

تعدیل کننده های شیمیایی :

این تعدیل کننده ها ممکن است دو خصیصه ایجاد کنند

- 1 - محافظ پرتویی محسوب شوند و تاثیر پرتو تابشی را کاهش دهند . (protector = محافظت کننده)
- 2- حساس کننده باشند ، درواقع عکس عمل بالا رفتار می کنند و تاثیر پرتوی تابشی را افزایش می دهند و میزان صدمه در حضور این مواد افزایش می یابد .

حساس کننده باید به صورت انتخابی و سلکتیو عمل کند . چون اگر قرار باشد هم بافت سالم و هم بافت تومورال نسبت به اشعه حساس شوند فایده ای ندارد . حساس کننده دوز را کاهش می دهد . افزایش صدمه و کاهش دوز از شرایط ایده آل برای ماست به شرط این که ماده حساس کننده سلکتیو عمل کند و تنها تومور را نسبت به اشعه حساس کند .

حفاظت کننده نباید سلکتیو عمل کنند چون انواع مختلف بافت در بدن وجود دارد که باید در برابر اشعه حفاظت شود .

حالا چه گروه هایی پروتکتور و چه گروه هایی حساس کننده هستند ؟

موادی مثل مونواکسید کربن - هیستامین - اپی نفرین قابلیت حفاظتی ایجاد می کنند .

برای مثال مونواکسید کربن مانع پیوند اکسژن با هموگلوبین می گردد و مانع جذب اکسیژن می شود .

یا در داروهایی مثل هیستامین یا اپی نفرین ، این داروها روی اعصاب عروقی اثر میگذارند و عروق منقبض می گردد . انقباض عروق باعث کاهش اکسیژن می گردد و در نهایت تاثیر پرتویی کاهش می یابد .

یکی از معضلات کموتراپی ریزش مو است . اخیرا دستگاه هایی ساخته شده است که مانع ریزش مو می گردد و ریزش به مقدار زیادی کاهش پیدا می کند . این دستگاه مانند یک کلاه روی سر بیمار قرار می گیرد و جریان هوای سرد در درون آن برقرار است .

در نتیجه عروق منقبض می شوند و خون حاوی مواد و دارو کمتر به سر می رسد و ریزش مو به مقدار زیادی کاهش می یابد .

یک فاکتور به نام فاکتور DRF وجود دارد که درواقع فاکتور کاهش دوز می باشد و تاثیر پرتو را در حضور و غیاب دارو مشخص می کند .

داروهایی که منشاء سولفیدریل دارند و داخلشان ترکیب سولفیدریل استفاده می شود :

نحوه عملکرد سولفیدریل و کاهش عملکرد اشعه به این شکل است :

وقتی دوز داده می شود سبب تولید یون و به تبع آن تولید رادیکال های آزاد می کند . رادیکال های آزاد الکترون خواهی و قابلیت اتصال بالایی دارند و به دلیل الکترون خواهی اکسیژن با اکسیژن پیوند برقرار می کنند . سولفیدریل در رقابت با اکسیژن با رادیکال آزاد پیوند برقرار می کند و مانع اتصال اکسیژن به رادیکال آزاد می گردد . بنابراین تاثیر پرتو را کاهش می دهد .

Cystophas از دسته داروهای پروتکتوری است و نوع عملکردش به صورت زیر است :

1 این دارو توانایی جاروب کردن رادیکال های آزاد را دارد .

2 ایجاد هیدروژن آزاد می کند که در ساختار DNA پیوند های هیدروژنی را ترمیم می کند .

کابرد آن معضلاتی دارد از جمله :

اگر به صورت خوراکی استفاده شود هضم خوبی ندارد و تهوع و استفراغ ایجاد می کند . برای کاهش تاثیر دارو آن را با پوشش فسفات می پوشانند و این فسفات باعث می شود که دارو به یک باره جذب نشود . این دسته از دارو ها رده هایی هستند که در سیستم های نظامی روش کار شده است . به دلیل استفاده از صلاح های رادیواکتیو از این دارو ها استفاده می شود . تاثیر این دارو زمانی حداکثر است که تزریق داخل وریدی صورت گیرد و در حالت خوراکی تاثیر چندانی ندارد .

Amifostin

از دسته دارو های پروتکتوری است و تفاوتش با سیتوفاز در نحوه عملکرد است . عملکرد این دارو در سیستم حیاتی با عوارض کم تری همراه است . این دارو نیز در ترکیب خود فسفات دارد . فسفر توسط آکانید و فسفاتاز آزاد شده و از طریق غشای سلولی وارد سلول شده و عمل خود را انجام می دهد . هم چنین نفوذ این دارو در همه بافت ها به یک شکل نیست . مثلاً در کلیه – کبد و مغز استخوان پروتکتور خوبی است . این دارو در ریه و مغز و نخاع پروتکتور خوبی نیست چون نمی تواند از سد خونی و مغزی عبور کند .

دارو ها یا هیدروفیل (آب دوست) هستند و یا لیپوفیل (چربی دوست) .

تومور ها معمولاً چربی دوست هستند و ترکیبات آب دوست نمی توانند از آن عبور کنند همانند سد خونی – مغزی و زمانی که عبور نکند عمل پروتکت را نمی تواند انجام دهد . در کموتراپی دارو هایی به عنوان حساس کننده مطرح می شوند . یکی از ساختار های مهم یک تومور ساختار عروقی آن تومور است . اگر جلوی آنژیوژنسیس یا ساخت عروق تومور گرفته شود تومور دچار مشکل می گردد . در واقع این عمل یکی از راه های درمان است . حالا یک داروی پروتکتیو وارد بدن می شود و به قسمت هایی که دارای عروق خونی خوبی هستند می رود و سبب محافظت آن ها می گردد . تومور به علت نداشتن عروق خونی خوب محافظت نمی شود و در برابر اشعه حساس می گردد . در واقع خود دارو مستقیماً حساسیت ایجاد نمی کند و عملکردش بر اساس ایجاد مقاومت در در سلول های اطراف تومور است . بافت نرمال صدمه اش کاهش می یابد و بافت توموری نسبت به بافت سالم حساس می شود .

حساس کننده ها :

در مقابل دارو های محافظت کننده ، دارو های حساس کننده قرار دارند که عملکردشان عکس دارو های فوق است و معمول ترین آن ها اکسیژن می باشد .

ترکیبات داخل برخی میوه ها دارای چنین خاصیتی هستند مانند گلدو .

آنالوگ های تیمین مثل iudr - budr و fudr از این جمله هستند . این ها در سلول جای تیمین می نشینند و قتیکه دوز داده می شود باعث ایجاد رادیکال های آزاد می گردند و احتمال پیوند با اکسیژن بالا می رود . در نتیجه تاثیر دوز افزایش می یابد .

این دارو ها باید به صورت سلکتیو عمل کنند و این ویژگی را تنها در بافت توموری داشته باشند .

حساس کننده ها به دو دسته حساس کننده های واقعی و حساس کننده های ظاهری تقسیم می شوند .

حساس کننده های ظاهری :

وقتی وارد جریان سلولی می شوند ایجاد صدمه می کنند و وارد چرخه سلولی می شوند و باعث توقف چرخه سلولی می گردند . حالا اگر radiation هم اضافه گردد صدمه مضاعف ایجاد می شود و تغییرات صدمه به شدت افزایش می یابد .

حساس کننده های واقعی :

به دسته ای اطلاق می شود که این دسته بدون حضور radiation تاثیرات مرگ آور ندارند ولی همین عنصر وقتی با radiation همراه می شود تاثیرات مرگ آور ایجاد می کند .

حساس کننده های واقعی چه قدر موثر هستند ؟

مثلا در آنالوگ های تیمین برداشت دارو توسط بافت تومورال است . آنالوگ تیمین برای این که وابسته به سیکل است اگر سلول در مرحله G_0 باشد نمی روند و در سلول قرار بگیرند .

چند شرط برای یک حساس کننده :

- 1- به صورت انتخابی عمل کند و فقط وارد بافت توموری شود .
- 2- قابلیت پایداری داشته باشد یعنی به سرعت شکسته نشود و ساختار شیمیایی اش دچار تغییراتی نشود که مانع برداشت دارو شود .
- 3- قابلیت حل شدن در آب و چربی را داشته باشد .
- 4- با دوز کم عمل کند .
- 5- با دوز کم radiation فعال شود .
- 6- عملکردش در تمام فاز های سلولی باشد .

جمع این شروط خوب بودن یا بد بودن دارو را مشخص می کند .

به طور مثال IUDR پایداری نسبی دارد . در آب و چربی حل می شود - در فاز S عمل می کند - با دوز نسبتا کم قابلیت استفاده دارد به شرط این که درست هدایت شود .

حساس کننده های شبه اکسیژنی :

در هایپوکسی ها تاثیر حساس کنندگی اکسیژن کم می شود و تاثیر درمان پایین می آید . برای جایگزین کردن آن از داروهایی استفاده می کنند که شبه اکسیژن است . و میزان تخریب مثل زمانی است که اکسیژن حضور دارد . چون اکسیژن به سرعت متابولیزه می شود و سلول های بیرونی آن را به سرعت می گیرند و در ساختار متابولیکی خود استفاده می کنند . این دسته از داروها دیر متابولیزه می شوند و می توانند به لایه های درونی بروند .

مدل های تنوریکی :

اگر مدل ها به واقعیت نزدیک باشند می توانند ارزش بالایی داشته باشند .

برای مثال مدل کشت تک لایه MONO LAYER سریع است ولی خیلی از فاکتور ها مثل آنزیم و خون در آن حضور ندارند . این

مدل برای ابتدای کار مدل خوبی است ولی برای ادامه کار من به مدل پیچیده تری نیاز دارم .

مدل کشت SPHEROID یا کروی

نوعی از کشت است و تفاوتش با مدل تک لایه در این است که سلول ها به شکل کروی کشت داده می شوند و حد فاصل بین INVITRO و INVIVO است .

در این کشت کف پتری دیش را با آگار می پوشانند این باعث می شود که سلول ها به کف اتصال نداشته باشند و به هم متصل شوند و میکروتومور ها را پدید آورند . این تومور ها به مرور زمان شروع به بزرگ شدن می کنند و مانند تومور واقعی مواد غذایی و اکسیژن نمی تواند به لایه های داخلی نفوذ کند .

با این حال بیش تر از کشت تک لایه استفاده می شود چون که در مدت زمان کوتاه تری انجام می شود و تحلیل نتایج راحت تر است . در صورتی که مدل کروی مدت زمان طولانی تری طول می کشد و تحلیل نتایج آن دشوار است .

این سلول ها نمی توانند زیاد در پتری دیش بمانند زیرا ممکن است به هم بچسبند و یک مجموعه توده بی شکل را بسازند که ارزشی برای کار ما ندارد .

به همین دلیل آن ها را روی در فلاسک های گردان می گذارند و یک قطعه مگنت داخل فلاسک می اندازند . سپس این فلاسک روی صفحه مغناطیسی قرار می گیرد . حرکت مگنت درون فلاسک مانع چسبیدن توده های کروی به هم می شود .

آزمایش و نمودار زیر فرد را در تنظیم فواصل زمانی که دوز را به تومور می دهد یاری می کند .

برای مثال ما تعدادی از این توده های سلولی کروی شکل را در پلیت های کشت قرار می دهیم سپس دوز های مختلف به آن ها می دهیم . از انجام این کار نمودار زیر به دست می آید :

در تمام دوز های 2 - 4 و 8 گری لگ دیده می شود ولی مقدارش متفاوت است . هرچه مقدار دوز بیش تر می شود میزان لگ هم افزایش می یابد .

لگ : مدت زمانی است که طول می کشد که تومور ما دوباره در آستانه افزایش حجم قرار بگیرد . در واقع این منحنی فواصل مناسب برای دوز دادن تومور را به ما می دهد .

اگر زود تر از زمانی که لگ به اتمام برسد دوز بدهیم ، بافت های سالم آسیب می بینند . اگر هم دیرتر دوز بدهیم تاثیر دوز کاهش می یابد چون زمان ریکواری به اتمام رسیده است .



