درمان عارضه تومور مغزی با ترکیب روش‌های فوتودینامیک درمانی و مغناطیس درمانی

محمدامین کیوان، فاطمه رضائی، یگانه آقامحمدی بناب، فروغ شیخ، شادی تشکری

تهران، شریعتی، دانشکده فیزیک، دانشگاه خواجه نصیر الدین طوسی.

چکیده – این مقاله به مطالعه درمان تومور مغزی به وسیله ترکیب روش‌های فوتودینامیک درمانی و مغناطیس درمانی می‌پردازد. در این روش، داروهای حساس به نور توسط پرتو لیزر فعال می‌شوند که در نتیجه ی آن اکسیژن منفرد $^1O_2$ تولید می‌شود. لازم به ذکر است که اکسیژن منفرد، عامل از بین برنده سلول‌های سرطانی می‌باشد. بعلاوه، در این مقاله اثر افزودن میدان مغناطیسی در فرآیند لیزر درمانی مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج نشان می‌دهد که اعمال میدان مغناطیسی به همراه تابش‌دهی لیزر، منجر به حلالیت بیشتر اکسیژن در خون انسان می‌شود. همچنین، نتایج شبیه‌سازی ریاضی گویای این مطلب است که این روش، یک روش موثر، مقرون به صرفه و سریع برای بهبود عملکرد فوتودینامک درمانی می‌باشد.

کلید واژه: فوتودینامیک درمانی، میدان مغناطیسی، لیزر.

Treatment of brain tumor by combination of methods of photodynamic theraphy and magnetic therapy

Mohammad Amin Keyvan, Fatemeh Rezaei, Yeganeh Aghamohammadi Bonab, Forough Sheykh, Shadi Tashakori.

Tehran, Shariati, Khaje Nasir Toosi University of Technology, Physics Faculty.

Abstract- This paper studies on brain tumor treatment through the combination of Photodynamic Therapy and magnetic field therapy. In this method, the photosensitizers are activated by exposing to the laser beam, which as a consequence, the singlet oxygen ($^1O_2$) is generated. It should be mentioned that singlet oxygen is a factor in the killing of the cancerous cells. Furthermore, in this paper the influences of the addition of a magnetic field are investigated in the process of laser therapy. The results show that the effect of magnetic field with laser irradiation lead to dissolving of more oxygen in human blood. Furthermore, the results of mathematical simulation illustrated that this method is this method is an effective, low-cost, and fast approach in improvement of influence of PDT therapy.

Keywords: Photodynamic therapy, magnetic field, laser.

این مقاله در صورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد

[Downloaded from opsi.ir on 2024-10-12]

۱- مقدمه

اغلب تومورهای مغزی به وسیله سلول‌های بدخیم موجود در مغز به وجود می‌آیند که این بیماری بسیار مهلک بوده و سلول‌های عصبی را ویران می‌کند . این سلول‌ها از دسته سلول‌های خود بزرگ شونده و چندتایی می‌باشند . برای درمان سرطان، روش‌های گوناگونی از جمله جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و فوتودینامیک درمانی وجود دارد. فوتودینامیک درمانی یک روش موثر درمان با بهره-گیری از لیزر در بهبود بیماری‌های سرطانی از جمله سرطان مغز می‌باشد. درمان به شیوه فوتودینامیکی در مقایسه با شیمی درمانی و پرتودرمانی، به دلیل عوارض جانبی کمتر، گزیده‌تر می‌باشد. لازم به ذکر است که این روش تقریباً ۳۰ سال است که جهت درمان تومورهای مغزی مورد استفاده قرار گرفته است و نیز تحت پژوهش‌های بالینی دقیق می‌باشد [۱].

به دلیل نقش موثر اکسیژن در فوتودینامیک درمانی، در این مقاله، میزان پخش اکسیژن در بافت مغز در حضور میدان مغناطیسی بر مبنای مدل کراگ محاسبه شده است [۲]. همچنین، از داروی حساس به نور آمینولِوالینیک اسید (ALA) جهت درمان استفاده شده است.

۲-مبانی نظری

بطور کلی دو نوع روش در بهره‌گیری از تکنیک فوتودینامیک درمانی وجود دارد [۳]. در نوع اول، فعل و انفعال نور و رادیکال‌های یونی، تولید اکسیژن منفرد ($^1O_2$) می‌کند [۴]. در نوع دوم، که به علت اثر بخشی بیشتر نسبت به نوع اول در این مقاله مورد استفاده قرار گرفته است، داروهای حساس به نور توسط پرتو لیزر در طول‌موج مشخصی برانگیخته می‌شوند [۵]. سپس، اکسیژن حالت پایه ($^3O_2$) در مغز به اکسیژن منفرد $^1O_2$ برانگیخته می‌شود [۴]. لازم به ذکر است که در اینجا، $^1O_2$ عامل از بین برنده سلول‌های سرطانی می‌باشد. اکسیژن منفرد یکی از حالت‌های فعال مولکول اکسیژن می‌باشد که با تغییر اسپین یکی از الکترون‌های آخرین تراز اکسیژن به‌وجود می‌آید. عوامل زیادی از جمله داروی استفاده شده، شدت نور، طول‌موج پرتو لیزر و غلظت اکسیژن موجود، تعیین کننده میزان کارایی اکسیژن منفرد می‌باشند [۶].

به‌منظور انتخاب داروی حساس به نور مناسب، چند عامل باید در نظر گرفته شود: ۱) دارو نباید دارای سمیت باشد. ۲) باید قابلیت ارسال راحت به تومور را داشته باشد. ۳) بتواند توسط پرتو لیزر برانگیخته شود. ۴) در آب محلول باشد. ۵) مقرون به صرفه بوده و همچنین، ۶) در دسترس باشد. برخی از داروهای حساس به نور کارآمد عبارت اند از: ALA (5- aminolevulinic acid)، فوتوفرینها، پورفرینها، و Metvixia [۶, ۷].

در شرایط عادی ۹۸٪ از مولکول‌های اکسیژن محدود به هموگلوبین می‌باشند و تنها حدود ۲٪ از اکسیژن در خون حل شده است. این در حالی است که تنها اکسیژن حل شده در خون قابلیت پخش در بافت مغز را دارا می‌باشد [۸]. به‌طور کلی، نسبت بین اکسیژن مقید و اکسیژن حل شده توسط منحنی انحلال اکسیژن (ODC) بیان می‌شود. ODC طبق قانون هنری به میزان دی اکسید کربن موجود در خون، PH خون و دما بستگی دارد [۹]. همچنین، طبق مرجع [۱۰] میدان مغناطیسی می‌تواند حلالیت اکسیژن را در آب افزایش دهد. لذا، در این مقاله اثر میدان مغناطیسی بر میزان انحلال اکسیژن در خون مورد مطالعه قرار گرفته است.

۲-۱ تئوری و معادلات ریاضی

به‌منظور بررسی میزان اکسیژن حل شده، می‌توان معادله پیوستگی را به‌صورت زیر تعریف کرد[۱۱]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D\nabla^2 C - A(r) \quad (۱)$$

که در آن، C غلظت موضعی اکسیژن است. $A(r)$ تابعی وابسته به شعاع است که بیانگر ترخ مصرف متابولیک و اثر لیزر بر میزان اکسیژن می‌باشد که عبارت است از [۵]:

$$A(r) = S_\Delta \phi_t I_a \left(\frac{1}{1+\frac{k_d}{k_{oa}}C_A}\right).\left(\frac{1}{1+\frac{k_p}{k_{ot}}C_{^3O_2}}\right) - \Gamma \quad (۲)$$

پارامترهای تابع به‌علت تعدد در مرجع [۱۱] تعریف شده است که در آن Γ نرخ مصرف متابولیکی اکسیژن توسط

این مقاله در صورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد

[Downloaded from opsi.ir on 2024-10-12]

بافت است. نرخ اثر لیزر(ϕ_0) در پارامتر I_a قرار دارد، که این پارامتر را می‌توان به صورت زیر تعریف کرد[۱۱]:

$$I_a = 2.303\frac{\phi_0 \lambda \varepsilon C}{hcN_a}10^{-\varepsilon Cx} \quad (۳)$$

رابطه غلظت اکسیژن حل شده $C_{d_{O_2}}$ در خون و فشار اکسیژن موجود در خون را می‌توان توسط قانون هنری به‌صورت زیر نوشت:

$$C_{d_{O_2}} = a_{O_2}.P_{O_2} \quad (۴)$$

در رابطه فوق، a_{O_2} ضریب حل شدگی اکسیژن در خون است و مقدار آن برابر است با:

(۵)

$$a_{O_2} = 0.0031 mLO_2 / mmHgO_2 / dLBlood$$

با افزودن میدان مغناطیسی متغیر به شرایط آزمایش، جمله $\beta(H)$ که نمایانگر تغییر غلظت ایجاد شده به‌واسطه تاثیر میدان مغناطیسی است به معادله پیوستگی اضافه می‌شود.

در این مطالعه از میدان مغناطیسی متغیر استفاده شده است. نحوه عملکرد میدان مغناطیسی بر میزان انحلال اکسیژن در اکسیژن و بافت در رابطه زیر بر حسب شدت مغناطیسی نشان داده شده است:

$$\Delta B = 4nH(\chi_{O_2} - \chi_{sol}) \quad (۶)$$

$$\partial U = \frac{HdB}{8n} \quad (۷)$$

برای دستیابی به رابطه (۷)، از رابطه (۶) مشتق گرفته شده است. همچنین در رابطه (۷)، n ضریب شکست و χ_{sol} میزان اکسیژن حل شده در بافت و χ_{O_2} میزان اکسیژن حل شده در خون می‌باشند. طبق قانون آووگادرو رابطه مابین فشار P و حجم V و دما T به‌صورت زیر می‌باشد:

$$PV = nRT \quad (۸)$$

با اعمال مشتق زمانی در طرفین رابطه (۸) عبارت زیر حاصل می‌شود:

$$\frac{\partial P}{\partial t}V = nR\frac{\partial T}{\partial t} \quad (۹)$$

و برای رابطه بین میدان مغناطیسی متغیر و دما داریم:

$$\frac{\Delta T}{\partial t} = \frac{-H^2 T(\chi_{O_2} - \chi_{sol})}{4Q} \quad (۱۰)$$

با جاگذاری روابط فوق در قانون آووگادرو، می‌رسیم به:

$$\beta(H) = nR\left(H^2\frac{\partial T}{\partial t}(\chi_{O_2} - \chi_{sol})\right)\partial T \quad (۱۱)$$

$$-nRT(\chi_{O_2} - \chi_{sol})2H\frac{\partial H}{\partial t}$$

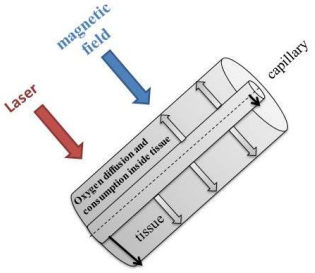
از آنجا که تغییرات دمایی نداریم (مشتق دما نسبت به زمان صفر است) و معادله (۱۱) به‌صورت زیر ساده می‌شود:

$$\beta(H) = \frac{1}{a_{O_2}}\frac{nRT}{V}2H\frac{\partial H}{\partial t}(\chi_{O_2} - \chi_{sol}) \quad (۱۲)$$

که در آن H میدان مغناطیسی متغیر، V حجم رگ، R ثابت گازها، و T دمای بدن است. میزان اکسیژن حل شده در بافت χ_{sol} برابر با $2.9\times10^{-5} cm^3O_2 / cm^3Blood - mmHg$ می‌باشد و میزان اکسیژن موجود در خون χ_{O_2} برابر با $167.58\times10^{-5} cm^3O_2 / cm^3Blood - mmHg$ می‌باشد. معادله (۱۲) میزان تغییر غلظت اکسیژن را به واسطه حضور میدان مغناطیسی نشان می‌دهد. این رابطه به معادله (۱) افزوده می‌شود تا میزان عملکرد درمان PDT با افزودن میدان مغناطیسی مشخص شود.

۲-۲ نتایج و بحث

شماتیکی از مدل کراگ که نمایانگر نحوه گسترش اکسیژن در بافت است در شکل (۱) نشان داده شده است.

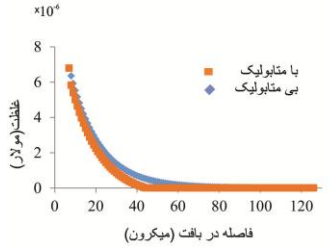


شکل ۱: نمایی از مدل کراگ جهت نمایش نحوه توزیع اکسیژن.

این مقاله در صورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد

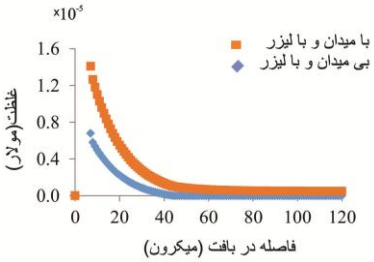
[Downloaded from opsi.ir on 2024-10-12]

با حل معادله (۱)، تحولات غلظت اکسیژن با و بدون درنظر گرفتن مصرف متابولیک و در غیاب میدان مغناطیسی در شکل (۲) نشان داده شده است.



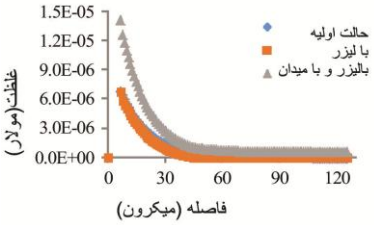
شکل ۲: غلظت اکسیژن با و بدون مصرف متابولیک به‌صورت تابعی از فاصله. نقطه شروع مکان، شعاع مویرگ تا شعاع نهایی بافت می‌باشد.

همانطور که ملاحظه می‌شود با مصرف متابولیک، از میزان اکسیژن کاسته می‌گردد. همچنین، عملکرد تابش همزمان لیزر و میدان مغناطیسی بر میزان غلظت اکسیژن مورد نیاز برای درمان PDT در شکل ۳ مورد بررسی قرار گرفته است.



شکل ۳. تاثیر تابش همزمان لیزر و میدان مغناطیسی بر غلظت اکسیژن.

همانطور که در شکل فوق ملاحظه می‌شود، اعمال میدان منجر به افزایش غلظت اکسیژن شده است. به‌عبارتی میدان باعث افزایش عمق نفوذ و حتی غلظت اکسیژن سه‌گانه در بافت شده است. لذا، غلظت اکسیژن منفرد نیز به‌دنبال آن افزایش یافته که این عمل منجر به موثرتر شدن عمل تخریب بافت سرطانی می‌شود. در نهایت نیز مقایسه‌ای بین اعمال میدان و لیزر و پخش نرمال اکسیژن بدون میدان و بی لیزر در بافت در شکل ۴ ارائه گردیده است.



شکل ۴: مقایسه‌ای بین اعمال میدان و لیزر و پخش نرمال اکسیژن.

همانطور که در شکل ۴ ملاحظه می‌گردد از بین سه وضعیت موجود تابش همزمان میدان و لیزر میزان اکسیژن را افزایش داده و این امر کمک به پروسه درمان نموده است.

۳- نتیجه‌گیری

دراین مقاله، اثر تابش همزمان لیزر و میدان مغناطیسی بر عملکرد درمان مبتنی بر PDT بررسی شده است. نتایج نشان داده‌اند که میدان مغناطیسی می‌تواند میزان اکسیژن مورد نیاز برای درمان را افزایش دهد.

مراجع

1. Eljamel, M.S., Brain photodiagnosis (PD), fluorescence guided resection (FGR) and photodynamic therapy (PDT): past, present and future. Photodiagnosis and photodynamic Therapy, 2008. **5**(1): p. 29-35.

2. Grimes, D.R., et al., *A method for estimating the oxygen consumption rate in multicellular tumour spheroids.* Journal of The Royal Society Interface, 2014. **11**(92): p. 20131124.

3. Fisher, W., et al., *Simultaneous Two-Photon Activation of Type-I Photodynamic Therapy Agents.* Photochemistry and photobiology, 1997. **66**(2): p. 141-155.

4. Dolmans, D.E., D. Fukumura, and R.K. Jain, *Photodynamic therapy for cancer*. Nature reviews cancer, 2003. **3**(5): p. 380-387.

5. Liu, B., T.J. Farrell, and M.S. Patterson, A dynamic model for ALA-PDT of skin: simulation of temporal and spatial distributions of ground-state oxygen, photosensitizer and singlet oxygen. Physics in medicine and biology, 2010. **55**(19): p. 5913.

6. Chen, W. and J. Zhang, Using nanoparticles to enable simultaneous radiation and photodynamic therapies for cancer treatment. Journal of nanoscience and nanotechnology, 2006. **6**(4): p. 1159-1166.

7. Brown, S.B., E.A. Brown, and I. Walker, *The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment.* The lancet oncology, 2004. **5**(8): p. 497-508.

8. Piiper, J., Oxygen supply and energy metabolism, in Comprehensive Human Physiology. 1996, Springer. p. 2063-2069.

9. Pray, H.A., C. Schweickert, and B. Minnich, *Solubility of hydrogen, oxygen, nitrogen, and helium in water at elevated temperatures.* Industrial & Engineering Chemistry, 1952. **44**(5): p. 1146-1151.

10. Vacek, V., The effect of an external magnetic field on the solubility of oxygen in water. Thermochimica Acta, 1980. **35**(2): p. 181-185.

11. Henning, J.P., R.L. Fournier, and J.A. Hampton, *A transient mathematical model of oxygen depletion during photodynamic therapy.* Radiation research, 1995. **142**(2): p. 221-226.

این مقاله در صورتی دارای اعتبار است که در سایت www.opsi.ir قابل دسترسی باشد

[Downloaded from opsi.ir on 2024-10-12]