بیست و سومین کنفرانس اپتیک و فوتونیک و نهمین کنفرانس مهندسی و فناوری فوتونیک ایران
دانشگاه تربیت مدرس
۱۲-۱۴ بهمن ۱۳۹۵
23rd Iranian Conference on Optics and Photonics and 9th Conference on Photonics Engineering and Technology
Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
January 31- February 2, 2017

مدل‌سازی ریاضی روش درمان فتودینامیکی در تومور مغزی با بررسی نرخ مصرف اکسیژن

محمدامین کیوان، فاطمه رضائی، شادی تشکری

تهران، شریعتی، دانشکده فیزیک، دانشگاه خواجه نصیرالدین طوسی

چکیده - در این مقاله، نرخ مصرف اکسیژن در مدل تومور مغزی با استفاده از روش فوتودینامیک درمانی (*PDT*) شبیه‌سازی شده است. معادلات با استفاده از برنامه‌نویسی کد متلب و با بکارگیری روش عددی کرنک-نیکلسون حل شده‌اند. یکی از فاکتورهای مهم در نابودی تومورها، میزان اکسیژن موجود در بافت می‌باشد. اکسیژن، پس از تابش لیزر در طی فرآیندی با آن واکنش داده و تولید ماده‌ی سمی‌ای می‌کند که می‌تواند منجر به نابودی بافت سرطانی شود. نتایج محاسبات نشان داده است که غلظت اکسیژن در سراسر بافت سرطانی یکسان نمی‌باشد و در طول فرآیند درمان نیز دستخوش تغییراتی می‌شود.

کلید واژه- فتودینامیک درمانی، انتشار اکسیژن، فتوفرین، لیزر

Mathematical Model of Photodynamic Therapy Method in celebral tumor with investigating oxygen consumption rate

Mohammad Amin Keyvan, Fatemeh rezaei, Shadi Tashakori

Tehran, Shariati, Physics faculity, K. N. Toosi university of technology

Abstract- In this paper,the oxygen consumption rate in the cerebral tumor has been simulated with photodynamic therapy. The equations have been solved by utilizing the MATLAB program's code and via numerical method of Crank-Nicolson. One of the most important factors in tumor annihilation is the amount of available oxygen in tissue. After laser irradiation the oxygen will react with it in the specific process and produce a toxic matters that could result desolation of cancerous tumor.The results had shown that the concentration of oxygen is not the same all over of the cancerous tissue and in the period of treatment it will change too.

Keywords: photodynamic therapy, oxygen diffusion, laser

این مقاله به شرط در دسترس بودن در وبگاه www.opsi.ir معتبر است.

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-01]

۱- مقدمه

امروزه فتودینامیک درمانی با استفاده از داروهای حساس به نور از قبیل فتوفرین‌ها برای درمان بیماری‌های مختلف سرطانی و اختلالاتی که سیستم‌های مختلف بدن را درگیر می‌کنند بکار می‌رود و این موضوع توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. اخیراً این تکنیک هم در فرآیندهای آزمایشگاهی و هم در فرآیندهای شبیه‌سازی بطور فزاینده‌ای استفاده می‌شود. در واقع تکنیک PDT مبتنی بر تابش یک نور مرئی یا نور نزدیک به مرئی به یک داروی حساسگر نوری در یک محیط اکسیژنه می‌باشد. بطور کلی این روش بر تاثیر متقابل دو فاکتور استوار است. فاکتور اول، ماده حساس به نور می‌باشد که دارای دو ویژگی مهم می‌باشد. ویژگی اول، توانایی جذب انتخابی در بافت‌های توموری می‌باشد، این در حالی است که بافت سالم این ماده را جذب نمی‌کند. ویژگی دوم، ایجاد تعاملات فتوبیوشیمیایی در اثر تابش طول‌موج معینی از لیزر می‌باشد که اساس کار درمانی را تشکیل می‌دهد. حساس‌کننده های نوری مواد شیمیایی و ساختگی‌ای هستند که اولین نسل اینها هماتوپورفیرین‌ها ، عمدتاً فتوفرین می‌باشد. فتودینامیک درمانی به شدت تحت تاثیر حضور اکسیژن مولکولی در بافت می‌باشد.

در روش فوتودینامیک درمانی طی تابش لیزر به حساسگر نوری، اتم‌ها تحریک شده و دچار گذاری از حالت پایه S_0 به حالت برانگیخته S_1 می‌شوند. این حالت برانگیخته S_1 دارای طول‌عمر کوتاه می‌باشد، اما قادر است انرژی را به حالتی برانگیخته با اسپین‌های متفاوت T_1 (حالت سه‌گانه[1])، منتقل نماید. البته بایستی اذعان نمود که طول‌عمر گونه‌ی T_1 طولانی‌تر از طول‌عمر وضعیت S_1 می‌باشد. بنابراین، احتمال بقای آن در فرایند PDT بیشتر می‌باشد. حساسگر نوری در حالت سه‌گانه برانگیخته قادر است با انتقال انرژی خود به مولکول‌های مجاور، به حالت پایه برود که این عمل از طریق یک گذار بی‌تابش صورت می‌پذیرد. فرآیند اطفای T_1 می‌تواند طی دو واکنش متفاوت اتفاق بیفتد که بر این اساس آنها را به دسته واکنش‌های نوع اول و نوع دوم تقسیم‌بندی می‌نمایند. در واکنش نوع دوم که مدنظر این مقاله می‌باشد، حساسگر نوری در حالت برانگیخته سه‌گانه خود انرژی‌اش را به اکسیژن مولکولی حالت پایه $^3O_2$ انتقال می‌دهد تا اکسیژن بسیار فعال شیمیایی منفرد[2] $^1O_2$ را تولید کند. ایجاد این اکسیژن‌های منفرد عامل کلیدی در پروسه درمان فوتودینامیکی می‌باشد.

در این مقاله، مدل تومور مغزیِ درنظر گرفته شده کره چند سلولی می‌باشد. در این مدل کروی، در خارج از شعاع بحرانی (بافت رگ)، تومور در نظر گرفته شده است و با توجه به مصرف اکسیژن با کمبود اکسیژنی در طی فرایند فتودینامیک درمانی[3] مواجه خواهیم شد. لذا، این کمبود اکسیژن باید در طی فرآیند جبران شود تا فرایند درمان به‌صورت بهینه صورت پذیرد. در این مدل، فرض بر این است که در شرایط مناسب، بافت درون مویرگی می‌تواند کمی پس از شروع پروسه درمان هیپوکسیک[4] شود.

۲- تئوری و معادلات ریاضی

در این مقاله، فرض بر این است که غلظت ذرات مختلف اعم از اکسیژن منفرد، اکسیژن حالت پایه، حساسگر نوری در وضعیت منفرد، حساسگر نوری حالت سه‌گانه و زیر لایه سلولی طبق معادله فیک[5] بصورت زیر تغییر می‌کنند [۱]:

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} + v \cdot \nabla C_i = D_i \nabla^2 C + R_i \qquad (۱)$$

در این معادله، $\frac{\partial C_i}{\partial t}$ بیانگر تغییر غلظت نمونه iام بر واحد زمان، $v \cdot \nabla c_i$ تغییر غلظت به‌واسطه اثر همرفتی، $D_i \nabla^2 C$ تغییر غلظت طی پخش نمونه و R_i نرخ تولید غلظت می‌باشند. در این تحقیق فرض شده است که همه ذرات بجز اکسیژن مولکولی پخش چندانی نمی‌کنند. لذا، تحولات اکسیژن سه‌گانه را در طول زمان و بر حسب مکان را می‌توان طبق معادله فوق بیان نمود. در این معادله، سهم جمله آخر با درنظر گرفتن نرخ مصرف متابولیک و مصرف PDT لحاظ شده است [۲]:

[1] Triplet

[2] singlet
[3] Photodynamic therapy
[4] Hypoxic
[5] fick

این مقاله به شرط در دسترس بودن در وبگاه www.opsi.ir معتبر است.

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-01]

$$\frac{\partial C_{3_{O_2}}}{\partial t} = D_{3_{O_2}}\left(\frac{1}{r}\frac{\partial C_{3_{O^2}}}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_{3_{O_2}}}{\partial^2 r}\right) \qquad (2)$$

$$-s_\Delta \phi_t I_a (1/(1+c_A k_d / k_o a).\left(\frac{1}{1+\frac{k_p}{k_{ot}}C_{3_{O_2}}}\right) - \Gamma_{met}.$$

و همچنین معادله دیفرانسیل نشان‌دهنده غلظت حساسگر سه‌گانه به‌صورت زیر بیان می‌شود:

$$\frac{d[T_1]}{dt} = BF_{ex}[PS] - \left(BF_{ex} + k_p + k_{ot}[O_2]\right)[T_1] \quad (3)$$

که در آن غلظت کل حساسگر نوری متشکل از حالت پایه، منفرد و سه‌گانه می‌باشد:

$$[PS] = [S_0] + [S_1] + [T_1] \approx [S_0] + [T_1]. \quad (4)$$

که در آن، $D_{3_{O_2}}$ ضریب پخش اکسیژن و Γ_{met} نرخ مصرف متابولیک اکسیژن توسط بدن می‌باشد. همچنین $[T1]$ غلظت حساسگر سه‌گانه در حالت برانگیخته، $[S_0]$ غلظت حساسگر در حالت پایه، k_{ot} ثابت سرعت دو مولکولی واکنش بین $[^3O_2]$ و $[T1]$، k_d برابر با نرخ فروافت اکسیژن منفرد به حالت سه‌گانه، k_{oa} ثابت سرعت دو مولکولی واکنش بین اکسیژن منفرد با زیرلایه A، غلظت زیرلایه بیولوژیکی Φ_t، عملکرد حساسگر سه گانه، S_Δ کسری از تعاملات بین اکسیژن سه‌گانه با اکسیژن منفرد و I_a شدت لیزر می‌باشد.

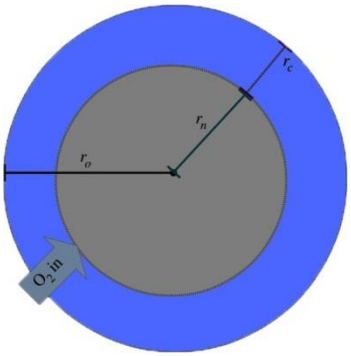
در معادله فوق، نرخ مصرف فوتودینامیکی PDT اکسیژن با جمله دوم مشخص می‌شود که در محاسبات با معرفی پارامتر زیر محاسبه می‌شود [2]:

$$\beta'_{PDT} = -s_\Delta \phi_t I_a \left(\frac{1}{1+\frac{k_d}{k_{oa}}}\right). \qquad (5)$$

ثوابت مربوط به معادلات فوق از مقالات درج شده است. لذا، با حل عددی این معادلات با استفاده از برنامه متلب نتایج را بدست می‌آوریم.

۳- نتایج و بحث

در این مقاله، در مطالعه نحوه توزیع اکسیژن در بافت از تومور مغزی به شکل کره چند سلولی استفاده شده است که این تومور در اطراف بافت سالم واقع شده است. با تابش لیزر دیود در طول‌موج ۶۶۵ nm با شدت $0.8\frac{w}{cm^2}$ پروسه درمان آغاز می‌گردد. لذا برای حل معادلات مذکور از مختصات کروی بهره گرفته شده است. شکل ۱ نمایی از شکل تومور درنظر گرفته شده را نشان می‌دهد.



شکل۱: شماتیکی از مدل کروی تومور مغزی.

در این شکل، شعاع داخلی r_n نشان دهنده بافت سالم بدن می‌باشد و شعاع خارجی r_c مربوط به شعاع تومور مورد مطالعه می‌باشد که اعداد مورد استفاده در این مقاله در جدول ۱ درج شده‌اند.

جدول۱: مقادیر مربوط به شعاع بافت و شعاع تومور.

r_n	r_c	r_0
۷ μm	66μm	73μm

بایستی خاطرنشان کرد که تاثیر گذارترین پارامترها در این روش، مدت زمان تابش، عمق تومور و بررسی نرخ مصرف اکسیژن است. به عبارتی هر چه به مناطق عمیق‌تر تومور نزدیک شویم، یعنی r_n به r_0 میل کند، غلظت اکسیژن کاهش می‌یابد. به‌گونه‌ای که نهایتاً غلظت اکسیژن موجود در بافت سرطانی به صفر می رسد که این امر در فرمول زیر نشان داده شده است که بیانگر غلظت اکسیژن قبل از تابش لیزر می‌باشد [3]:

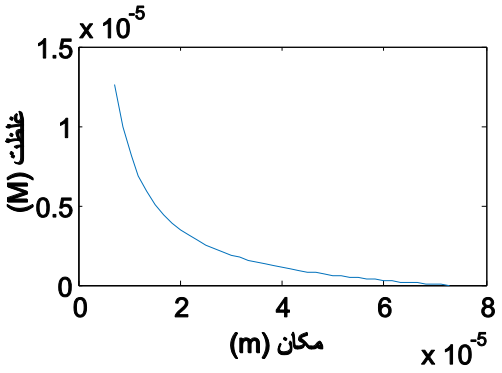
$$C(r) = C_0 + a/6D(r^2 - r_0^2 + 2r_n^3(1/r - 1/r_0). \quad (6)$$

در معادله فوق، C_0 غلظت در $r = r_0$، a مصرف اکسیژن در نقطه r، D ضریب انتشار ثابت بافت، r_0 شعاع کره خارجی، r_n شعاع کره داخلی بافت سالم می‌باشند. شکل ۲ نمایی از حل معادله ۴ را برای غلظت اکسیژن قبل از تابش لیزر نشان می‌دهد. همانطور که در این شکل ملاحظه می‌شود، نواحی با r کوچک که مجاور بافت سالم می‌باشد یعنی در فاصله μm r= ۷ بیشینه غلظت اکسیژن موجود می‌باشد و در فواصل

این مقاله به شرط در دسترس بودن در وبگاه www.opsi.ir معتبر است.

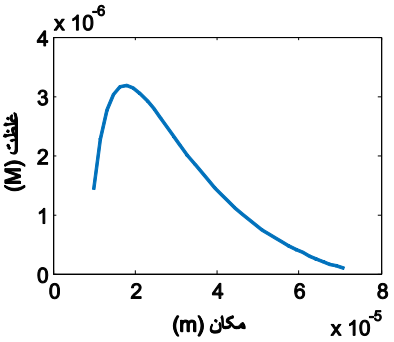
[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-01]

دورتر که به نواحی عمیقتر تومور مربوط می‌شود، غلظت اکسیژن به سرعت کاهش می‌یابد.



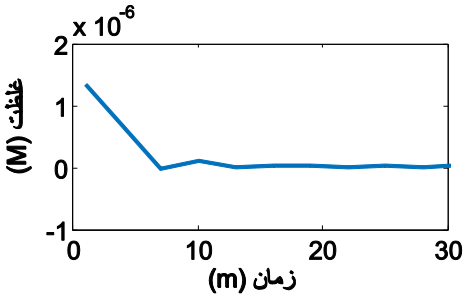
شکل ۲:تغییرات غلظت بر حسب مکان-قبل از تابش لیزر

سپس، با حل عددی معادله (۲) و با درنظر گرفتن شرایط مرزی مسئله، غلظت اکسیژن در زمان‌های بعدی محاسبه می‌شود. به‌عنوان مثال، شکل ۳ میزان تغییرات غلظت اکسیژن را در زمان ۱ ثانیه پس از تابش لیزر نشان می‌دهد.



شکل ۳: تغییرات غلظت بر حسب مکان در زمان t=1s-بعد از تابش لیزر

همانطور که در این نمودار مشاهده می‌شود پس از شروع تابش لیزر، تمام نقاط تومور با کاهش غلظت مواجه می‌شوند. بعلاوه، جهت وضوح بیشتر مطالب، تحولات تغییر غلظت اکسیژن بر حسب زمان برای یک مکان مشخص ۴۰ میکرومتری از شعاع تومور در شکل ۴ ترسیم شده است.



شکل ۴: غلظت اکسیژن بر حسب زمان در مکان r=40 μm .

در این نمودار مشاهده می‌شود که در زمان حدود ۷ ثانیه پس از تابش لیزر، غلظت اکسیژن نزدیک به صفر رسیده و تقریباً ثابت می‌ماند.

نتیجه‌گیری:

در این مقاله، مدل ریاضی مصرف اکسیژن در تومور مغزی کروی شکل شبیه‌سازی شده است. از آنجا که میزان اکسیژن، فاکتور مهم در کارآمدی فرایند درمان فوتودینامیکی می‌باشد، بررسی تحولات زمانی و مکانی آن بسیار حائض اهمیت می‌باشد. زیرا با کاهش نسبی اکسیژن، تابش پیوسته لیزر تاثیری در پروسه درمان نمی‌گذارد. لذا، می‌توان پس از مقداری تابش، لیزر را قطع نمود و وقفه‌ای ایجاد نمود تا اکسیژن از دست رفته دوباره تولید شود و پس از آن پروسه درمان را ادامه داد.

مراجع:

[۱] B. Liu, 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", Phys. Med. Biol, Vol.55, No. 19, pp. 5913-32, 2010.

[۲] P. Henning, R. L. Fournier and J. A. Hamptont, “A Transient Mathematical Model of Oxygen Depletion during Photodynamic Therapy”, Vol. 142, No. 2, pp. 221-6, 1995.

[3] D.robert grimes,C. kelley, K. Bloch, M. Partridge, “A Method for estimating the Oxygen consumption rate in multicellular Tumor spheroids”, J. R. Stat. Soc. Interface. Vol. 11, No.92, pp.1-11, 2014.

این مقاله به شرط در دسترس بودن در وبگاه www.opsi.ir معتبر است.

[Downloaded from www.opsi.ir on 2026-11-01]