

بررسی روند افزایش دما و ابعاد ضایعه حاصل از ترموتراپی لیزری کبد

تینا گرجی آرا^۱، منیژه مختاری دیزجی^{۲*}، حسین قناعتی^۳

۱- دانش آموخته کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

۲- دانشیار گروه فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تهران

۳- دانشیار گروه رادیولوژی، مرکز تصویر برداری بیمارستان امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۳/۲۴

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۴/۱۲/۶

چکیده

مقدمه: ترموتراپی داخلی لیزر^۱ (LITT) به صورت زیر جلدی برای تخریب تومورهای کبدی با قطری کمتر از ۵ سانتی متر مورد استفاده قرار می گیرد. در این روش درمانی، اطلاعات جامع مبنی بر تاثیر روند تغییر دمای ناشی از افزایش تابش دهی در محدوده ۲-۴ وات به صورت پیوسته بر روی سطح ناحیه کربنی شده و منعقد شده گزارش نشده است، لذا در مطالعه حاضر با توجه به محدوده توان مورد استفاده در LITT، تغییر دمای بافت کبد در طول تابش دهی و پس از قطع تابش و نیز ابعاد منطقه تخریب شده مورد ارزیابی و مقایسه قرار می گیرد.

مواد و روشها: گرمادرمانی در بافت کبد تازه گوسفند، به صورت *in vitro* با استفاده از لیزر پیوسته Nd:Yag با فیبر نوری Bare tip و زمان ۳۰۰ ثانیه تابش دهی با توان های ۲، ۲/۴، ۳، ۳/۴ و ۴ وات، سه بار در هر پروتکل اجرائی انجام شد. پایش دمایی در فاصله ۲/۵ میلی متری از نوک فیبر، توسط میکروتروموکوپل سیمی انجام گردید و روند افزایش و کاهش دما در هر مورد ثبت شد. با توجه به توان لیزری اعمال شده، ابعاد ضایعه گرمایی شامل منطقه نکروزه و منطقه کربنی شده مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج پایش دمایی برای هر توان، به صورت مقدار میانگین رسم شد و ملاحظه گردید که با افزایش توان تابش دهی، حداکثر دمای بافت از ۲۷۶/۲۰ درجه سانتی گراد (در توان تابش دهی ۲ وات پس از ۳۰۸ ثانیه) به ۷۲۸/۴۰ درجه سانتی گراد (در توان تابش دهی ۳/۴ وات پس از ۳۶۵ ثانیه) در فاصله ۲/۵ میلی متر از سر فیبر می رسد. در فاصله ۶/۰ میلی متر از سر فیبر با توان ۴/۰ وات حداکثر دما ۸۶/۴۰ درجه سانتی گراد پس از ۳۲۵ ثانیه، حاصل خواهد شد. آنالیز رگرسیون غیر خطی برای متغیر مستقل زمان و متغیر وابسته دما برای هر توان لیزری در طول تابش دهی و پس از قطع آن، نشان دهنده همبستگی بالاتر تابع رگرسیون مکعبی در روند افزایش دما با ضریب همبستگی بیش از ۰/۹۹ و تابع نمائی در کاهش دما با ضریب همبستگی بیش از ۰/۸۹ با سطح معنی داری بسیار کوچکتر از ۰/۰۱ بود. بررسی ابعاد منطقه نکروزه و کربنی شده نیز نشان دهنده افزایش قطر منطقه نکروزه از ۱۲/۹۵ تا ۱۶/۱۵ میلی متر در محدوده انرژی ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ ژول است. دو برابر شدن انرژی داده شده به بافت، از ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ ژول، تنها موجب ۲۵ درصد افزایش قطر ضایعه نکروزه شده است که می تواند بدلیل توسعه منطقه کربنی شده (حدود ۵۶ درصد با افزایش همین سطح انرژی) و کاهش نفوذ پذیری بافت نسبت به نور لیزر باشد و می توان نتیجه گرفت که با توجه به انرژی داده شده به بافت، توان های پایین تر (مانند ۲ وات)، ناحیه نکروز بزرگتری، نسبت به توان های بالاتر (نظیر ۴ وات) ایجاد می کنند.

بحث و نتیجه گیری: براساس معادلات آهنگ دما در طول فرایند تابش دهی در محدوده توان LITT و نیز ابعاد ناحیه نکروزه ایجاد شده با در نظر گرفتن منطقه کربنی شده و محدودیت تابش، می توان طرح درمانی مناسب در درمان کارسینومای اولیه سلول های کبدی ارائه نمود. (مجله فیزیک پزشکی ایران، دوره ۲، شماره ۷، تابستان ۸۴-۶۶-۵۵)

واژگان کلیدی: ترموتراپی داخلی با لیزر، کبد، پایش دما، ابعاد ضایعه گرمایی، دانسیته توان

1- Laser Interstitial Thermal Therapy

* نویسنده مسئول: منیژه مختاری

آدرس: گروه فیزیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران،
mokhtarm@modares.ac.ir

تلفن: ۸۸۰۱۱۰۰۱-۰۲۱ (۰۹۸)

۱- مقدمه

کارسینوم اولیه سلول های کبدی^۱ (HCC) و متاستاز سایر سرطان ها به کبد یکی از مهمترین عوامل مرگ و میر در جهان است. HCC یکی از رایج ترین بدخیمی ها در سراسر جهان است و سالانه حداقل یک میلیون نفر به این بیماری مبتلا میشوند. سرطان کولورکتال، دومین سرطان منجر به مرگ بعد از سرطان ریه است. کبد رایج ترین عضوی است که سرطان کلورکتال به آن متاستاز می دهد و یک سوم از بیمارانی که به عنوان بیماری متاستازی شناخته شده اند، آشکارا در ناحیه کبد متاستاز داشته اند [۱].

بهترین روش درمانی برای سرطان های کبدی اولیه و یا متاستازهای کبدی، جراحی کامل و برداشتن تومور است. در هر دو مورد، اگر بیمار درمان نشود، میزان طول عمر این بیماران بسیار ناامید کننده و متوسط عمر این بیماران ۶ تا ۹ ماه است که با توجه به گسترش بیماری و متاستازها این زمان متفاوت است. فقط تعداد بسیار اندکی از این بیماران تا حدود ۵ سال زنده می مانند و همگی بعد از این مدت، اگر عاملی مرگ آن ها را تسریع نکند، می میرند. متاسفانه تقریباً تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد از این بیماران قابل جراحی هستند. از طرف دیگر ممکن است در برخی موارد که امکان جراحی وجود دارد، شخص کاندیدای خوبی برای بیهوشی عمومی نباشد، دچار نقص در عملکرد کبد بوده و یا اینکه اصلاً استفاده از جراحی را نپذیرد [۲ و ۳].

به دلیل احتمال خطر بالا و وجود کاندیداهای اندکی برای جراحی، استفاده از روش های نیمه تهاجمی مانند تزریق زیر

جلدی اتانول^۲، سرما درمانی^۳، ایجاد ضایعه با امواج رادیویی^۴ (RFA)، گرمادرمانی درونی با استفاده از لیزر^۵ (LITT) و . . . مورد توجه قرار گرفت و در برخی از تحقیقات انجام شده نیز تخریب کامل تومور مشاهده می شود [۲ و ۴ و ۵].

استفاده از لیزر به عنوان منبع گرما برای تخریب تومورهای کبدی اولین بار در سال ۱۹۸۳ توسط Bown گزارش شد [۶ و ۷]. در این روش فیبر لیزری، به صورت زیر جلدی یا در حین عمل جراحی، به طور مستقیم در داخل تومور کبدی قرار می گیرد و با توان ۲ تا ۲۰ وات، به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه تومور را تحت تابش قرار می دهد [۸]. لیزر Nd:YAG با طول موج ۱۰۶۴ نانومتر و لیزر دیود با طول موج ۸۰۰ تا ۹۸۰ نانومتر، لیزرهای مورد استفاده در LITT هستند. البته لیزر Nd:YAG به دلیل عمق نفوذ بیشتر و در نتیجه تخریب موثر و حجیم کاربرد وسیع تری را داشته است. یکی از رایج ترین انواع فیبرهای مورد استفاده در LITT کبد، فیبرهای Bare-tip با قطر مرکزی ۴۰۰ تا ۶۰۰ میکرون، توان متداول ۲ تا ۴ وات است که برای درمان ماکزیمم قطر ضایعه ۲ سانتی متر بکار می رود [۶] لذا در مطالعه حاضر با توجه به نوع فیبر مورد استفاده، توان های ۲-۴ وات مورد بررسی قرار گرفت.

گسترش نکروز در بافت، به توان لیزر وابسته است بطوریکه با افزایش توان، دمای اطراف سر فیبر به سرعت بالا رفته و منجر به سوختن و کربنی شده شدن بافت می گردد. بافت کربنی شده

2 - Percutaneous Ethanol Injection
3- Cryotherapy
4- Radiofrequency Ablation
5- Interstitial Thermo therapy Laser

1- Hepatocellular carcinoma

افزایش دما و ضایعه حاصله از ترموتراپی کبد

روند افزایش و کاهش دما بر ابعاد ضایعه و مکانیزم انتقال گرما پس از کربونیزاسیون، نیز اطلاعی در دسترس نیست.

در مطالعه حاضر، با کاشت ترموسنسور در حین LITT بافت کبد گوسفند (in vitro)، روند افزایش دما در توان های مورد استفاده در ترموتراپی داخلی لیزری با Bare-tip (۲-۴ وات) را به مدت 20 ± 300 ثانیه مورد بررسی قرار داده، قطر ضایعه گرمایی ایجاد شده شامل منطقه نکروزه و کربنی شده بر اساس توزیع دما در هر توان تابش دهی ارزیابی و مقایسه می گردد. علاوه بر آن، با ارائه توابع رگرسیون غیر خطی برای هر توان تابش دهی، روند افزایش دما در طول تابش دهی و کاهش دما پس از قطع تابش، مورد ارزیابی و مقایسه قرار می گیرد.

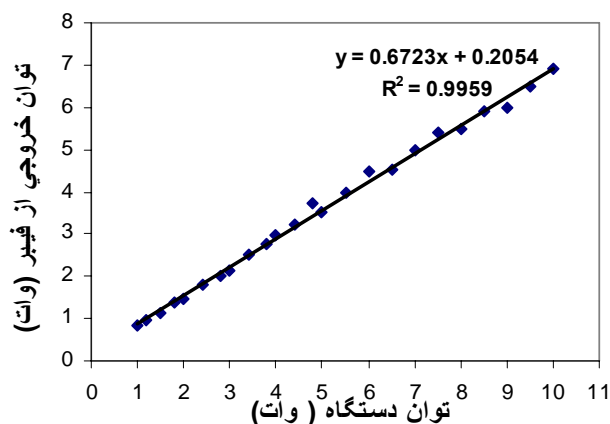
۲- مواد و روشها

گرما دهی موضعی به روش LITT، به صورت in vitro، بر روی کبد تازه گوسفند که بلافاصله پس از کشتار حیوان (1 ± 3 ساعت) تهیه شده، انجام گردید. محفظه نگهدارنده بافت کبد از جنس پلکسی گلاس (با ضخامت ۶ میلی متر) به ابعاد $50 \times 60 \times 50$ میلیمتر جهت انجام پروتکل تابش دهی، ترمومتری و تصویربرداری اولتراسونیک طراحی و ساخته شد. در مرکز ضلع ۵۰ میلی متری یک سوراخ برای عبور فیبر لیزر و بر ضلع ۶۰ میلی متری سوراخ هایی جهت ورود حسگرهای حرارتی تعبیه شد. قطعه ای از بافت کبد به ابعاد تقریبی $50 \times 60 \times 50$ میلیمتر برش و درون محفظه نگهدارنده، قرار داده شد.

تصویربرداری سونوگرافی برای هدایت فیبر لیزری و میکروتروموکوپل ها به درون بافت کبد، با استفاده از دستگاه

عمق نفوذ پرتو و ایجاد نکروز را محدود نموده بطوریکه بازده درمان به شدت کاهش می یابد [۶ و ۷ و ۹].

برای اجرای موثر LITT نیاز به روشی برای پایش بهنگام آسیب در بافت است. دماهای بالا ($50-100$ درجه سانتی گراد) با وجود موضعی بودن، می توانند به سرعت به بافت های سالم مجاور سرایت کرده و ایجاد نکروز نمایند. بنابراین کنترل روند تغییر دمای بافت برای حصول توزیع حرارتی و نیز میزان ابعاد ضایعه ایجاد شده در آن امری مهم و ضروری است [۱۱]. بدین منظور تکنیک های متعددی برای تعیین توزیع حرارتی ناشی از جذب لیزر در بافت پیشنهاد شده است که به دو دسته تهاجمی و غیر تهاجمی تقسیم می شوند. در تکنیک های تهاجمی، برای برآورد توزیع حرارتی، سنسور های حرارتی از نوع ترموکوپل و یا ترمیستور در داخل بافت کاشته می شود. در روش های غیر تهاجمی از تصویربرداری بافت جهت برآورد غیر مستقیم توزیع حرارت استفاده می شود [۶، ۱۱ و ۱۲]. با وجود این که از ابتدای دهه ۹۰ روش ترموتراپی داخلی لیزر در تومورهای کبد گزارش شده است، هنوز نتایج درمان حاصل از این روش جراحی غیر تهاجمی، رضایت بخش نیست که می تواند ناشی از مشکل کنترل ابعاد و شکل سطح تحت درمان، و عدم کنترل دمایی مطلوب، باشد [۶، ۸ و ۱۱]. مطالعاتی که در این زمینه و با استفاده از فیبر Bare-tip انجام شده اند، بیشتر بر روی ابعاد ضایعه گرمایی ایجاد شده و رابطه آن با توان لیزری متمرکز بوده است. از میان تحقیقات انجام شده تنها یک مطالعه در توان ۱ وات، روند افزایش دما را به طور همزمان با ابعاد ضایعه مورد بررسی قرار داده است. در بررسی تاثیر توان لیزر در محدوده LITT با تاکید بر



شکل ۱- نمودار توان واقعی (وات) بر حسب توان ظاهری (وات)

با استفاده از سوزن بیوپسی ۲۲ پیمانه ای، فیبر لیزری وارد بافت کبد شده و در مرکز بافت کاشته شد. پس از تثبیت فیبر لیزر، سعی شد تا ترموکوپل ها، تحت هدایت آلتراساند و با استفاده از سوزن بیوپسی ۲۲ پیمانه ای، در حداقل فاصله ممکن از نوک فیبر لیزری قرار داده شوند تا بتوان دمای بافت را در محل تابش لیزر مانیتور کرد. بدین ترتیب فاصله 0.5 ± 2.5 میلی متری از نوک فیبر انتخاب شد. در شکل ۲ نحوه قرار گرفتن اجزا و چیدمان آزمایش نشان داده شده است.



شکل ۲- چیدمان آزمایش شامل محفظه نگهدارنده، فیبر اپتیکی، پروب آلتراساند، ترمومتر، حسگرهای حرارتی و بافت کبد

سونوگرافی (Logic 500 GE, GE Inc., Germany) انجام شد. تصاویر B-mode توسط پروبی با مبدل الکترونیکی (فرکانس ۶-۹ مگاهرتز) انجام گرفت. جهت اندازه گیری دما از ترمومتر دیجیتالی که از طریق پورت RS-232 قابل نصب به کامپیوتر است، (Multiligger Thermometer CHY502A, Taiwan) با توانایی اندازه گیری دمای دو نقطه به صورت همزمان، استفاده شد. ترموکوپل های مورد استفاده، از نوع سیمی مدل K، (TP-01, Lutron Electronic Enterprise Co, Taiwan)، با قطر سر 0.71 میلی متر و دقت 0.1 درجه سانتی گراد (با ۱۰ دقیقه زمان انتظار برای رسیدن به حالت تعادل و شروع آزمون) هستند. آهنگ دمای مربوط به هر ترموکوپل بر روی رایانه شخصی Pentium 4 ذخیره گردید. پس از کالیبراسیون، ثبت دمایی انجام می گیرد.

جهت گرمادهی موضعی از یک لیزر Nd:Yag مدل Hercules 5060 (Heraeus Surgical, Inc. Germany, P<60W) با طول موج پیوسته ۱۰۶۴ نانومتر، استفاده شد. فیبر نوری متصل به این لیزر از نوع Bare-tip با قطر ۶۰۰ میکرون است (Heraeus Lasersonic Inc. Germany) که به وسیله آن می توان تومورهایی با قطر حدود ۲۰ میلی متر را درمان کرد. برای اندازه گیری ابعاد ضایعه شامل نواحی نکروزه و کربنی شده، از کولیس دیجیتال (Kanon, Nakamura Mfg.Co.,Japan) با دقت 0.1 میلی متر استفاده گردید.

در ابتدا جهت تعیین ویژگی های لیزر با استفاده از وات متر، توان واقعی خروجی از سر فیبر لیزری اندازه گیری شد که نمودار شکل ۱، توان واقعی را بر حسب توان ظاهری آن نشان می دهد.

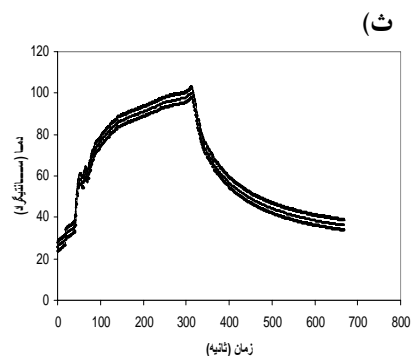
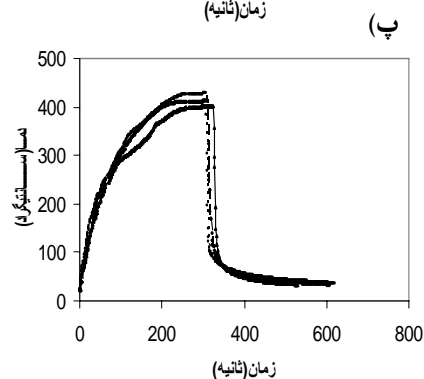
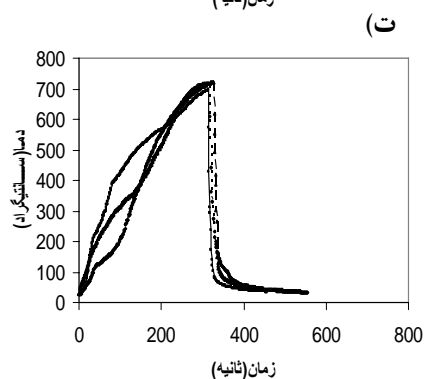
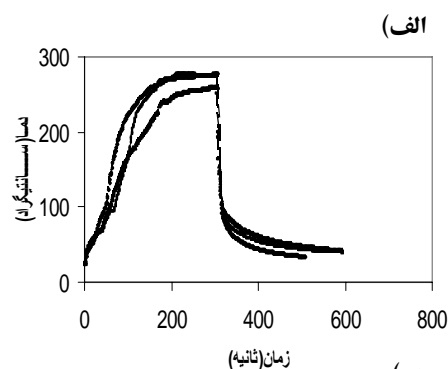
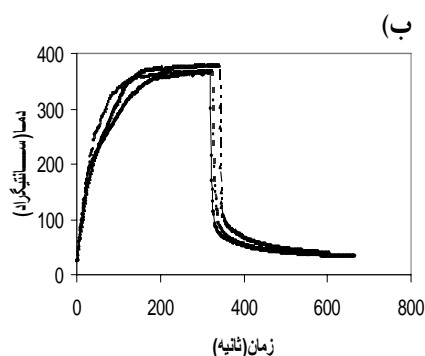
و قطر منطقه کربنی شده نیز انجام شده و توابع رگرسیون خطی ارائه گردید.

۳- نتایج

نتایج حاصل از رسم نمودارهای آهنگ افزایش دما در طول پروسه تابش دهی لیزری بافت کبد و نیز آهنگ کاهش دما پس از قطع تابش، به تفکیک برای توان های لیزری ۲ تا ۴ وات (۲/۰، ۲/۴، ۳/۰، ۳/۴ و ۴ وات) و با توجه به قطر فیبر لیزر، ۷/۱، ۸/۵، ۱۰/۶، ۱۲/۰ و ۱۴/۲ وات بر میلیمترمربع، در شکل ۳ آمده است. آزمون بررسی تغییرات دما برای هر توان ۳ بار تکرار شده و در نمودارها ثبت دما در هر ثانیه لحاظ شده است. برای هر توان بطور متوسط ۶۸۰ دما با بازه زمانی ۱ ثانیه ثبت شده است. حداقل ضریب پراکندگی در سه بار اندازه گیری برای کلیه توان ها ۲ درصد و حداکثر ضریب پراکندگی ۲۲ درصد حاصل گردید.

بررسی نمودارها حاکی از رشد سریع دما در ۲۰۰ ثانیه اول است و ملاحظه می شود که پس از قطع تابش، دما سریعاً کاهش یافته و پس از حدود ۲۰۰ ثانیه به حالت پایه باز می گردد. چنانچه ملاحظه می شود، با افزایش توان تابش دهی، حداکثر دمای بافت از ۲۷۶/۲۰ درجه سانتیگراد (در توان تابش دهی ۲ وات پس از ۳۰۸ ثانیه)، ۳۶۷/۸۰ درجه سانتیگراد (در توان تابش دهی ۲/۴ وات پس از ۳۲۵ ثانیه)، ۴۱۲/۵۰ درجه سانتیگراد (در توان ۳ وات با زمان تابش ۳۱۱ ثانیه) به ۷۲۸/۴۰ درجه سانتیگراد (در توان تابش دهی ۳/۴ وات پس از ۳۶۵ ثانیه) در فاصله ۲/۵ میلی متر از سر فیبر می رسد. در فاصله ۶/۰ میلی متر از سر فیبر با توان ۴/۰ وات حداکثر دما ۸۶/۴۰ درجه سانتیگراد پس از ۳۲۵ ثانیه، حاصل خواهد شد.

پس از اطمینان از حصول شرایط مناسب آزمون، با تنظیم توان لیزر بر روی ۲ وات، بافت کبد به مدت ۳۰۰ ثانیه به صورت پیوسته تحت تابش لیزری قرار گرفت و روند افزایش دمای ترموسنسور در هر ثانیه به بر روی کامپیوتر ثبت و ذخیره شد. پروتکل آزمون برای توان های ۲/۴، ۳، ۳/۴ و ۴ وات به ترتیب و با ایجاد شرایط یکسان و به مدت ۳۰۰ ثانیه تکرار شد. پس از قطع تابش دهی لیزری، روند کاهش دما نیز در هر مورد ثبت و اندازه گیری گردید. با توجه به سریع بودن روند افزایش دما در توان لیزری ۴ وات پیوسته، (رسیدن به حداکثر دمای قابل سنجش پس از ۹۰ ثانیه) و محدودیت رزلوشن زمانی ترمومتر که در حد ثانیه است، در این توان فاصله ترموکوپل از ۲/۵ میلی متر به ۶ میلی متری سر فیبر تغییر کرد تا توانایی ثبت دما در طول ۳۰۰ ثانیه وجود داشته باشد. پس از انجام هر آزمون، بافت کبد با استفاده از چاقوی جراحی ۱۵، برش داده شد. ضایعه گرمایی ایجاد شده به صورت بیضی و شامل دو منطقه نکروزه و کربنی شده است که منطقه کربنی شده در وسط ناحیه نکروز و در محل قرار گیری فیبر لیزری در بافت، واقع شده است. اقطار هر دو منطقه نکروزه و کربنی شده، در هر توان، با کولیس دیجیتال اندازه گیری شد. جهت مقایسه تاثیر توان های لیزری بر آهنگ افزایش دما در طول ترموتراپی لیزری، آهنگ کاهش دما پس از قطع تابش و نیز ابعاد ضایعه گرمایی ایجاد شده شامل منطقه نکروزه و کربنی شده حاصل، هر آزمون ۳ بار تکرار شد. با استفاده از آنالیز همبستگی و رگرسیون غیر خطی، اطلاعات مربوط به آهنگ تغییر دما به تفکیک توان ارزیابی و ضرایب همبستگی و توابع رگرسیون میان افزایش دما بر حسب زمان با سطح همبستگی معنی دار تخمین زده شد. با توجه به ابعاد ضایعه در هر توان تابش لیزری، آنالیز همبستگی میان قطر کامل ضایعه



شکل ۳- روند زمانی افزایش دما در طول تابش لیزر و کاهش دما پس از قطع تابش برای توان تابش الف) ۲ وات (۲/۵ میلی‌متر)، ب) ۲/۴ وات (۲/۵ میلی‌متر)، پ) ۳/۴ وات در فاصله ۲/۵ میلی‌متر از نوک فیبر (۲/۵ میلی‌متر) و ث) ۴ وات در فاصله ۶ میلی‌متر از نوک فیبر

لذا تابع رگرسیون مکعبی با معادله $Y = b_0 + (b_1t) + (b_2t^2) + (b_3t^3)$ و تابع نمایی با معادله $Y = e^{(b_0 + (\frac{b_1}{t}))}$ همراه با ضرایب همبستگی در دو فاز افزایش دما در طول تابش دهی و کاهش دما پس از قطع تابش به ترتیب برای هر توان لیزری در جدول ۱ آمده است.

آنالیز رگرسیون غیر خطی برای متغیر مستقل زمان و متغیر وابسته دما برای هر توان لیزری، انجام و نتایج حاصل از این آنالیز نشان داد که از میان توابع رگرسیون خطی و غیر خطی، شامل لگاریتمی، معکوس، مکعبی، ترکیبی، توانی، S ، افزایشی و نمایی، تابع رگرسیون مکعبی (cubic) در روند افزایش دما و تابع نمایی (S) در کاهش دما از سطح همبستگی بالاتری برخوردارند،

افزایش دما و ضایعه حاصله از ترموتراپی کبد

جدول ۱- توابع رگرسیون مکعبی در روند افزایش دما و توابع رگرسیون نمایی در پروسه کاهش دمای بافت کبد گوسفند و ضرایب همبستگی در دو فاز افزایش و کاهش دما بر حسب زمان به تفکیک توان لیزری. سطح معنی داری آزمون همبستگی در کلیه توان های تابش لیزری بسیار کوچکتر از ۰/۰۱ می باشد.

فاصله ترموسنسور از سر فیبر (mm)	ضرایب همبستگی		توابع رگرسیون		توان (وات)
	کاهش دما- زمان	افزایش دما- زمان	کاهش دما- زمان نمائی	افزایش دما- زمان مکعبی	
۲/۵	۰/۹۰۹	۰/۹۹۳	$T = e^{(1.7728+834.141/t)}$	$T^* = 6.6597 + 2/8312t^* - 0.0099t^2 + 1.2E-5t^3$	۲/۰
۲/۵	۰/۸۹۷	۰/۹۹۲	$T = e^{(2.4411+656.482/t)}$	$T = 67.0046 + 4.6612t - 0.0232t^2 + 3/7E-5t^3$	۲/۴
۲/۵	۰/۹۳۸	۰/۹۹۷	$T = e^{(2.0109+891.963/t)}$	$T = 43.2250 + 3.8998t - 0.0143t^2 + 1.8E-5t^3$	۳/۰
۲/۵	۰/۹۲۰	۰/۹۹۸	$T = e^{(0.3291+1765.09/t)}$	$T = 38.0738 + 0.7502t + 0.0156t^2 - 3.0E-5t^3$	۳/۴
۶/۰	۰/۹۹۳	۰/۹۹۱	$T = e^{(2.6971+530.495/t)}$	$T = 14.3082 + .8521t - 0.0032t^2 + 4.1E-6t^3$	۴/۰

* درجه حرارت بافت بر حسب درجه سانتیگراد

• زمان بر حسب ثانیه

۲/۴، ۳، ۳/۴ و ۴ وات با زمان تابش دهی ۳۰۰ ثانیه در جدول ۲ آمده است.

نتایج حاصل از بررسی ضایعه گرمایی شامل نواحی نکروزه و کربنی شده بافت کبد گوسفند به ترتیب از بالا به پایین برای ۲،

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار قطر کامل ضایعه و قطر ناحیه کربنی شده به تفکیک توان لیزری با حدود ۳۰۰ ثانیه تابش

توان (W)	۲/۰	۲/۴	۳/۰	۳/۴	۴/۰
انرژی (J)	۶۰۰	۷۲۰	۹۰۰	۱۰۲۰	۱۲۰۰
قطر کامل ضایعه (mm)	۱۲/۹۵±۰/۳۴	۱۳/۱۲±۰/۲۴	۱۴/۷۳±۰/۹۸	۱۵/۵۵±۰/۱۲	۱۶/۱۵±۰/۲۵
قطر ناحیه کربنی شده (mm)	۵/۸۶±۰/۵۷	۵/۸۹±۰/۴۶	۶/۷۶±۰/۰۴	۷/۲۹±۰/۲۴	۹/۱۲±۰/۵۳

قطر کامل ضایعه و قطر ناحیه کربنی شده (Y) بر حسب میلیمتر، نتایج حاصل از آزمون همبستگی و رگرسیون، شامل ضرایب همبستگی و توابع رگرسیون خطی با سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نمودار شکل ۴ آمده است.

بررسی نتایج نشان می دهد که با افزایش توان لیزری (یا انرژی) قطر کامل نواحی نکروزه و کربنی شده از ۲-۴ وات به ترتیب به میزان ۳/۲۰ و ۳/۲۶ میلی متر افزایش می یابد. با توجه به متغیر مستقل انرژی (X) بر حسب ژول و متغیر

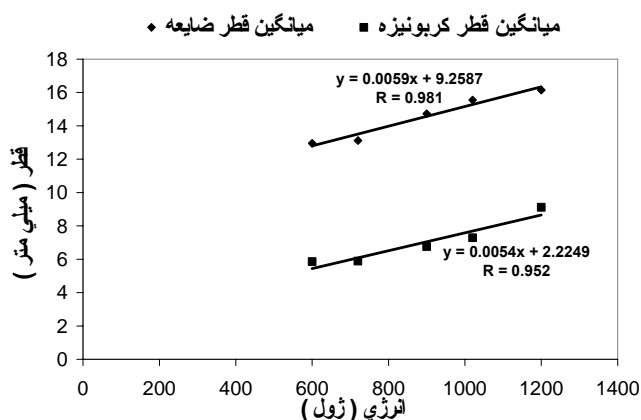


شکل ۵- ضایعه های ایجاد شده در بافت کبد، از پایین به بالا، به ترتیب، به وسیله تابش دهی لیزری با توان های ۲، ۲/۴، ۳، ۳/۴ و ۴ وات به مدت ۳۰۰ ثانیه

۴- بحث و نتیجه گیری

یکی از کاربردهای ترموتراپی لیزری، درمان تومورهای کبد با قطر کمتر از ۵ سانتیمتر است. در طول پروسه تابش دهی لیزری، کنترلی بر میزان افزایش دما و نیز ابعاد ضایعه حرارتی وجود ندارد، مطالعه ای نیز در زمینه تاثیر روند تغییر دمای ناشی از افزایش توان تابش دهی در محدوده ۲-۴ وات پیوسته در شرایط ایجاد منطقه نکروزه و کربنی شده مشاهده نشد. بنظر می رسد بررسی روند تغییر دما همراه با عمق ضایعه با تغییر دانسیته توان به ویژه در شرایطی که منطقه کربنی شده ایجاد شده، می تواند درمان موثرتری را فراهم آورد.

Germer و همکارانش در سال ۱۹۹۸، و Janda و همکاران در سال ۲۰۰۳، نشان دادند که سلول ها در دمای بین ۶۰ تا ۱۴۰ درجه می میرند و در دمای بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ درجه آب بافت تبخیر می شود و در دمای بین ۳۰۰ تا ۱۰۰۰ درجه سانتی گراد بافت کربنی شده شده، زغال و دود تولید می شود. پس از کربنی شده شدن، فیبر لیزری به صورت یک منبع نقطه ای گرما عمل می کند که به جای



شکل ۴- نمودار همبستگی همراه با ضریب همبستگی و توابع رگرسیون خطی تغییرات ابعاد ضایعه نکروزه و کربنی شده (میلی متر) بر حسب انرژی (ژول) داده شده به بافت با سطح معنی داری بسیار کمتر از ۰/۰۵

با مقایسه نتایج به دست آمده در جدول ۲، مشاهده می گردد که افزایش انرژی تابش شده به بافت، موجب افزایش قطر منطقه نکروزه با $R=0.981$ و قطر منطقه کربنی شده با $R=0.952$ گردیده است. بررسی قطر ضایعه در شکل ۴ نیز نشان دهنده افزایش قطر منطقه نکروزه و قطر منطقه کربنی شده به ترتیب با شیب های 0.0059 و 0.0054 ، در اثر افزایش انرژی تابشی به بافت از ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ ژول است که این مسئله در شکل ۵ نیز مورد تایید قرار می گیرد. بررسی ضرایب همبستگی نشان می دهد که با افزایش انرژی داده شده به بافت، قطر کامل ضایعه و قطر کربنی شده به طور خطی افزایش می یابد، لکن با افزایش قطر منطقه کربنی شده به میزان ۵۵٪ درصد، قطر کامل ضایعه تنها به میزان ۲۳٪ درصد افزایش می یابد.

افزایش دما و ضایعه حاصله از ترموتراپی کبد

Bare-tip، قطر ضایعه گرمایی ایجاد شده در بافت سالم کبد را مورد بررسی قرار داده اند، که برای محدوده انرژی ۱۰ تا ۶۰۰ ژول، افزایش قطری از ۲ تا ۸ میلی متر را گزارش داده اند که مبنای تحقیق آن ها بررسی روند افزایش قطر ضایعه با زمان بوده است [۱۵]. **Germer** و همکاران نیز در سال ۱۹۹۹ با روشی مشابه، این تحقیق برای توان های ۳ تا ۶ وات، در محدوده انرژی ۱۸۰۰ تا ۶۰۰۰ ژول، و با استفاده از فیبرهای پخش کننده انجام داده و افزایش قطری معادل ۱۷ تا ۳۲ میلی متر را گزارش دادند [۹]. **Matthewson** و همکارانش نیز این آزمایش را با **Bare-tip** و تا سقف انرژی ۱۲۰۰ ژول انجام داده و حجم ضایعه ایجاد شده را ۱ سانتیمتر مکعب گزارش کردند [۱۷].

در تحقیق حاضر، علاوه بر بررسی تغییرات ایجاد شده در قطر ضایعه نکروزه و کربنی شده در اثر افزایش توان، آهنگ افزایش دما در طول تابش دهی لیزری توسط فیبر **Bare-tip** و نیز آهنگ کاهش دما پس از قطع تابش مورد تحقیق قرار گرفت. با توجه به میکروترموکوپل های کاشته شده، توزیع دما در طول تابش دهی و پس از آن مورد ارزیابی قرار گرفت تا بر اساس برد گرمایی بافت، تاثیر متغیر توان و یا در واقع انرژی تابش دهی بر ابعاد ضایعه گرمایی در طول پروسه تابش دهی بررسی گردد. در شکل ۶ نمودار قطر نواحی نکروزه و کربنی شده بر اساس حداکثر دمای بافت در طول پروسه تابش دهی از ۲/۰-۳/۴ وات آمده است.

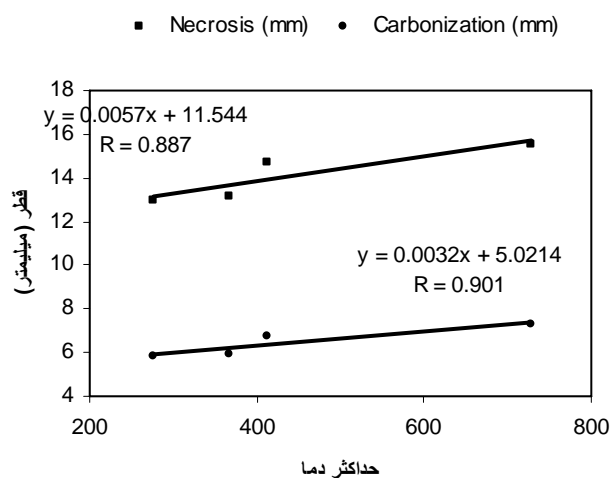
چنانچه ملاحظه می شود با افزایش دمای بافت بدلیل ظهور منطقه کربنی شده، منطقه نکروزه افزایش کندی را نشان می دهد، لذا مطالعه حاضر ثابت کرد که افزایش نسبی دمای بافت در روش **LITT** کبد، نمی تواند دلیل موجهی بر افزایش سطح آسیب

نفوذ نور، از طریق انتقال حرارتی بافت را گرم می کند در نتیجه روند افزایش دما کند خواهد شد [۶ و ۱۴]. در تحقیق حاضر، بررسی نمودارهای دمایی شکل ۲ نشان می دهد که پس از ۶۰۰ ژول تابش دهی به بافت، با توان ۲ وات (۷/۱ وات بر میلیمتر مربع)، در فاصله 0.5 ± 2.5 میلی متری از پروب لیزر، دمای بافت به ۲۷۸ درجه می رسد. با توجه به تحقیقات **Germer** در این دما، تبخیر بافت بدون کربنی شده شدن را خواهیم داشت که با توجه به جدول ۲ و قطر کم منطقه کربنی شده در این توان، (۵/۸۹ میلی متر) می توان این امر را تایید نمود. برای توان های ۲/۴ (۸/۵ وات بر میلیمتر مربع)، ۳ (۱۰/۶ وات بر میلیمتر مربع) و ۳/۴ وات (۱۲/۰ وات بر میلیمتر مربع)، دمای نهایی به ترتیب ۳۶۵، ۴۱۲ و ۷۱۷ درجه سانتی گراد است که نشان دهنده ایجاد کربنی شده در محل استقرار ترموکوپل ها است که اقطار منطقه موجود در جدول ۲ نیز این امر را تایید می کند. با توجه به شکل ۲، در فاصله ۶ میلی متری از محل تابش لیزر ۴ وات (۱۴/۲ وات بر میلیمتر مربع)، بافت نکروز می شود، ولی در این محدوده کربنی شده شدن بافت، اتفاق نمی افتد. این مسئله در جدول ۲، نیز مشاهده می شود.

با بررسی جدول ۲، همان گونه که مشاهده می شود، با دادن ۱۲۰۰ ژول انرژی لیزر با **Bare-tip** می توان در محدوده ای به قطر حدودا ۱۶ میلی متر نکروز ایجاد کرد. بنابر این بنظر می رسد با افزایش انرژی تابش دهی، امکان درمان تومورهای بزرگتر فراهم خواهد شد. البته مطالعات موجود نشان داده اند که حداکثر قطر قابل درمان با استفاده از این نوع فیبر، ۲۰ میلی متر است. **Muralidbaran** و همکاران، با استفاده از لیزر با توان های ۲ و ۵ وات، با استفاده از

نکروز وسیع تری، نسبت به توان های بالاتر (نظیر ۴ وات) ایجاد می کنند که بدلیل عدم شکل گیری ناحیه کربنی شده است زیرا نواحی کربنی شده بدلیل امپدانس حرارتی بالا، مانع نفوذ امواج مادون قرمز به صورت تابش شده و انتقال گرما تنها به روش رسانش انجام می شود. بدیهی است در این مرحله نبایستی انتظار اثر بخشی حرارتی مطلوب جهت دستیابی به ضایعه حرارتی عمقی تر داشت. از محدودیت های مطالعه حاضر، حذف انتقال گرما توسط جریان خون است که با ساخت فانتوم شبیه ساز شریان می توان تاثیر گردش خون بر آهنگ افزایش دما را تخمین زد. در ادامه نگارندگان مقاله سعی دارند تا با اعمال توان لیزری بهینه، تغییرات دما در بافت کبد را به صورت غیرتهاجمی و متکی بر تصاویر فراصوتی بدست آورند تا امکان تخمین و تعیین دمای بافت بدون استفاده از ابزار تهاجمی فراهم گردد بطوریکه بتوان طرح درمانی مناسب برای تخریب تومورهای کبدی با حداقل آسیب به بافت سالم، ایجاد کرد.

باشد. در این تحقیق، محدوده انرژی مورد استفاده ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ ژول بود که در ضایعه گرمائی نکروز ۲۵ درصد افزایش قطر نشان داد. با بررسی جدول ۲ و شکل ۴ می توان مشاهده کرد که با وجود دو برابر شدن انرژی داده شده به بافت، از ۶۰۰ تا ۱۲۰۰ ژول، قطر ضایعه تنها ۳/۲ میلی متر افزایش پیدا کرده است.



شکل ۶- نمودار تاثیر حداکثر دمای بافت بر قطر نواحی نکروزه و کربنی شده در طول پروسه تابش دهی ۲/۰ تا ۳/۴ وات

در نتیجه شاید بتوان این گونه نتیجه گرفت که توان های پایین تر (مانند ۲ وات)، با توجه به انرژی داده شده به بافت، ناحیه

منابع

1. Primrose J N. Treatment of colorectal metastases: surgery, cryotherapy or radiofrequency ablation. Gut. 2002; 50: 1-5.
2. Varghese T, Zagzebski J A, Chen Q, and Techavipoo U. Ultrasound monitoring of temperature change during radiofrequency ablation: preliminary in-vivo results. Ultrasound Med Biol 2002; 28: 321-329.

3. Geoghegan J G and Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1999; 86: 158-169.
4. Dick E A, Taylor-Robinson S, Thomas H and Gedroyc W M. Ablative therapy for liver tumors. *Gut* 2002; 50: 733-739.
5. Heisterkamp J, Hillegersberg R, and IJzermans J N. Interstitial laser coagulation for hepatic tumors. *Br J Surg* 1999; 86: 293-304.
6. Nikfarjam M and Christophi C. Interstitial laser thermotherapy for liver tumors. *Br J Surg* 2003; 90: 1033-1047.
7. Muralidharan V and Christophi C. Interstitial laser thermotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2001; 76: 73-81.
8. Moroz P, Jones A K and Gray B N. Status of hyperthermia in the treatment of advance liver cancer. *J Surg Oncol* 2001; 77: 259-269.
9. Germer C T, Albrecht D, Isbert C, Ritz J, Roggan A and Buhr H J. Diffusing fiber tip for minimally invasive treatment of liver tumors by interstitial laser coagulation (ILC): An experimental ex vivo study. *Laser Med Sci* 1999; 14: 32-39.
10. Solbiati L. New applications of ultrasonography: interventional ultrasound. *Euro J Radiol* 1998; 28: 200-206.
11. Ishikawa T, Zeniya M, Hokari A, Kawabe T, Suziki K, Fujise K and Toda G. An experimental study on Nd-Yag laser induced thermotherapy it possible application of the laser irradiation for therapy of hepatocellular carcinoma. *Hepato Res* 2002; 23: 25-30.
12. Volg T J, Eichler K, Straub R, Engelmann K, Zangos S, Woitaschek D, Bottger M and Mack M G. Laser-induce thermotherapy of malignant liver tumors: general principle, equipment, procedure-side effects, complications and results. *Euro J Ultrasound* 2001; 13: 117-127.
13. Gertner M R, Worthington A E, Wilson B C and Sherar M D. Ultrasound imaging of thermal therapy in in-vitro liver. *Ultrasound Med Biol* 1998; 24: 1023-1032.
14. Janda P, Sroka R, Mundweil B and Betz C. Comparison of thermal tissue effects induced by contact application of fiber guided laser systems. *Lasers Surg Med* 2003; 33: 93-101.

15. Muralidharan V, Malcontenti-Wilson C and Christophi C. Effect of interstitial laser hyperthermia in a murine model of colorectal liver metastases. *J Gastro Surg.* 2001; 5: 646-657.
16. Poepping T L, Wyman D R, Sanchez-Sweatman O H and Chow T M. Long exposure growth of in-vivo interstitial laser photocoagulation lesions. *Lasers Med Sci.* 1999; 14: 297-306.
17. Matthewson K, Coleridge-Smith P, O'Sullivan JP. Biological effects of intrahepatic neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterol.* 1987; 93: 550-557.