

کاربرد بیومتریال های زیست سازگار به عنوان انتشاردهنده در فتودینامیک درمانی

دکتر سید محمد خسروشاهی^۱

محمد رضا ارجمند^۲

^۱ دانشیار دانشگاه صنعتی امیرکبیر، دانشکده مهندسی

پزشکی، گروه بیومتریال

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد بیومتریال، دانشکده مهندسی

پزشکی

آدرس مکاتبه: دکتر سید محمد خسروشاهی، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی امیرکبیر، تهران، تلفن: ۶۴۵۴۲۳۹۸۱، پست الکترونیکی: khosro@aui.ac.ir

خلاصه

هدف: در این مقاله به بررسی ساخت دستگاه اپلیکاتور و کاربرد بیومواد زیست سازگار مایع و جامد به عنوان انتشاردهنده در عمل فتودینامیک درمانی (PDT) و نیز توزیع پرتو در بافت خواهیم پرداخت.

مواد و روش ها: قسمت اصلی دستگاه از جنس فولاد زنگ نزن 316-L ساخته شده است. طول بدنه ۲۵ cm و قطر خارجی آن ۱/۶۵ cm می باشد. این قسمت نگهدارنده و هدایت کننده لوله های ورودی و خروجی روغن ها، و لوله های هادی فیبرنوری است که در ضمن وظیفه نگهداشتن بالون پخش کننده را نیز به عهده دارد.

نتایج: نتایج بدست آمده نشان می دهند که از میان روغن های خالص بکار رفته، فسفولیپید بهترین و روغن فندق بدترین نوع انتشاردهنده برای توزیع پرتو لیزر هلیوم-نئون (He-Ne) در قطرهای متفاوت بالون است. همچنین فیبر نوری SiO₂ که به روش قالب گیری ساخته شده بود نسبت به روش رسوب، نتایج مناسب و برتری با آزمایش در درون بافت های مرغ و گوساله از خود نشان داد.

نتیجه گیری: دستگاه اپلیکاتور ساخته شده می تواند با استفاده از قطرهای متغیر بالون و انتشاردهنده مناسب مانند روغن فسفولیپید که دارای ویژگی خاص پراکندگی برای توزیع یکنواخت پرتو لیزر است، می تواند همراه با فیبر نوری با شکل هندسی مربوطه به عنوان ترکیبی مناسب برای عمل PDT بکار رود.

واژه های کلیدی: فتودینامیک درمانی، بیومواد زیست سازگار، اپلیکاتور

مقدمه

(HPD) را معرفی نمودند و در سال ۱۹۷۵ دافرتی^۵ و همکارانش^[۲] موفق شدند تومورهای سرطانی موجود در بدن موش و خرگوش را با استفاده از داروی HPD معالجه کنند. از آن زمان تاکنون داروهای بسیار و جدیدتری مانند دی همتاپورفیرین استر^۶ (DHE)، اسید آمینولولینیک^۷ (ALA)، منولاسپارتیل کلرین^۸ (Npe6)، آلومینیوم فیتالوسیانین تتراسورفونات^۹ (AIPCS4) همراه با کاربردهای متعددی مورد آزمایش های بالینی قرار گرفته اند که توضیح جداگانه آنان از حوصله این مقاله خارج می باشد.^[۳]

بدیهی است روش PDT همانند سایر روش ها دارای مزایا، عیوب و مشکلاتی است که باید به آنها توجه خاصی شود تا در نتیجه نهایی عمل دچار عوارض حاد نگردیم. برخی از مشکلات و نکات مهم عبارتند از:^[۴]

فتودینامیک درمانی^۱ (PDT) روشی است برای درمان تومورهای سرطانی که بر اساس ترکیب نور و یک داروی حساس به نور در حضور اکسیژن موجود در بافت، پایه ریزی شده است. سه مرحله کلی در این فرایند عبارتند از برانگیختگی، افت و اکسیداسیون. عامل تولید سمیت سلولی، جذب فوتون در یک طول موج مناسب توسط یک مولکول حساس به نور است که تداوم آن نیز به دلیل انتقال انرژی به یک مولکول اکسیژن، برانگیخته شدن به یک حالت یگانه و در نهایت اکسیداسیون سلول های با ساختار بحرانی با اکسیژن یگانه^۲ واکنش زا است. در سال ۱۹۶۱، لیپسون^۳ و همکارانش^[۱] مشتقات همتاپورفیرین^۴

⁵ Dopherty

⁶ Dihaemotoporphyrin Ester

⁷ Aminolaevulinic Acid

⁸ Mono-laspartyl Chlorin

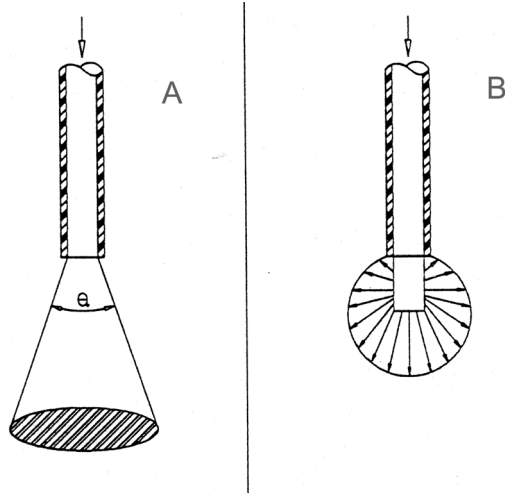
⁹ Aluminium Phthalocyanine Tetrasulfonate

¹ photodynamic therapy

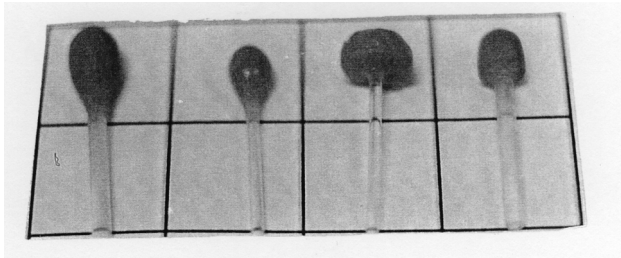
² singlet

³ Lipson

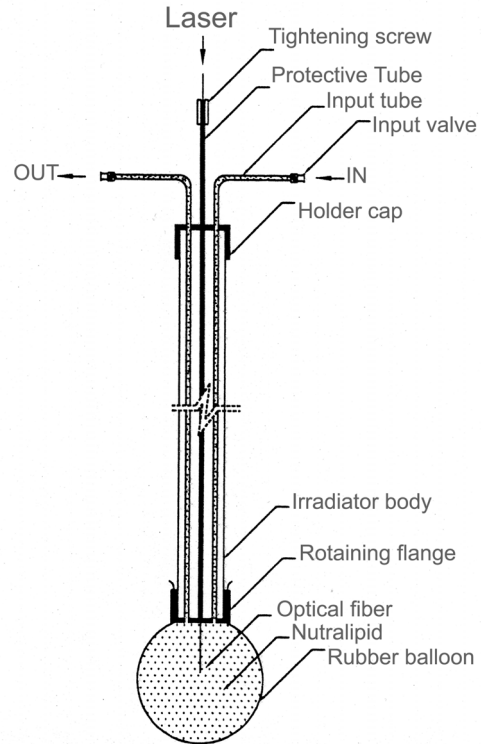
⁴ Hematoporphyrin derivate



شکل ۲- نحوه نمایش توزیع نور



شکل ۳- دستگاه اپلیکاتور مورد استفاده در مطالعه



شکل ۱- دستگاه اپلیکاتور مورد استفاده در مطالعه

اول (فقط در موارد خوش‌خیم). در روش دوم، توزیع یکنواخت نور در محل مورد نظر بسیار اهمیت دارد چرا که تابش‌های نامنظم و غیر یکنواخت باعث از بین رفتن بافت‌های سالم اطراف خواهد شد. در نتیجه بعضی نقاط بافت سالم از بین می‌رود و در بعضی نقاط دیگر سلولهای سرطانی همچنان به رشد خود ادامه خواهند داد. هنگامی که تومور از منطقه سرطانی خارج می‌شود و محیط برای ادامه درمان با PDT آماده می‌گردد، ریزش بافت‌ها به دیواره حفره می‌تواند بر روی یکنواختی تابش اثر بگذارد و لذا شکل حفره باید در طول تابش دهی ثابت بماند تا از فرو ریزش یا چروک شدن منطقه جلوگیری به عمل آید. در این راستا یک دستگاه اپلیکاتور که در شکل ۱ نشان داده شده است طراحی و ساخته شده است، که در آن برای جلوگیری از فروریزش بافت دیواره از یک بالون لاستیکی (لاتکس) که درون حفره قرار می‌گیرد و با تزریق سیال پخش‌کننده (انتشاردهنده) حجم آن را افزایش می‌دهد تا جای تومور را پر کند، استفاده شده است.

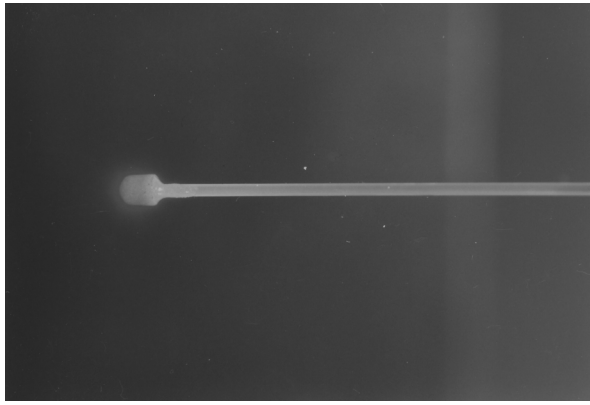
همانطور که ملاحظه می‌شود یک رشته فیبر نوری از جنس سیلیس گداخته و به قطر $500 \mu m$ همراه با نور لیزر هلیوم-نئون (He-Ne) با توان $4 mW$ از طریق لوله‌های هادی وارد بالون می‌شود. برای بدست آوردن توزیع هر چه یکنواخت‌تر، بالون را باید از یک انتشار دهنده با ضریب جذب بسیار کم پر کرده و قبل از آزمایش روکش فیبر نوری را حدود $2 cm$ برداریم (شکل ۲).

- ۱- انتخاب صحیح دارو برای منظور خاص بالینی
- ۲- اندازه‌گیری دوز، عمق و غلظت مواد حساس به نور (دارو)
- ۳- انتقال توزیع یکنواخت و بهینه پرتو در داخل تومور
- ۴- درک و آنالیز کامل خواص نوری بافت در ارتباط با دارویی خاص
- ۵- مکانیزم آشکارسازی پرتو و آنالیز آن
- ۶- کارایی عمل PDT در شرایط هیپوکسی
- ۷- مکانیزم‌های علاج هیپوکسی یا بازیافت اکسیژن
- ۸- مدت پرهیز بیمار از تابش سایر پرتوها (مانند خورشید) پس از تزریق دارو

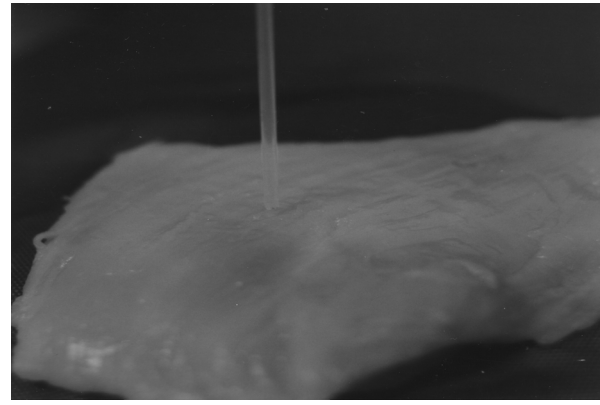
در این پژوهش به نکته شماره ۳ پرداخته شده است. بدین معنا که یک دستگاه اپلیکاتور طراحی و ساخته شده است که همراه با انواع انتشاردهنده (مایع و جامد) که با بدن نیز زیست‌سازگاری کامل دارند، برای بدست آوردن یک توزیع یکنواخت در داخل بافت بکار رفته است.

مواد و روش‌ها

هر روش اتخاذ شده در درمان PDT منوط به متدولوژی درمان تومور می‌باشد که روش توزیع نور در داخل آن را تعریف می‌کند، (i) هدایت پرتو لیزر به داخل تومور به منظور کاهش حجم آن پس از تابش دهی معین و (ii) برداشتن تومور با وسایل جراحی و سپس اعمال روش



شکل ۵- نحوه انتشار نور لیزر He-Ne از روغن فندق (شکل رنگی آن بر روی جلد آورده شده است).

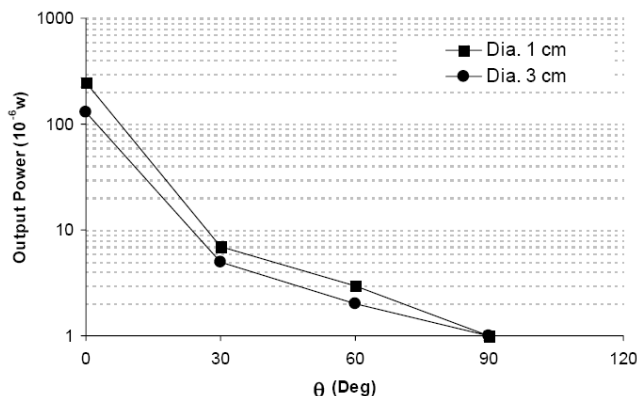


شکل ۶- عبور نور لیزر He-Ne از فیبر نوری و وضعیت انتشار آن در بافت (شکل رنگی آن بر روی جلد آورده شده است).

خروجی در این آزمایشها، به دلیل پائین بودن توان اصلی لیزر، اهمیت خاصی ندارد بلکه باید به روند تغییر هر منحنی توجه نمود. ملاحظه می‌شود که در ۳۰ درجه مقدار نسی توان برای قطرهای ۱ و ۳ سانتیمتر تا بیش از ۳۰٪ افت می‌کند بطوریکه حتی در ۹۰ درجه دیگر مقداری قابل اندازه‌گیری نمی‌باشد که اصطلاحاً به آن ضریب خاموشی (extinction coefficient) ماده می‌گویند. برای مورد فسفولیبید مشاهده می‌کنیم که رفتار پراکندگی توسط این ماده بسیار قابل قبول‌تر از فندق و حتی سایر روغن‌ها می‌باشد، بطوریکه حتی در قطر ۳ cm تقریباً یک خط مستقیم بدست می‌آید و تا ۱۲۰ درجه یک پراکندگی نسبتاً یکنواخت داخل بالون توسط انتشاردهنده قابل دسترسی است.

برای اینکه نقش روکش فیبر بیشتر محسوس باشد می‌توان به نمودار ۲ مراجعه کرد. همانگونه که مشاهده می‌شود وقتی فیبر دارای روکش است توان سریعتر افت کرده بطوریکه در ۹۰ درجه حدود ۷۰٪ اتلاف وجود داشته و در ۱۲۰ درجه به توان صفر می‌رسد. در مقایسه وقتی فیبر بدون روکش است در همان درجه مقدار اتلاف به ترتیب حدود ۴۰٪ و ۶۰٪ می‌باشد که بهبود قابل ملاحظه‌ای است.

البته برای درک بهتر ارتباط بین چگونگی پخش پرتو و اندازه قطر، نتایج مربوط به روغن فسفولیبید به صورت نمودار قطبی رسم شده است

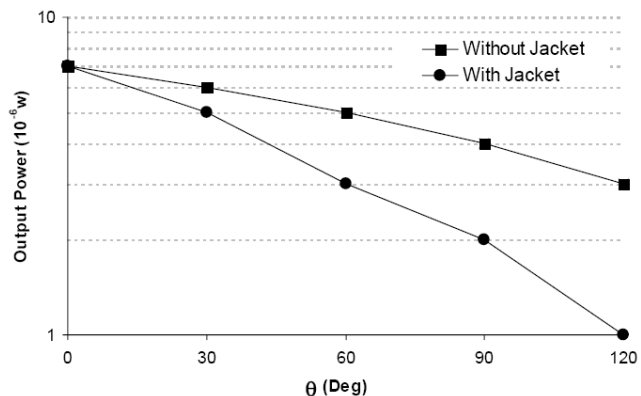


نمودار ۱- رفتار پراکندگی فسفولیبید در دو قطر فیبر مختلف

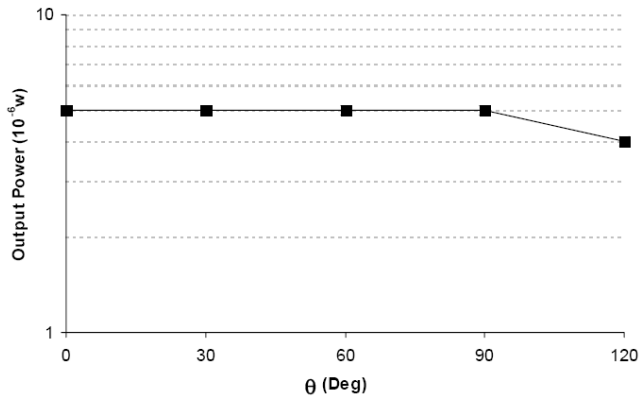
برای یافتن مایع مناسب جهت پرکردن بالون و پخش نور لیزر، روغن‌های طبیعی که زیست‌سازگاری بالایی نیز با بدن دارند تحت آزمایش قرار گرفتند: بادام تلخ و شیرین، کنجد، فندق، زنجبیل، مورد، گل سرخ، زیتون، نارگیل و زرده تخم‌مرغ (فسفولیبید). از انتشار دهنده‌های جامد نیز می‌توان برای این منظور استفاده کرد، که در این تحقیقات از پودر SiO₂ با درجه خلوص ۹۹-۹۸٪ و یک چسب اکریلیتی که خواص نوری بسیار خوبی دارد استفاده شد. برای بدست آوردن توزیع یکنواخت در این روش، فیبرنوری ابتدا باید دارای یک شکل هندسی مناسب باشد، که در این آزمایش‌ها از دو روش رسوبی و قالب‌گیری استفاده شد (شکل ۳). شکل ۴ نیز نشان دهنده عبور پرتو لیزر He-Ne از فیبر نوری است که به روش قالب‌گیری تغییر شکل داده شده و به راحتی می‌تواند در درون بافت مورد نظر قرار گیرد.

نتایج

از آنجا که نتایج حاصله از روغن‌ها بسیار متعدد و قابل بحث می‌باشند برای کوتاهی مطلب به بدترین و بهترین مورد می‌پردازیم. همانطور که در شکل ۴ نشان داده شده است روغن فندق یک پخش کننده نامطلوب با جذب بسیار بالاست که با افزایش قطر بالون، این وضعیت حتی بدتر نیز می‌شود. لازم به ذکر است که مقدار عددی توان



نمودار ۲- افت توان در هنگام وجود روکش و بدون روکش

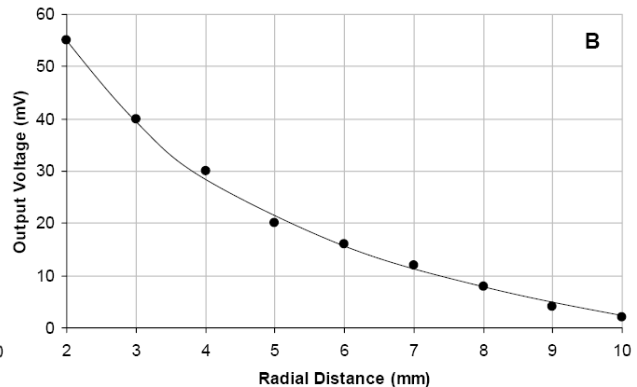
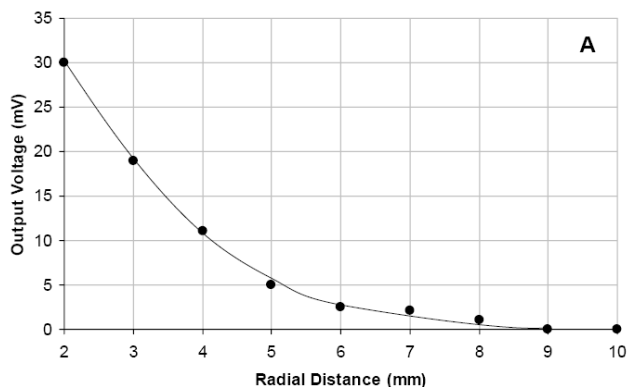


نمودار ۴- میزان افت در مواد جامد

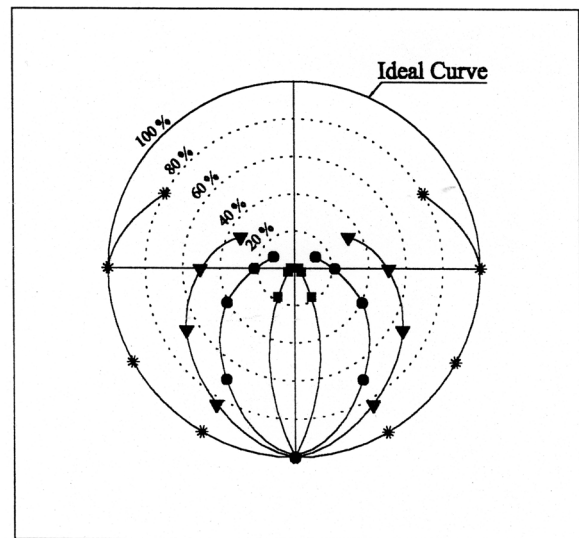
بافت نهایی نشان می‌دهد با این تفاوت که میدان توزیع در بافت گوساله به دلیل تیره‌تر بودن نسبت به بافت مرغ کوچکتر و مقادیر ولتاژ که نشان دهنده توان نسبی دریافت شده است، کمتر می‌باشد. لازم به ذکر است که انتشاردهنده و پروب اندازه‌گیری هر دو به عمق ۴ mm در داخل نمونه جاگذاری شده‌اند. این یافته با ضرایب جذبی که برای این بافت‌ها در طول موج ۶۳۲ نانومتر از روی نمودارهای مربوطه به ترتیب $0.42/cm^{-1}$ و $1/23 cm^{-1}$ محاسبه شده‌اند قابل توضیح می‌باشد.

بحث

بیومتریال‌های زیست‌سازگار مایع (مانند روغن‌ها) و جامد (مانند SiO_2) به عنوان انتشاردهنده که معیار اصلی آنها در کنار زیست‌سازگاری، توزیع یکنواخت پرتو لیزر است می‌توانند در درمان PDT مورد استفاده قرار گیرند. به نظر می‌رسد که ترکیب روغن فسفولیپید و فیبر قالب‌گیری شده با شکل هندسی مطلوب، بتواند بهترین توزیع (منحنی ۱۰٪) به لحاظ یکنواختی را ارائه کند. مزیت دیگر اپلیکاتور این است که دارای یک لوله ورودی و یک لوله خروجی است که می‌توان در صورت تولید گرما با لیزرهای پرتوان، فسفولیپید را از طریق پمپاژ در یک مدار بسته که شامل خنک‌کننده است قرارداد و از آسیب اپلیکاتور و یا انتشاردهنده جلوگیری به عمل آورد.



نمودار ۵- عملکرد توزیع پرتو در داخل بافت نهایی



نمودار ۳- نمودار قطبی جهت نمایش وضوح یکنواختی پخش کنندگی که بر حسب دو پارامتر زاویه و توان خروجی نسبی رسم گردیده است.

که به وضوح، یکنواختی پخش کنندگی را نشان می‌دهد. نمودار ۳ بر حسب دو پارامتر زاویه و توان خروجی نسبی رسم گردیده و چنانچه ملاحظه می‌شود با افزایش قطر بالون، رفتار پخش کنندگی به منحنی ایده‌آل نزدیک‌تر می‌شود که البته در حدود ۵ cm به نقطه اشباع می‌رسد.

در مورد انتشاردهنده جامد که نتایج آن در نمودار ۴ آمده است، نکته قابل توجه عمل پخش کنندگی و توزیع یکنواخت پرتو است که حتی تا ۹۰ درجه یک خط مستقیم بدست می‌آید. به بیان دیگر شیب خط صفر بوده و همانطور که می‌دانیم هر قدر شیب منحنی به طرف صفر میل کند، انتشاردهنده، یکنواختی بهتری از خود نشان خواهد داد. این یافته در نمودار ۳ شاید محسوس‌تر باشد بطوریکه نقاط بر روی منحنی ایده‌آل قرار گرفته و در ۱۲۰ درجه به حدود ۸۰٪ کاهش یافته است.

در مرحله پایانی مطالعه، آزمایشی ترتیب داده شد که در آن دیفیوزر همراه با پروب اندازه‌گیری در شرایط متفاوت روی بافت مرغ و گوساله آزمایش شدند. نمودار ۵ A و B عملکرد توزیع پرتو در داخل

منابع

1. Lipson J, Gray M. Photodynamic therapy. Proceeding of the 9th International Cancer Congress, 1966; p 393, 1966.
2. Dougherty TJ, Grindey GB, Fiel R, Weishaupt KR, Boyle DG. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. J Natl Cancer Inst 1975; 55(1):115-21.
3. International Conference on PDT and Medical Laser Applications, Milan, 24-27 June, 1992: p200.
4. Profio AE, Doiron DR. Transport of light in tissue in photodynamic therapy. Photochem Photobiol 1987; 46(5):591-9.

Archive of SID