

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه تربیت معلم
دانشکده علوم
گروه زیست‌شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته سلولی - تکوینی جانوری

**بررسی روش درمانی فوتودینامیک در حذف جنین رت: مدلی برای درمان
بارداری خارج رحمی در انسان**

استاد راهنما:

دکتر محمد نبیونی

استاد مشاور:

دکتر محمد حسین مجلس آرا

تهیه و تنظیم:

آذر شیخ‌الاسلامی

شهریور 1389

چکیده

فتودینامیک تراپی (PDT) روشی است که با استفاده همزمان از یک ماده شیمیایی و نور به تخریب بافت سرطانی می‌پردازد. شباهت بین تومور و جنین تازه لانه‌گزینی شده فراوان است: هر دو توده‌هایی از سلول‌های با سرعت تقسیم بالا هستند که حالت تهاجمی به بافت‌های مجاور دارند و سیستم عروقی جدیدی می‌گسترانند. و از آنجاییکه بارداری خارج‌رحمی (EUP) درمان قطعی ندارد و درمان‌های قدیمی (دارویی و جراحی) گزینه‌های کارآمدی نیستند، بکارگیری PDT برای درمان بارداری خارج‌رحمی پیشنهاد می‌شود. در این مطالعه، رت حامله بیهوش، پایین شکم باز و رحم بر سطح شکم قرار گرفت. ماده حساس به نور، هماتوپورفیرین، بطور موضعی به داخل جفت یکی از جنین‌ها تزریق، و به فاصله 5 دقیقه لیزر (Nd:yag, 532nm, 50mW) به همان بخش تابیده شد. رحم به داخل شکم بازگردانده و پس از 48 ساعت، نتیجه کار از طریق آنالیزهای هیستولوژیک بررسی و سلامت بافت رحم تیمار شده پس از زایمان با رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای پروتئین SMA (α -Smooth Muscle actin) تایید گردید. 48 ساعت پس از جراحی، تفاوت آشکاری از لحاظ اندازه و رنگ در جنین‌های تیمار شده مشاهده گردید. در نمونه‌های کنترل، جفت و جنین سالم و طبیعی بوده، در نمونه تیمار شده، جفت و جنین به شدت آسیب دیده بدون اینکه آسیب آشکاری در بافت رحم مشاهده شود. نتایج سونوگرافی و مطالعات بافتی موید این است که قدرت باروری حفظ می‌شود. این کار روش جدیدی از بکارگیری فتودینامیک برای حذف واحدهای جنینی-جفتی در رت حامله است که مدلی برای درمان حاملگی خارج رحمی در انسان محسوب می‌شود. آنالیز بافتی حیوانات تیمار شده، عدم وجود آسیب ساختاری پایدار را در رحم تایید می‌کند. حیوان حامله تیمار شده، دوباره جفتگیری کرده، مراحل بارداری و زایمان مجدد را با موفقیت پشت سر گذاشت که نتایج حاصل از سونوگرافی و مشاهدات ماکروسکوپی، مبین آن است. در نهایت، در حالتی که درمان مناسبی برای حاملگی خارج رحمی- که درصد شیوع نسبتاً بالایی نیز دارد (10-20/1000 حاملگی‌ها)- وجود ندارد، PDT می‌تواند روش مناسبی محسوب شود.

واژگان کلیدی: فوتودینامیک تراپی، حاملگی خارج رحمی، ماده حساس به نور، باروری

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
- 4 -	بخش اول
- 4 -	مقدمه
- 5 -	1-1 فتودینامیک تراپی (PDT)
- 8 -	1-1-1 حسگرهای نوری
- 12 -	2-1-1 منابع نوری
- 13 -	3-1-1 اکسیژن
- 13 -	4-1-1 مزایا و معایب
- 14 -	5-1-1 کاربردهای کلینیکی فتودینامیک تراپی
- 17 -	6-1-1 مسیرهای سیگنال دهی درگیر در فتودینامیک تراپی
- 18 -	7-1-1 مکانیسم‌های مرگ سلولی
- 22 -	8-1-1 مسیرهای مرگ سلولی القاشده توسط PDT
- 25 -	2-1 حاملگی خارج رحمی (Extrauterine Pregnancy: EUP)
- 25 -	1-2-1 گستردگی و شیوع
- 26 -	2-2-1 شیوع موقعیت
- 27 -	3-2-1 پاتوژنز و فاکتورهای خطر (Pathogenesis and Risk Factors)
- 30 -	4-2-1 علائم و نشانه ها
- 31 -	5-2-1 EP و تکنولوژی های کمکی تولیدمثل (ART)

- 31 - ----- 6-2-1 خصوصیات سیتوژنتیکی حاملگی اکتوپیک
- 32 - ----- 7-2-1 نقش ماکروفاژها در حاملگی اکتوپیک لوله ای
- 34 - ----- 8-2-1 نقش ماکروفاژها در تولید مثل
- 34 - ----- 9-2-1 بیان CB1 در حاملگی خارج رحمی
- 36 - ----- 10-2-1 بیان اینترلوکین-11 (IL-11)
- 37 - ----- 3-1 α -Smooth Muscle Actin (SMA)
- 39 - ----- 4-1 فرضیه و هدف
- 40 - ----- بخش دوم
- 40 - ----- مواد و روشها
- 41 - ----- 1-2 وسایل و مواد مورد نیاز
- 41 - ----- 1-1-2 وسایل مورد نیاز
- 43 - ----- 2-1-2 مواد مورد نیاز
- 45 - ----- 2-2 طرح کلی پروژه تحقیقاتی
- 45 - ----- 3-2 حیوان آزمایشگاهی
- 46 - ----- 4-2 چگونگی تهیه محلول همتوپورفیرین
- 47 - ----- 5-2 روش جراحی
- 52 - ----- 1-5-2 بررسیهای هیستولوژیک
- 52 - ----- 2-5-2 بررسی سلامت بافت رحم و حفظ قدرت باروری
- 53 - ----- 6-2 تهیه نمونه جهت برشگیری و رنگ آمیزی
- 54 - ----- 7-2 مراحل آمادهسازی نمونهها جهت هیستوتکنیک
- 54 - ----- 1-7-2 تثبیت نمونهها
- 54 - ----- 2-7-2 آبیگری نمونهها

- 54 - ----- 3-7-2 شفاف‌سازی نمونه‌ها
- 55 - ----- 4-7-2 نفوذ پارافین و قالب‌گیری
- 55 - ----- 5-7-2 برش‌گیری با میکروتوم
- 56 - ----- 8-2 رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E)
- 57 - ----- 1-8-2 نحوه تهیه رنگ هماتوکسیلین مایر
- 57 - ----- 2-8-2 تهیه رنگ ائوزین
- 58 - ----- 9-2 رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی
- 58 - ----- 1-9-2 روش کار
- 60 - ----- 10-2 آنالیز آماری
- 61 - ----- **بخش سوم**
- 61 - ----- نتایج
- 62 - ----- 1-3 مشاهدات هیستولوژیک
- 70 - ----- 2-3 سلامت بافت رحم و حفظ قدرت باروری
- 75 - ----- **بخش چهارم**
- 75 - ----- بحث و تفسیر
- 83 - ----- 1-4 نتیجه‌گیری کلی
- 84 - ----- 2-4 پیشنهادات
- 85 - ----- **بخش پنجم**
- 85 - ----- منابع

بخش اول

مقدمه

1-1 فتودینامیک تراپی (PDT)

در درمان بدخیمی‌ها و ناهنجاری‌ها، اغلب به دنبال به حداقل رساندن آسیب به بافت سالم هستیم. برای رسیدن به این مهم، ضروری است سلول‌های بدخیم به نحوی نشاندار شوند. با ورود فن‌آوری لیزر به علم پزشکی، نیاز به یک ماده شیمیایی حساس به نور احساس شد. روش درمانی نوین فتودینامیک، نه تنها در درمان بدخیمی‌ها، که در بهبود بیماری‌های غیر بدخیم توانسته است موثر واقع شود. در ضریب موفقیت این روش، عواملی همچون ماده شیمیایی حساس به نور (حسگر نوری)، طول موج لیزر، زمان پرتودهی و میزان اکسیژن در بافت هدف دخالت دارند (Brancaleon & Moseley, 2002).

فتودینامیک تراپی (Photodynamic Therapy: PDT) در حقیقت، یک درمان تاییدشده کلینیکی برای بیماری‌های سرطانی و غیر سرطانی می باشد. این روش، مواد شیمیایی فعال شونده با نور (عوامل حساس به نور) را بکار می‌گیرد. این مواد فوتون‌ها را دریافت کرده، انرژی نور را برای تولید گونه‌های مولکولی راکتیو سیتوتوکسیک مصرف می‌کنند (Husain et al., 2005).

در این روش، یک داروی حساس به نور غیرسمی به طور موضعی در محل تیمار با نور متمرکز با طول موج مناسب ترکیب می‌شود تا آسیب سلولی/بافتی را در یک حالت وابسته به اکسیژن القا کند. نور می‌تواند از طریق فیبرهای اپتیک، در حالتی کاملاً کنترل شده و غیرتهاجمی منتقل شود (Varano et al., 2005).

مولکول‌های رنگی موسوم به حسگر نوری، با برانگیزش شدیدی ناشی از لیزر، زنجیره‌ای از واکنش‌ها را پایه‌ریزی می‌کنند، که نتیجه آن آزاد شدن محصولات شدیداً سمی است و باعث اکسیداسیون برگشت ناپذیر ساختارهای حیاتی می‌گردند. حسگر نوری، با جذب فوتون‌های لیزر، ابتدا به حالت یکتایی برانگیخته در می‌آید که دارای انرژی بسیار بالا و نیم عمر کوتاه است. این حالت برانگیخته یگانه، با گسیل نور فلورسنس به همراه آزاد شدن یک مولکول پایه، به حالت سه گانه با انرژی کمتر و نیم عمر بیشتر می‌رسد. انرژی این مولکول سه گانه به

اکسیژن بافتی منتقل شده، اکسیژن یگانه تولید می کند، و به دنبال آن گونه های اکسیژن راکتیو¹ ایجاد می شوند، که سمی بوده، آسیب بافتی را به دنبال دارند (Lisnjak et al., 2005).

در حقیقت، حساسیت به نور در حسگر نوری، باعث فعال شدن آن و انتقال انرژی یا الکترون به اکسیژن مولکولی و ایجاد گونه های اکسیژن راکتیو (ROS) سیتوتوکسیک می شود. نیم عمر کوتاه ROS در محیط بیولوژیکی (μs) (Takeuchi et al., 2003)، فاصله انتشار را به کمتر از 20 نانومتر کاهش داده، آسیب به منطقه تابشی را محدود می کند (Takeuchi et al., 2003).

با تزریق داخل وریدی یا موضعی ماده حساس به نور که به نوع دارو و پروتکل درمانی بستگی دارد، سمیت نوری می تواند از طریق سلول های تومور هدف یا رگ های تومور اعمال شود (Li et al., 2004).

با وجود اینکه از زمان پیدایش PDT نزدیک به یک قرن می گذرد، روش جدیدی محسوب می شود، که با گذشت زمان پیشرفت زیادی داشته است، و در سال 1903 فتودینامیک درمانی برای اولین بار در درمان سرطان پوست با استفاده از ترکیب ائوزین 4 در برابر نور خورشید انجام گرفت (میران بیگی و جرجانی، 1386). اولین تلاش ها در جهت بکارگیری داروهای حساس به نور برای درمان بیماری های پوستی به مصر، هند و یونان باز می گردد، که از آن در درمان پسوریازیس و ویتیلیگو استفاده شده است (Lukšienė Z., 2003).

هماتوپورفرین² به عنوان اولین ماده حساس به نور در سال 1911 شناسایی شد، و کم کم خاصیت تجمع این ماده درون سلول های بدخیم مورد توجه قرار گرفت. به تدریج مشتقات هماتوپورفرین (HPD)³ به دلیل ویژگی انتخابی تر بودن تجمع در سلول های بدخیم، جایگزین شدند. تحقیقات گسترده تر در زمینه بهبود ویژگی های حسگرهای نوری، به تولید ترکیب تکامل یافته HPD به نام پورفایمر سدیم⁴ یا فتوفرین⁵ منجر شد. با گذشت زمان، تغییرات در مواد شیمیایی حساس به نور در جهت بهبود نتایج کار ایجاد شد، و با ایجاد نسل سومی از

¹ ROS: Reactive Oxygen Species

² Hematoporphyrin

³ Hematoporphyrin derivatives

⁴ Porfimer sodium

⁵ Photofrin

حسگرهای نوری با بازدهی بیشتر نسبت به نسل اول و دوم، هر یک کاربرد خاصی در PDT پیدا کردند. از آنجایی که پزشک و بیمار هر دو خواهان کاهش آسیب‌های احتمالی وارده به بافت‌های سالم اطراف بافت آسیب دیده می‌باشند، مدل سازی این روش درمانی می‌تواند موثر باشد. در واقع این ابزار مفید قادر است نتایج را پیش از درمان با دقت پیش‌بینی کند، و در جهت بهبود نتایج کار پزشک مفید باشد. در این روش، هرچه میل ترکیبی دارو با سلول‌های توموری به نسبت سایر بافت‌ها بیشتر باشد، بازدهی بهتری می‌توان برای کار متصور شد (میرانیگی و جرجانی، 1386).

مزیت مدل‌سازی و شبیه‌سازی انجام‌شده در بهینه‌سازی روش فتودینامیک‌تراپی بدون نیاز به روش‌های آزمون و خطای کلینیکی است. به این ترتیب می‌توان مناسب‌ترین زمان برای تابش لیزر را تخمین زد. همچنین نتایج بدست‌آمده نشان می‌دهد که هر چه میل ترکیبی دارو با سلول‌های بافت سرطانی نسبت به سایر بافت‌ها بیشتر باشد، شانس موفقیت در درمان بیشتر می‌شود (میرانیگی و همکاران، 1385).

در روش درمانی فتودینامیک، ترکیب حساس به نور بطور انتخابی در سلول‌های هدف با قدرت تکثیر بالا تجمع یافته، پس از تابش موضعی نور با طول موج مناسب، بافت از طریق آپوپتوز و یا نکروز دچار تخریب می‌شود. روش‌های بسیاری در جهت افزایش کارایی فتودینامیک می‌توان نام برد. بعنوان مثال بررسی فعالیت ضد تکثیری حسگرهای نوری جدید، ترکیب فتودینامیک با دیگر روش‌های درمانی در سطح مولکولی، ردیابی و شناسایی مکانیسم آپوپتوز و بکارگیری موثر آنها، افزایش کارایی درمان از طریق تابش یونیزه‌کننده و یا بالا بردن درجه حرارت از آن جمله‌اند (Adams et al., 2007).

1-1-1 حسگرهای نوری

داروهای حساس به نور زیادی در 10 سال اخیر در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) و *in vivo* مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. شکل 1-1، شایع‌ترین حسگرهای نوری و پیش‌سازهای آنها را در فتودینامیک‌تراپی نشان می‌دهد (Kalka et al., 2000).

<p>Porphyrins Hematoporphyrin derivative Dihematoporphyrin ether/ester Porfimer sodium Tetrasodium-meso-tetraphenylporphyrin-sulphonate Metallotetra-azaporphyrin</p>
<p>Porphyrin precursors δ-Aminolevulinic acid (ALA) δ-Aminolevulinic acid (ALA)-methyl-, propyl-, hexyl-esters</p>
<p>Phthalocyanines Chloroaluminum tetra-sulfonated phthalocyanine Zinc(II)phthalocyanine Silicone naphthalocyanine Aluminum sulfonated phthalocyanine</p>
<p>Porphycenes 9-Acetoxy-2,7,12,17-tetra-N-propylporphycene 2-Hydroxyethyl-7,12,17-tris(methoxyethyl)porphycene 23-carboxy-24-methoxycarbonylbenzo(2, 3)-7,12,17-tri(methoxyethyl)-porphycene</p>
<p>Chlorines Monoaspartyl chlorine e_6, diaspartyl chlorine e_6 Chlorine e_6 sodium, bacteriochlorin a Benzoporphyrin derivative monoacid ring A</p>
<p>Pheophorbides Pheophorbide a, bacteriopheophorbide</p>
<p>Others Fluoresceins (fluorescein sodium, tetrabromofluorescein-eosin) Anthracenes (anthraquinone, acridine orange, yellow) Hypericin Furocoumarin (5-methoxypsoralen, 8-methoxypsoralen) Chlorophyll derivatives Purpurins (metallopurpurin, tin etiopurpurin Sn ET2) Phenothiazines Methylene blue, violet green Azure C, thionine, Nile blue A Hypocrellin Rose Bengal Rhodamine 123 Lutetium texaphyrin</p>

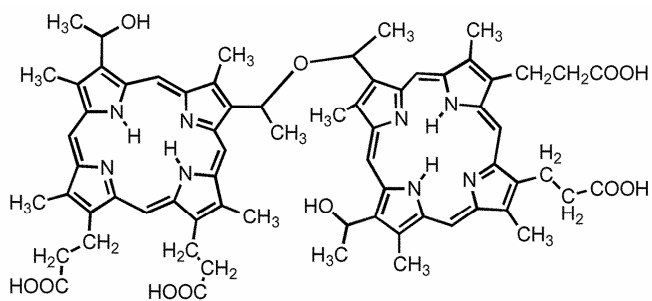
شکل 1-1 حسگرهای نوری و پیش‌سازهای آنها مورد استفاده برای کاربردهای

آزمایشی و کلینیکی (Lukšienė Z, 2003)

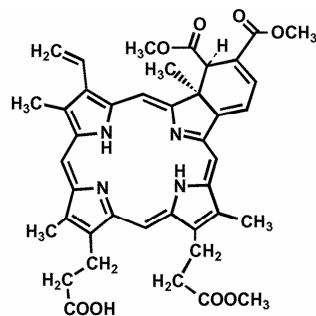
ویژگی‌های فیزیکی-شیمیایی حسگرهای نوری در بازده فتودینامیک بسیار اهمیت دارند. خلوص شیمیایی، توانایی موقعیت‌یابی اختصاصی در بافت توموری، فاصله زمانی کوتاه بین اعمال دارو و تجمع حداکثری آن در بافت با تکثیر بالا، پاکسازی سریع از بافت‌های سالم، فعالیت در طول موج با نفوذپذیری بافتی مناسب، ایجاد میزان بالایی از اکسیژن یگانه، و عدم سمیت در تاریکی، ویژگی‌های مطلوبی از یک حسگر نوری مناسب می‌باشند. پیش‌شرط اساسی برای پاسخ مناسب به حساسیت نوری، میزان کافی از دارو است که در بافت هدف واقع می‌شود. در ابتدا، حسگر نوری توسط اکثر سلول‌های سالم و با قدرت تکثیر بالا برداشته می‌شود، در حالیکه در دسته دوم مدت بیشتری باقی می‌ماند. مکانیسم‌های این حضور انتخابی طولانی مدت هنوز با جزئیات کامل مشخص نیست. افزایش نفوذپذیری عروق خونی به همراه فیلتراسیون ضعیف لنفاتیکی در بافت‌های توموری می‌تواند در حفظ دارو در جراحات‌های توموری مشارکت داشته باشد (Henderson & Dougherty, 1992).

مشتق همتوپورفیرین (HPD)، اولین حسگر نوری بود که برای درمان کلینیکی بصورت سیستمیک مورد استفاده قرار گرفت. حسگر نوری دیگر - فتوفیرین (PII) - دارای چندین پیک جذب است که می‌تواند در موارد تشخیصی بسیار مفید واقع شود. متأسفانه، نفوذ بافتی قابل توجه با نور با طول موج 630 تا 635 نانومتر حاصل می‌شود، که با جذب ضعیف‌تری از PII مطابق است. بعلاوه، تجمع پوستی داروهای حساس به نور با پایه پورفیرینی و پاکسازی کند آنها از پوست، منجر به حساسیت پوستی طولانی مدت می‌شود، که فرد را مجبور می‌کند مدتی دور از نور بماند (Sibata et al., 2001).

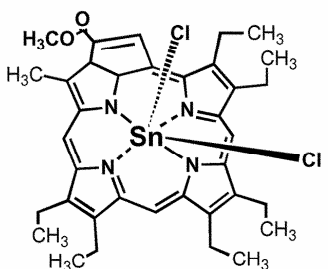
انواع ساختارهای شیمیایی که حسگرهای نوری دارا می‌باشند در شکل 1-2 آمده است.



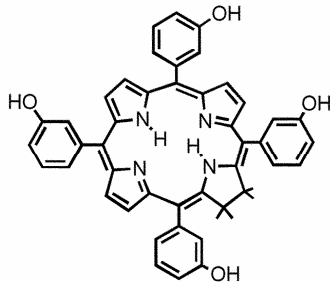
Photofrin (HPD)



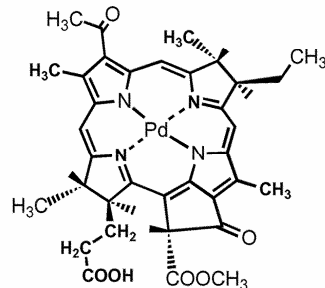
Benzoporphyrin derivative (BPD)



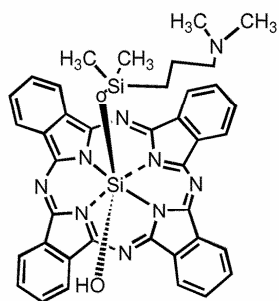
Tin etiopurpurin (SnEt₂)



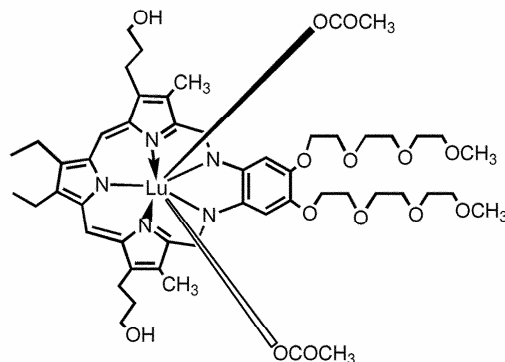
m-tetrahydroxyphenyl chlorin (mTHPC)



TOOKAD



Phthalocyanine PC4



Lutetium texaphyrin (Lutex)

شکل 2-1 ساختارهای شیمیایی حسگرهای نوری مورد استفاده در آزمایشات کلینیکی (Hamblin and Hasan,

2004)

1-1-2 منابع نوری

در ابتدا، روش‌های بکارگیری نور در درمان بیماری‌ها با استفاده از لامپ‌های تخلیه گازی قدیمی انجام می‌شد. ایجاد لیزرهای تجهیز شده با فیبرهای نوری، انقلابی در این روش بوجود آورد، و موارد استفاده آن را در علم پزشکی توسعه داده، انتقال نور بطور داخلی - تقریباً به تمام قسمت‌های بدن انسان - را فراهم ساخت. درمان فتودینامیک در درماتولوژی، به علت در معرض بودن پوست در مقابل نور آسان است، و این اجازه را می‌دهد که از هر منبع نوری با طیف مطلوب استفاده شود. لامپ هالوژن متال، که تابش 600 تا 800 نانومتر را در تراکم انرژی بالا منتشر می‌کند، لامپ زنون با قوس کوتاه، در یک عرض باند بین 400 تا 1200 نانومتر قابل تنظیم است. پرتوی نوری گسترده‌ای که توسط لامپ‌های ناپیوسته تولید می‌شود، برای درمان جراحات‌های بزرگ مناسب است (Uzdensky, 2010).

در مقابل لامپ‌های التهابی قدیمی، لیزرها انتخاب دقیقی از طول موج و کاربرد دقیقی از نور را فراهم می‌کنند. لیزرهای پالسی نظیر لیزر بخار طلا¹ و لیزر رنگ پمپی لیزر بخار مس²، پالس‌های نوری کوتاهی را از میلی‌ثانیه تا نانو ثانیه ایجاد می‌کنند (Fisher, 1995).

واژه لیزر در حقیقت از حروف اول کلمات عبارت "light amplification by stimulated emission of radiation" تشکیل شده است. در قلب هر لیزر ماده فعال وجود دارد که بهره نوری را در یک ناحیه باریکی از طول موج به دست می‌دهد و در حقیقت لیزر به نام ماده فعال خود نامیده می‌شود. لیزرها بسته به طبیعت فیزیکی ماده فعال خود به 4 دسته تقسیم می‌شوند که شامل لیزرهای آلیاژ شده با عایق، لیزرهای نیمه‌هادی، گازی و رنگی هستند (Geusic et al., 1964).

¹ GVL : Gold Vapor Laser

² CVDL : Copper Vapor Dye Laser

مقایسه کارایی لیزرهای موج پیوسته و پالسی در عمل هیچ تفاوتی نشان نداده است. لیزرهای حالت جامد قابل تنظیم، نظیر لیزر neodymium:YAG، بخصوص برای PDT مناسب‌اند. سیستم‌های لیزری اشاره شده، پرهزینه، نسبتاً غیرقابل انتقال، و با درصد بالای آسیب‌پذیری می‌باشند. ایجاد لیزرهای دیود نیمه‌هدایتگر، روش نوینی در جهت رفع این معایب است. لیزرهای دیود قابل انتقال، نظیر لیزر گالیوم-آلومینیوم-آرسنید، نور را در دامنه‌ای از 770 تا 850 نانومتر ایجاد می‌کند، که با پیک‌های جذبی بسیاری از حسگرهای نوری جدید مطابقت دارد (ویلسون جی، 1385، ترجمه عباس بهجت).

3-1-1 اکسیژن

شواهد متعددی این نظریه را تایید می‌نمایند که بازده روش حساسیت نوری مستقیماً به میزان O_2 در محیط تومور وابسته و مرتبط می‌باشد. سلول‌های با اکسیژن کم در مقابل این روش بسیار مقاوم می‌باشند، و خود واکنش فتودینامیک می‌تواند اکسیژن را به اندازه‌ای کاهش دهد که برای مهار تاثیرات بیشتر فتودینامیک کافی باشد. آنچه به روشنی می‌توان نتیجه گرفت این است که مقادیر بالای اکسیژن می‌تواند تاثیر فتودینامیک را افزایش دهد (Tsytler et al., 2008).

4-1-1 مزایا و معایب

از مزیت‌های اصلی PDT در برابر دیگر روش‌های درمانی، می‌توان به درجه بالای انتخابی بودن تجمع دارو در بافت هدف، عدم سمیت عمومی دارو به تنهایی، قابلیت تاباندن نور فقط به بافت مورد نظر، امکان درمان چندین جراحات بطور همزمان، و قابلیت تیمار مجدد تومور به منظور بهبود نتیجه کار اشاره کرد (مارکوف نایمر 1381، ترجمه پرویز پروین).

همچنین، در این روش اغلب نیازی به بیهوشی و یا بی‌حسی موضعی نیست. قابلیت تکرار درمان در محل ضایعه، بعنوان نکته مثبتی است که در رادیوتراپی دیده نمی‌شود. با بکارگیری روش فتودینامیک در ضایعات پوستی، محل

زخم پس از تیمار چندان بدشکل نمی‌شود و معمولاً نیازی به جراحی‌های زیبایی و ترمیمی نیست (میران‌بیگی و جرجانی، 1386).

بعلاوه، بررسی‌های متعدد نشان از کاربردهای گسترده روش فتودینامیک در زمینه‌های گسترده‌ای از علوم مختلف و در شرایط متفاوت دارند، که از آن جمله می‌توان به مشکلات پوستی، بیماری‌های عفونی، آرتريت روماتوئید، تحلیل ماکولار وابسته به سن¹، تنگی عروق، ایدز و بیماری‌های خونی اشاره کرد، که ممکن است با خاصیت حساسیت به نور با موفقیت درمان شوند (Errolr et al., 2001).

لازم به ذکر است که این روش همچون دیگر روش‌های درمانی، در کنار محاسنی که برشمردیم، دارای معایبی نیز می‌باشد، که از جمله آنها می‌توان به حساسیت به نور اشاره کرد که بسته به روش تزریق حسگر نوری، و مسیر انتخابی درمان در بیمار ممکن است دیده شود، که البته با پیشرفت داروهای حساس به نور رو به بهبود می‌باشد (Castano et al., 2004). این روش همچنین در افرادی که به دلیل بیماری‌های دیگر نظیر لوپوس، دارای حساسیت به نور هستند قابل اجرا نیست. و نیز در متاستازهای منتشر در بدن، فتودینامیک جایگاهی ندارد. از طرف دیگر، از مهمترین دلایلی که باعث شده درمان فتودینامیک چندان گسترش نیابد، هزینه بالای اجرای آن است (Ramira et al., 2004).

1-1-5 کاربردهای کلینیکی فتودینامیک تراپی

اولین کاربرد کلینیکی برای فتودینامیک با واسطه فتوفرین در کانادا بعنوان یک درمان مکمل برای حذف تومورهای مثانه بوده است. سازمان غذا و دارو، فتوفرین را بعنوان داروی حساس به نور در درمان سرطان مری و ریه پذیرفته است. در سال 2003، فتوفرین برای درمان آسیب‌های پیش‌سرطانی در بیماران با سرطان مری به ثبت رسید (Tang et al., 2004).

¹ AMD: Age-related Macular Degeneration

موارد مشابهی از ثبت دارو در کشورهای اروپایی، کانادا و ژاپن دیده می‌شود. بعنوان مثال فتودینامیک با پایه Temeporfin، در اتحادیه اروپا برای درمان سرطان‌های سر و گردن، و آمینولولینیک‌اسید (ALA) و مشتقات استری آن در اروپا برای درمان چندین سرطان پوستی معرفی شده‌اند (Brown et al., 2004).

بعلاوه، نتایج چشمگیری از PDT با واسطه فتوفورین در بیماران با سرطان‌های سر و گردن (بویژه سرطان‌های حنجره، حلق و حفره دهانی)، کارسینومای صفراوی، سرطان پستان، و سرطان‌های پوست بدست آمده‌است (Dougherty TJ, 1992).

اکثر کاربردهای کلینیکی PDT برای درمان عفونت‌ها تاکنون در ارتباط با آسیب‌های ویروسی بوده‌است. در سال‌های 1970، با همه‌گیر شدن نوعی بیماری پوستی (herpes)، فتودینامیک بعنوان درمانی برای آسیب‌های سطحی بسیار مورد توجه قرار گرفت. رنگ‌های مختلفی (شایع‌ترین آن قرمز خنثی)، بصورت موضعی در جراحات ایجاد شده به کار گرفته شدند، که به دنبال آن نور (اغلب نور سفید) اعمال می‌شد (Melnick J. L, 1973).

اما این روش بوسیله Myers و همکارانش با بکارگیری یک روش کلینیکی کنترل‌شده، بدون اثرات جانبی و با افزایش تاثیرات درمانی دچار تغییراتی شد. پاپیلوماتوزیس، حاصل از ویروس انسانی پاپیلوماتوزیس (HPV)، از طریق فتودینامیک سیستمیک و موضعی درمان شده‌است (Myers et al., 1975).

در مسیر تنفسی، پاپیلوماتوزیس بیماری خطرناکی است که هم در کودکان و هم در افراد بزرگسال دیده می‌شود، و می‌تواند منجر به انسداد کامل مسیر تنفسی شود. درمان‌های قدیمی نمی‌توانند از عود مجدد بیماری جلوگیری کنند.

فتودینامیک سیستمیک با دی‌هماتوپورفیرین اتر¹ (4/25 mg/Kg) در 48 بیمار آزمایش شد، که 50J از نور لیزر 630nm را 48 ساعت پس از دارو دریافت کردند. پیشرفت قابل توجهی با یک کاهش معنی‌دار در میزان رشد

پاپیلوما در مقایسه با افراد کنترل مشاهده شد (Shikowitz M.J, 1998).

¹ Dihematoporphyrin ether

در سال 1999، Karrer و همکارانش در درمان زنی 65 ساله با زخم‌های زگیل‌مانند روی دست‌ها، بازوها و پیشانی، پس از بکارگیری فتودینامیک با کرم 20% ALA به مدت 6 ساعت روی زخم‌ها و تابش نور 580-740 nm به نتایج مطلوبی دست یافتند. پس از PDT، زخم‌ها پوسته پوسته شده، پس از 2-3 هفته کاملاً ترمیم یافتند بدون اینکه اثر زخم باقی بماند (Hamblin & Hasan, 2004).

گزارشی از بکارگیری PDT در درمان عفونت‌های باکتریایی موضعی، از Lombard و همکارانش موجود است، که در آن 5 بیمار با آبسه مغزی پس از کرانیوتومی و جراحی، هماتوپورفیرین را به داخل بستر آبسه دریافت کرده، و 5 دقیقه بعد مورد تابش نور لیزر قرار گرفتند، که پاسخ کلینیکی مثبتی بدست آمد (Lombard G. F, 1985).

هلیکوباکتریلوری (H. pylori)، باکتری بیماری‌زای شایع، زخم‌های گاستروئودنال در انسان ایجاد می‌کند و با پیشرفت سرطان معده مرتبط است. گزارشات بسیاری از مقاومت آنتی‌بیوتیکی در مقابل درمان‌های قدیمی وجود دارد، که نیاز به یک درمان جایگزین را مسلم می‌سازد. یک آزمایش کلینیکی اولیه، در 13 بیمار با استفاده از 5-ALA خوراکی (20 mg/Kg)، و 45 دقیقه بعد تابش با استفاده از دستگاه اندوسکوپ با لیزر آبی (410 nm، 50 J/cm^2) در منطقه‌ای از گاستریک آنتروم انجام گرفت. در بیوپسی‌های حاصل از منطقه تاییده شده در مقایسه با منطقه کنترل، مشاهده شد که باکتری در ناحیه تابش بسیار بیشتر از بین رفته است (Wilder-Smith C, 2002).

آکنه، از رشد Propionibacterium acnes در غدد سباسه ایجاد می‌شود. PDT با 5-ALA موضعی در 22 بیمار اعمال شد، که هر کدام در 4 حالت در معرض 5-ALA و نور قرمز، فقط 5-ALA، فقط نور قرمز، و نه 5-ALA نه نور قرار گرفتند. 5-ALA بصورت موضعی و پس از 3 ساعت نور با پهنای گسترده 150 J/cm^2 (550-700 nm) بکار گرفته شد. چند هفته پس از تیمار مشاهده شد که آکنه‌های التهابی از سطح پوست پاک شدند. نتایج بدست آمده، نشان از موفقیت عملکرد روش فتودینامیک دارد (Hongcharu W, 2000).

موارد بسیاری از بکارگیری روش فتودینامیک در درمان انواع بیماری‌ها وجود دارد، که رو به گسترش است. آنچه حائز اهمیت است، امن بودن روش درمان است که در این درمان دیده می‌شود.