بافت هدف پس از درمان با چگالی توان

$40 \text{ mW/cm}^2$  به مدت ۱۵ دقیقه ( $t=900 \text{ s}$ ). (الف) توزیع پذیری یکنواخت. (ب)

توزیع پذیری غیریکنواخت.....۹۳

شکل ۴-۴: شبیه سازی اثر فتوبلیچینگ. میانگین تغییرات غلظت PpIX در ضمن درمان با

چگالی توان  $40 \text{ mW/cm}^2$  به مدت ۱۵ دقیقه (۹۰۰ ثانیه) (الف) توزیع یکنواخت

و (ب) توزیع غیریکنواخت.....۹۵

شکل ۴-۵: شبیه سازی تغییرات میانگین غلظت اکسیژن در مویرگ های بافت هدف ضمن تابش

با چگالی توان تابشی  $40 \text{ mW/cm}^2$  به مدت ۱۵ دقیقه (۹۰۰ ثانیه) (الف) توزیع

یکنواخت و (ب) توزیع غیریکنواخت.....۹۸

شکل ۴-۶: توزیع مقدار اکسیژن در هر دو راستای مکانی شعاعی و طولی،  $[^3\text{O}_2](r,z)$ ، (الف)

پیش از شروع تابش، (ب) ۴ ثانیه پس از تابش با چگالی توان تابشی  $40 \text{ mW/cm}^2$  در

حالت توزیع اولیه یکنواخت دارو و (ج) ۶ ثانیه پس از تابش با چگالی توان تابشی

$40 \text{ mW/cm}^2$  در حالت توزیع اولیه غیریکنواخت دارو.....۹۹

شکل ۴-۷: نمودار هیستوگرام. میزان  $[^1\text{O}_2]$  تولید شده در نواحی مختلف بافت برای پروتکل

درمانی با چگالی توان تابشی  $40 \text{ mW/cm}^2$  به مدت ۱۵ دقیقه (۹۰۰ ثانیه) (الف)

توزیع اولیه یکنواخت دارو و (ب) توزیع اولیه غیریکنواخت دارو.....۱۰۱

- شکل ۵-۱: مراحل انجام آزمایش بر روی موش های Balb/c بمنظور درمان PDT.....۱۰۷
- شکل ۵-۲: بررسی پروسه دفع دارو از سلول های بافت هدف در طول مدت زمان درمان برای گروه کنترل.....۱۰۸
- شکل ۵-۳: شبیه سازی اثر فتوبلیچینگ بر تغییرات غلظت PpIX ضمن درمان.....۱۰۹
- شکل ۵-۴: مقایسه نتایج شبیه سازی اثر فتوبلیچینگ بر تغییرات غلظت PpIX ضمن درمان با نتایج آزمایشگاهی.....۱۰۹
- شکل ۵-۵: مقایسه نتایج شبیه سازی در هر دو حالت توزیع پذیری اولیه یکنواخت و غیریکنواخت با نتایج آزمایشگاهی.....۱۱۱
- شکل ۵-۶: نتایج شبیه سازی غلظت  $^1O_2$  تولید شده درون بافت هدف بر حسب درصد حجمی بافت برای گروه های درمانی ۲، ۳ و ۴.....۱۱۳
- شکل ۵-۷: بررسی اثر افزایش چگالی توان تابشی بر تغییرات سطح اکسیژن بافت تومور.....۱۱۵
- شکل ۵-۸: نمودار پراکنش برای داده های شبیه سازی و آزمایشگاهی.....۱۱۹
- شکل ۵-۹: شبیه سازی امکان تجدید سطح اکسیژن بافت در بازه خاموش بودن لیزر برای تابش گسسته.....۱۲۶
- شکل ۵-۱۰: مقایسه نتایج شبیه سازی اثر فتوبلیچینگ در کاهش غلظت PpIX، برای تابش پیوسته و گسسته.....۱۲۷
- شکل ۵-۱۱: نتایج شبیه سازی پیش بینی دوز اکسیژن یگانه تولید شده در طول مدت درمان، برای تابش پیوسته و گسسته.....۱۲۸
- شکل ۵-۱۲: نمودار پراکنش داده های شبیه سازی و آزمایشگاهی برای تابش پیوسته و گسسته.....۱۳۰

## فهرست جداول

- جدول ۱-۲: پارامترهای فتوفیزیکی مدل..... ۵۸
- جدول ۲-۲: پارامترهای فیزیولوژیکی مدل..... ۵۸
- جدول ۱-۵: معرفی گروه های درمانی..... ۱۰۶
- جدول ۲-۵: پیش بینی درصد نکروز بافت بر اساس شبیه سازی..... ۱۱۴
- جدول ۳-۵: اطلاعات مربوط به تومور CT26 پس از ۲۴ ساعت از درمان با ALA-PpIX..... ۱۱۷
- جدول ۴-۵: مقایسه درصد نکروز پیش بینی شده توسط شبیه سازی با نتایج پاتولوژی..... ۱۱۸
- جدول ۵-۵: نتایج آزمون k-s برای بررسی نرمال بودن توزیع داده های شبیه سازی و
- آزمایشگاهی..... ۱۲۱
- جدول ۶-۵: ضریب همبستگی داده های شبیه سازی و آزمایشگاهی..... ۱۲۱
- جدول ۷-۵: مقادیر پارامترهای رابطه (۲-۵)..... ۱۲۳
- جدول ۸-۵: مقایسه درصد نکروز پیش بینی شده توسط شبیه سازی با نتایج پاتولوژی برای دو
- نوع تابش پیوسته و گسسته..... ۱۲۹
- جدول ۹-۵: نتایج آزمون k-s برای بررسی نرمال بودن توزیع داده های شبیه سازی و
- آزمایشگاهی در حالت تابش گسسته..... ۱۳۱
- جدول ۱۰-۵: ضریب همبستگی داده های شبیه سازی و آزمایشگاهی برای تابش گسسته..... ۱۳۱

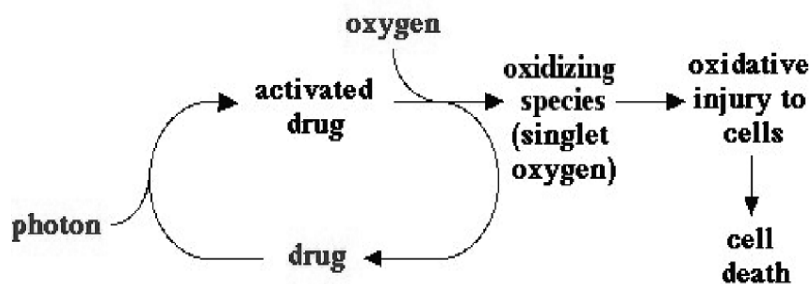
## فصل اول

### مقدمه و بیان مسئله

## ۱-۱ معرفی فتوداینامیک تراپی

فتوداینامیک تراپی<sup>۱</sup> (PDT)، شیمی درمانی همراه با فعال سازی اپتیکی دارو است اما بر خلاف شیمی درمانی که تأثیرات سیستمیک دارد، PDT دارای تأثیر موضعی است و از این لحاظ بیشتر شبیه یک جراحی یا رادیوتراپی است تا شیمی درمانی [۱،۲].

عناصر اصلی در درمان PDT عبارتند از: دارو، نور و اکسیژن. همان طور که در شکل ۱-۱ نشان داده شده است، داروی حساس کننده نوری<sup>۲</sup> با جذب فوتون تابشی، فعال شده و از حالت پایه به حالت برانگیخته منتقل می شود. مولکول برانگیخته با اکسیژن مولکولی موجود درون سلول واکنش داده و رادیکال های اکسیدکننده که معمولاً اکسیژن یگانه<sup>۳</sup> می باشند تولید می کند. سپس رادیکال های اکسیدکننده به ساختارهای سلولی حمله کرده و از طریق مکانیزم اکسایشی به آنها آسیب وارد می کنند. چنین آسیبی از طریق تخریب بافت<sup>۴</sup> منجر به مرگ سلولی می شود [۱-۶].



شکل ۱-۱: اصول کلی حاکم بر فرآیند درمانی PDT [۱].

<sup>۱</sup> - Photodynamic therapy: PDT

<sup>۲</sup> - Photosensitizer

<sup>۳</sup> - Singlet oxygen:  $^1\text{O}_2$

<sup>۴</sup> - Necrosis or Apoptosis

## ۱-۱-۱ تاریخچه مختصری از PDT

همان طور که مطرح شد، فتوداینامیک تراپی یک روش درمانی مبتنی بر استفاده از داروی حساس کننده نوری همراه با تابش نور به منظور تخریب تومورهای سرطانی و ضایعات خوش خیم است. دارو که معمولاً در غیاب نور فاقد اثر تخریبی بر روی بافت می باشد، به شکل سیستمیک (تزریق در عروق خونی) و یا موضعی، چند ساعت یا چند روز قبل از درمان مصرف می شود. در زمان درمان، بافت هدف توسط نور مرئی یا مادون قرمز نزدیک<sup>۱</sup> با طول موجی متناسب با طیف جذب حساس کننده نوری (دارو) تحت تابش قرار می گیرد. فعال سازی دارو بوسیله نور منجر به تولید فرآورده های شیمیایی سمی و نهایتاً موجب تخریب ضایعه مورد نظر می گردد. اگرچه PDT به طور کلینیکی در چند دهه اخیر مورد استفاده قرار گرفته است اما تحقیقات در زمینه واکنش فتوداینامیک تاریخچه طولانی دارد. اولین گزارش ها در زمینه واکنش های فتوشیمیایی فرآیند PDT در اواخر قرن نوزدهم مطرح شدند، زمانیکه راب<sup>۲</sup> و وان تپینر<sup>۳</sup> مشاهده کردند که ترکیب نور و آکریدین نارنجی رنگ منجر به مرگ پارامسی ها شدند. پس از آن وان تپینر نخستین درمان فتوداینامیک را بر روی تومورهای پوست انسان با استفاده از ائوزین<sup>۴</sup> در سال ۱۹۰۳ انجام داد [۳]. بر خلاف انتظار، PDT مدت طولانی مورد اقبال جامعه تحقیقاتی پزشکی قرار نگرفت تا اینکه در سال ۱۹۶۰ محققین در کلینیک مایو<sup>۵</sup> نشان دادند که تزریق هماتوپورفیرین به طور برجسته ای باعث فلوئورسانس تومورها می شود [۳]. این امر نویدبخش توسعه حساس کننده های نوری جدیدی شد که به طور مشخص بافت سرطانی را مورد هدف قرار می دهند. در بین این داروها

---

<sup>1</sup> - Near-infrared light

<sup>2</sup> - Raab

<sup>3</sup> - Von Tappeiner

<sup>4</sup> - Eosin

<sup>5</sup> - Mayo

ترکیبی از پورفیرین‌ها موسوم به مشتقات هماتوپورفیرین<sup>۱</sup> (HPD) کاربرد فراوانی یافت. نوع تصفیه و خالص شده HPD فتوفرین<sup>۲</sup> نام دارد که یکی از پرکاربردترین حساس‌کننده‌های نوری در کاربردهای کلینیکی PDT است [۴]. در اواخر دهه ۱۹۷۰ اولین مطالعات کلینیکی گسترده PDT بر روی انسان و با استفاده از HPD به منظور درمان تومورهای مثانه و پوست انجام شد. از آن زمان به بعد، PDT با استفاده از فتوفرین برای درمان ضایعات پوستی، مثانه، مری و ریه مطرح گردید [۳،۴]. فتوفرین در حال حاضر در آمریکا و اروپا برای درمان سرطان برونشیا، مری و ریه و در برخی کشورها نیز برای سرطان رحم و مثانه به ثبت رسیده است [۵]. نسل جدید حساس‌کننده‌های نوری فاقد محدودیتهای فتوفرین و HPD هستند: فتوفرین و HPD هر دو باعث حساسیت پوستی طولانی مدت نسبت به نور می‌شوند، طول موج‌های کوتاه‌تر از طول موج‌های انتقال بهینه نور در بافت را جذب می‌کنند و همچنین با توجه به اینکه مخلوطی از تعداد زیادی پورفیرین مختلف هستند، تغییر در مقدار هر یک از آنها مشکل‌ساز می‌باشد [۶]. آمینولایوولینیک اسید<sup>۳</sup> (ALA) یکی از داروهای پرکاربرد در زمینه PDT است. در واقع ALA خود یک حساس‌کننده نوری نیست اما منجر به تولید حساس‌کننده نوری پروتوپورفیرین<sup>۴</sup> IX (PpIX) در داخل بدن موجود زنده می‌شود. PpIX القا شده توسط ALA سریعتر از فتوفرین از پوست دفع می‌شود، علاوه بر این ALA به شکل موضعی نیز استعمال می‌گردد که در اینصورت حساسیتهای ناخواسته به نور را کاهش می‌دهد [۷-۵]. کاربرد ALA برای درمان BCC<sup>۵</sup> و AK<sup>۶</sup> توسط FDA تأیید شده است. همچنین در آزمایشات کلینیکی، در درمان سرطان‌های مختلف

---

<sup>۱</sup> - Hematoporphyrin derivative

<sup>۲</sup> - Photofrin

<sup>۳</sup> - Aminolevulinic acid: ALA

<sup>۴</sup> - Protoporphyrin IX: PpIX

<sup>۵</sup> - Basal Cell Carcinoma

<sup>۶</sup> - Actinic Keratosis



مختلف پوستی و شرایط خوش خیم پوستی از پسوریازیس<sup>۱</sup> گرفته تا زگیل های ویروسی<sup>۲</sup> مؤثر بوده است [۸،۷]. به همین منظور در این رساله تأکید بر کاربرد PDT با استفاده از ALA می باشد. در حال حاضر نیز مجموعه وسیعی از سایر کاربردها در مرحله آزمایشات کلینیکی می باشد. در این زمینه می توان به درمان سرطان پروستات، بیماری های پوستی، تومورهای مغزی و سرطان روده اشاره نمود [۲، ۹، ۱۰].

### ۱-۲ مزایا و معایب فتوداینامیک تراپی

از جمله مزایای فتوداینامیک تراپی می توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- نشاندار نمودن ضایعه: در این روش درمانی علیرغم اینکه معمولاً دارو به شکل سیستمیک مصرف می شود اما با توجه به اینکه فعال شدن دارو منوط به تابش نور می باشد، بنابراین با تابش موضعی نور در زمان مناسب می توان بدون آسیب به بافت های نرمال اطراف، ضایعه را تخریب نمود.

۲- عدم نیاز به بیهوشی: این درمان بدون بیهوشی انجام می شود و لذا در مواردی که بیمار به دلیل برخی بیماری ها از جمله بیماری های قلبی یا ریوی، تحمل بیهوشی یا جراحی با درد مختصر را ندارد می تواند کمک کننده باشد [۶، ۸، ۹].

۳- قابلیت تکرار درمان: بر خلاف رادیوتراپی که تکرار درمان اغلب با مشکلات عدیده ای روبرو است این روش درمانی را می توان بارها برای درمان در یک منطقه بکار برد [۶، ۸، ۹]. توجه به این نکته که اغلب تومورهای سرطانی، بیماری های عود کننده بوده و درمان موارد عود بیماری، گاه از درمان بیماری اولیه مشکل تر است اهمیت این مزیت را بیشتر نشان می دهد.

---

<sup>1</sup> - Psoriasis

<sup>2</sup> - Viral warts

۴- نتایج مطلوب در زمینه زیبایی: انجام PDT در تومورهای پوستی با کمترین میزان لک و پیس همراه است و در اغلب موارد نیاز به انجام جراحی های ترمیمی وجود ندارد [۶، ۸، ۹].

۵- یکی دیگر از مزایای مهم PDT این است که در بسیاری موارد، تومورهای وسیع و تقریباً غیرقابل جراحی را به اندازه ای کوچک و محدود می کند که با درمان های رایج به راحتی درمان می شود [۶]. نمونه آن تومورهای وسیع پوستی است که بعد از PDT و کوچک شدن ضایعه، درمان آن ها با بی حسی موضعی انجام پذیر می گردد.

در خصوص معایب این روش درمانی نیز می توان به موارد زیر اشاره نمود:

۱- حساسیت به نور: با توجه به جذب حساس کننده نوری در تمام سلول های بدن، چشم و پوست فرد بیماری که این ماده را دریافت می کند در معرض خطر حساسیت به نور و سوختگی قرار می گیرد. این بیماران پس از تزریق لازم است به مدت یک هفته از قرار گرفتن در معرض نور مستقیم خورشید پرهیز نمایند [۶].

۲- محدودیت ها: اشکال دیگر این روش عدم کاربرد آن در مواردی است که تزریق حساس کننده نوری مجاز نیست<sup>۱</sup>. این موارد شامل نارسایی پیشرفته کبد، کلیه و قلب می باشد [۶].

۳- هزینه نسبتاً بالا: به نظر می رسد یکی از موانع گسترش PDT در سطح دنیا هزینه های نسبتاً بالای آن ( در آمریکا حدود چهار تا پنج هزار دلار برای هر جلسه درمانی) باشد [۶].

## ۲-۱ فرآیندهای فتوشیمیایی و فتوفیزیکی حاکم بر فتوداینامیک تراپی

پروسه فرآیند PDT شامل دو مرحله است. در مرحله اول، پس از مصرف دارو به شکل موضعی یا سیستمیک، دارو درون بافت هدف تجمع می یابد. در مرحله دوم، نور با طول موج

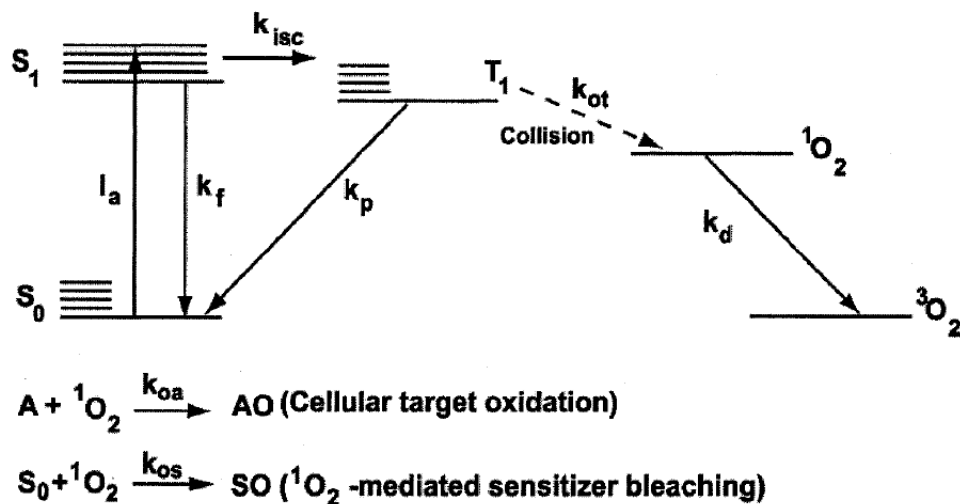
---

<sup>1</sup> - Contraindication

مشخص و متناسب با طول موج پیک جذب دارو تابش می شود. با تابش نور فرآیندهای فتوفیزیکی و فتوشیمیایی آغاز می شوند که نهایتاً با تولید  $^1\text{O}_2$  منجر به مرگ سلولی می شوند.

فرآیندهای فتوفیزیکی و فتوشیمیایی تشکیل  $^1\text{O}_2$  در نمودار سطح انرژی شکل ۱-۲ نمایش داده شده اند. حساس کننده ای که در حالت پایه قرار دارد ( $S_0$ ) پس از تابش نور، برانگیخته شده و به حالت  $S_1$  منتقل می شود. نرخ جذب فوتون در این فرآیند با  $I_a$  نمایش داده شده است. مولکولی که در حالت  $S_1$  است می تواند با تابش نور یا بدون تابش نور با نرخ  $k_f$  به حالت پایه اش برگردد، یا با یک تبدیل داخل سیستمی به حالت سه تایی  $T_1$  با نرخ  $k_{isc}$  برانگیخته شود. تابش ناشی از برگشت  $S_1$  به  $S_0$  فلورسانس نامیده می شود.  $T_1$  نیز می تواند با نرخ  $k_p$  به  $S_0$  برگردد یا انرژی خود را از طریق برخورد به اکسیژن مولکولی حالت پایه ( $^3\text{O}_2$ ) با نرخ  $k_{ot}$  انتقال دهد. تابش در برگشت از  $T_1$  به  $S_0$  فسفرسانس نامیده می شود و این انتقال به دلیل قانون انتخاب اسپین الکترون ممنوع می باشد. کسری از برخوردهای بین مولکول های برانگیخته حالت سه تایی و  $^3\text{O}_2$  منجر به تشکیل  $^1\text{O}_2$  می شود. تحریک مستقیم اکسیژن از حالت سه تایی به حالت یگانه به دلیل قانون انتخاب مولکولی ممنوع است.  $^1\text{O}_2$  به شدت واکنش پذیر است و می تواند به سرعت با نرخ  $k_{oa}$  اجزاء سلولی (A) را اکسید کرده و منجر به مرگ سلول شود. مولکول اکسیژن از طریق واکنش شیمیایی  $^1\text{O}_2$  با مواد سلولی از سیستم خارج می شود. مسیری که در اینجا معرفی شد تحت عنوان مکانیزم نوع II شناخته می شود که فرآیند فتوشیمیایی اصلی در PDT می باشد. طول عمر  $^1\text{O}_2$  در محیط بیولوژیک کمتر از  $0.04-0.1 \mu\text{s}$  و محدوده انتشار آن تقریباً  $10-20 \text{ nm}$  است [۱۱]. این فاصله انتشار کوتاه، در مقایسه با قطر سلول که  $10-15 \mu\text{m}$  است، موجب محدود شدن  $^1\text{O}_2$  در حجم کوچکی می شود و در نتیجه آسیب احتمالی وارده به بافت های سالم اطراف ضایعه را حداقل می سازد. این مسئله یکی از ویژگی هایی است که PDT را نسبت به درمان های متداول از جمله شیمی درمانی و رادیوتراپی برجسته می نماید.  $^1\text{O}_2$  همچنین می تواند با نرخ ثابت  $k_d$  به  $^3\text{O}_2$  تبدیل شود یا با مولکول دارو که در حالت پایه قرار دارد واکنش داده و مولکول دارو را به

شکل غیر قابل بازگشتی از چرخه درمان خارج کند. به این فرآیند کاهش مولکول های دارو توسط  $^1O_2$  فتوبلیچینگ<sup>۱</sup> گفته می شود. نرخ فتوبلیچینگ در شکل ۱-۲ با  $k_{os}$  نمایش داده شده است. چنانچه مولکول دارو بوسیله فتوبلیچینگ مصرف نشود، هر مولکول می تواند بارها برانگیخته شده و مولکول های  $^1O_2$  بسیاری تولید کند.



شکل ۱-۲: دیاگرام جابلونسکی<sup>۲</sup> برای فرآیند تولید اکسیژن یگانه در PDT [۱۲].

### ۳-۱ بیان مسئله

اگرچه PDT در حوزه درمان تومورها قابلیت های خوبی از خود نشان داده است، اما روند پذیرش آن بعنوان مسیر اصلی درمان تومور سرعت زیادی نداشته است [۱۰]. این امر تا حدودی نتیجه ضعف در حوزه دوزیمتری PDT می باشد [۱۳]. منظور از دوزیمتری تعیین دوز داروی مصرفی و دوز نور تابشی است بگونه ای که نهایتاً نتیجه درمان رضایت بخش باشد. بنابراین

<sup>۱</sup> - Photobleaching

<sup>۲</sup> - Jablonski