INC31
1404

کتابچه مقالات

۳۱ امین کنفرانس هسته ای ایران

در این کتابچه، مقالات منتخب ارائه‌شده در ۳۱ امین کنفرانس ملی هسته‌ای ایران که از ۲۳ تا ۲۵ اردیبهشت ماه ۱۴۰۴ در مشهد برگزار شد، خواهید یافت.
امیدواریم آن را مفید و لذت‌بخش بیابید!

مقالات حوزه:

پرتوپزشکی و پزشکی هسته‌ای

انجمن هسته ای ایران
سازمان انرژی اتمی ایران
پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای ایران



پیام رئیس کنفرانس

پژوهشگران گرامی، اساتید ارجمند و همکاران محترم،

مایه افتخار و مسرت بنده است که به عنوان رئیس سی و یکمین کنفرانس ملی علوم و فنون هسته‌ای ایران، خیرمقدم گرم و صمیمانه خود را تقدیم شما عزیزان می‌نمایم. در ادامه موفقیت چشمگیر دوره‌های پیشین این کنفرانس، امسال نیز شاهد گردهمایی استثنایی و پربار دانشجویان، پژوهشگران و اندیشمندان برجسته از دانشگاه‌های کشور، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، سازمان انرژی اتمی ایران و کارشناسان صنعت هستیم. کنفرانس امسال، باتوجه به بازخوردهای ارزشمند دوره‌های قبل و نیازهای روز جامعه علمی و صنعتی، با رویکردی جامع‌تر و کاربردی‌تر برگزار می‌شود. محورهای متنوع کنفرانس شامل تکنولوژی و ایمنی راکتورهای هسته‌ای، چرخه سوخت، مواد و پسماند هسته‌ای، غنی سازی و تولید ایزوتوپ پایدار، پرتوپزشکی و پزشکی هسته‌ای ،کاربرد پرتوها در صنعت، کاربرد پرتوها در غذا، دامپروری و کشاورزی، شتابدهنده و دستگاه‌های مولد پرتو، آشکارسازی و دزیمتری، فیزیک و فناوری پلاسما و گداخت هسته‌ای، فیزیک هسته‌ای ، فناوری کوانتومی ، مطالعات راهبردی و نرم می‌باشد.با افتخار اعلام می‌کنم که امسال بیش از ۳۷۰ مقاله کامل پذیرفته شده برای ارائه در این کنفرانس خواهیم داشت که از میان ۷۳ ارائه به صورت شفاهی و ۳۰۱ ارائه به صورت پوستر خواهند بود. همچنین با توجه به استقبال گسترده سال‌های گذشته، حدود ۳۰ نشست تخصصی و نیز نمایشگاه جانبی با رویکردی کاربردی‌تر و متنوع‌تر برگزار خواهند شد. پیش‌بینی می‌شود با احتساب فعالیت‌های جانبی، در حدود ۱۰۰۰ پژوهشگر در این رویداد علمی-فرهنگی در شهر مقدس مشهد حضور یابند.یکی از اهداف اصلی کنفرانس امسال، ایجاد پل ارتباطی مؤثرتر میان دانشگاه و صنعت است. ما معتقدیم دستاوردهای علمی زمانی ارزشمندتر خواهند بود که در مسیر حل مسائل واقعی جامعه و صنعت به کار گرفته شوند. از این رو، بخش ویژه‌ای به ارائه فرصت‌های همکاری میان پژوهشگران و صنایع اختصاص یافته است.در پایان، برای تمامی شرکت‌کنندگان، تجربه‌ای سرشار از دستاوردهای علمی، آموزنده و تحول‌آفرین را آرزومندم و امیدوارم این کنفرانس بتواند در ایجاد مسیری هموارتر برای گسترش کاربردهای یافته‌های علمی در صنعت و زندگی روزمره فراهم سازد.

با احترام،

دکتر جواد کریمی ثابت

رئیس سی و یکمین کنفرانس ملی علوم و فنون هسته‌ای ایران

برگزار کنندگان:

انجمن هسته‌ای ایران

سازمان انرژی اتمی ایران

پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای

حمایت کنندگان:

دانشگاه فردوسی مشهد

دانشگاه شهید بهشتی

دانشگاه صنعتی امیرکبیر

دانشگاه صنعتی شریف

دانشگاه شیراز

دانشگاه اصفهان

دانشگاه تحصیلات تکمیلی کرمان

دانشگاه خواجه نصیر الدین طوسی

شرکت مهندسی و توسعه صنایع انرژی نوین

شرکت تولید و توسعه انرژی اتمی ایران

تولید مواد اولیه و سوخت هسته‌ای ایران

شرکت مصباح انرژی

شرکت توسعه کاربرد پرتوها

مرکز نظام ایمنی هسته ای کشور

مرکز ملی نظام کیفیت و استانداردسازی اتمی ایران

شرکت فناوری‌های پیشرفته ایران

فهرست مقالات

بررسی ویژگی های جذب اشعه گاما در مواد پلیمری مختلف با استفاده از کد MCNPX (کد مقاله : ۱۰۰۷)..... ۱۰

ارزیابی ضرایب کرمای دوزیمترهای گرمالیانی مختلف از طریق رویکردهای تحلیلی و شبیه سازی مونت کارلو (کد مقاله : ۱۰۱۴) ۲۰

معرفی یک رابطه تحلیلی جهت محاسبه توزیع دز عمقی باریکه پروتون درمانی در محیط‌های ناهمگن (کد مقاله : ۱۰۱۸)... ۲۹

بررسی تاثیر پوشش‌دهی هسته فرومغناطیس آلیاژ نیکل-مس بر میزان جذب ید-۱۲۵ در دانه‌های مورد استفاده در ترموبراکی‌تراپی (کد مقاله : ۱۰۱۹)..... ۳۷

ارزیابی اثر حفاظ بر دوز دریافتی بیضه ها در سی تی اسکن شکم و لگن - شبیه سازی مونت کارلو (کد مقاله : ۱۰۲۸)..... ۴۳

ارزیابی اثر میزان اکسیژن سلولی بر اثربخشی زیست شناختی نسبی حین براکی تراپی سرطان پستان (کد مقاله : ۱۰۲۹).... ۵۰

بررسی ویژگی‌های محافظ پرتو گاما شیشه‌های حاوی تلوریت-تالیم (کد مقاله : ۱۰۵۰) ۵۹

مقایسه کمیت‌های دوزیمتری چشمه‌ی BEBIG در دو حالت خطی و استوانه‌ای با کمک ابزار مونت کارلوی GEANT4 (کد مقاله : ۱۰۷۳) ۶۸

نانوذرات فریت منگنز به عنوان نسل جدیدی از حساس‌کننده‌های پرتو در درمان هدفمند سلول های سرطانی (کد مقاله : ۱۰۷۸) ۷۶

بررسی پارامترهای تولید رادیونوکلئید Cs-۱۳۱ در راکتور تحقیقاتی تهران (کد مقاله : ۱۰۷۹)..... ۸۴

طراحی حفاظ برای یک دستگاه مولد پرتوی ایکس با استفاده از کد مونت‌کارلوی MCNP6 (کد مقاله : ۱۰۸۰)..... ۹۱

مطالعه و ارزیابی عملکرد حفاظتی بتن‌های حاوی ایلمنیت در برابر پرتوهای ایکس و گاما به روش مونت‌کارلو (کد مقاله : ۱۰۹۲) ۹۷

برآورد دز جذبی انسان از ترکیب [89Zr]Zr-Anti-VEGFR بر اساس داده‌های حیوانی (کد مقاله : ۱۱۰۴) ۱۰۵

بررسی پتانسیل آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 نشاندار شده با زیرکونیوم-۸۹ جهت تصویربرداری مولکولی از لنفوم غیرهوچکین (کد مقاله : ۱۱۰۵) ۱۱۴

تهیه، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی مشتق هورمون محرک ملانوسیت نشاندار شده با گالیوم-۶۸ به منظور تصویربرداری از ملانوم متاستایک (کد مقاله : ۱۱۰۶) ۱۲۰

اثر نانو ذرات فریت بیسموت به عنوان حساس کننده پرتو در درمان سلول های سرطانی (کد مقاله : ۱۱۰۸)..... ۱۲۷

بررسی تأثیر تفکیک انرژی آشکارساز بر مشخصه‌های طیفی رادیوایزوتوپ تکنسیوم-m99 در تصویربرداری SPECT (کد مقاله : ۱۱۱۱) ۱۳۴

طراحی و توسعه الگوریتم‌های یادگیری عمیق برای شناسایی ضایعات مولتیپل اسکلروزیس در تصاویر سه‌بعدی MRI (کد مقاله : ۱۱۱۲) ۱۴۱

سنتز و نشاندارسازی رادیوداروی ۹۹mTc-Liposome با هدف تصویربرداری از التهاب مفاصل متوسط (کد مقاله : ۱۱۳۰) ۱۴۹

مدل‌سازی و ارزیابی دستگاه توموگرافی گسیل پوزیترون با آشکارساز چند منظوره و گنتری پویا (کد مقاله : ۱۱۳۴) ۱۵۴

ارزیابی زیستی و تخمین دز جذبی رادیوداروی FPIA [18F] بر اساس پراکنش زیستی در موش-های balb/c به روش MIRD (کد مقاله : ۱۱۴۲) ۱۶۲

کنترل کیفی رادیونوکلئید اکتینیوم-۲۲۵ جهت تولید رادیوداروهای درمانی (کد مقاله : ۱۱۴۵) ۱۶۹

بررسی توزیع زیستی و برآورد دز جذبی انسان پس از تزریق ترکیب نوین ۹۹mTc-MAX-HEDP جهت تصویربرداری استخوان به روش SPECT (کد مقاله : ۱۱۴۶) ۱۷۶

طراحی، سنتز و ارزیابی پیش‌بالینی رادیوداروی پپتیدی جدید برای هدف‌گیری پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست در درمان تومورهای سرطانی (کد مقاله : ۱۱۵۵) ۱۸۵

محاسبه طیف دزسنجی نوترون با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو و به‌کارگیری مدل‌های آبشار درون هسته‌ای (کد مقاله : ۱۱۶۵) ۱۹۳

اندازه‌گیری میزان دز دریافتی اندام‌های حساس حین سی‌تی اسکن ناحیه شکم و لگن به روش شبیه‌سازی مونت کارلو GEANT4 (کد مقاله : ۱۱۷۲) ۲۰۰

مقایسه افزایش دز ناشی از کاشت نانوذرات طلا در براکی‌تراپی ید-۱۲۵ در مقیاس‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی (کد مقاله : ۱۱۷۷) ۲۰۸

بررسی تاثیر رادن تراپی در آب و هوا بر میزان تولید سلول‌های بنیادی (کد مقاله : ۱۱۸۹) ۲۱۴

بهینه سازی پارامترهای موثر بر تولید رادیونکلئید ایتربیم- ۱۶۹ برای کاربرد پزشکی (کد مقاله : ۱۲۱۳) ۲۲۱

تاثیر عملیات پیش پردازش بر خروجی شبکه ی طبقه بندی عمیق با ورودی تصاویر پزشکی هسته ای SPECT ناحیه ی تیرویید (کد مقاله : ۱۲۴۵) ۲۲۸

معرفی چشمه ۷۵Se به عنوان جایگزینی برای چشمه ۱۹۲Ir در براکی‌تراپی سرطان پروستات (کد مقاله : ۱۲۴۸) ۲۳۳

طراحی و ارزیابی نرم‌افزار مبتنی بر شبکه‌های عصبی یونت و مولد متخاصم با دروازه توجه برای تصحیح تضعیف تصاویر PET مغز (کد مقاله : ۱۲۵۷) ۲۴۲

تشخیص تومور مغزی با رویکردی مبتنی بر یادگیری عمیق در توالی تصویربرداری تشدید مغناطیسی (کد مقاله : ۱۲۷۹). ۲۵۱

تولید و خالص سازی رادیوداروی فلئوروواسترادیل (۱۸F-FES) بدون استفاده از HPLC و بررسی کنترل کیفی آن جهت استفاده در تشخیص گیرنده های استروژن در سرطان سینه (کد مقاله : ۱۲۹۴) ۲۵۹

تصحیح تضعیف تصاویر PET/MR به وسیله‌ی شبکه عصبی U-Net (کد مقاله : ۱۲۹۸) ۲۶۷

بررسی خواص حفاظتی شیشه‌های تلوریم حاوی درصد های مختلف اکسید تالیوم به کمک کد MCNPX (کد مقاله : ۱۳۱۳) ۲۷۴

بررسی اثر غلظت اتانول بر خصوصیات دوزیمتری و لیانی دوزیمتر LiF:Mg,Ti سنتز شده به روش شیمیایی (کد مقاله : ۱۳۳۱) ۲۸۲

بررسی الگوریتم‌های بازسازی تکراری در تحلیل تصاویر نودل ریه با استفاده از نودل شبیه‌سازی شده در ریه متحرک (کد مقاله : ۱۳۵۰) ۲۹۰

بررسی عملکرد آلیاژهای ذوب‌پذیر به عنوان مواد باریکه‌ساز در سامانه‌های تصویربرداری SPECT (کد مقاله : ۱۳۶۲) ۲۹۹

نشان دارسازی و کنترل رادیوشیمیایی آنتی بیوتیک لینزولید جهت تشخیص عفونت (کد مقاله : ۱۳۶۳) ۳۰۵

تاثیر میزان اکتیویته بر بازده نشاندارسازی نانوذرات آلبومین با تکنسیوم ۹۹ام (کد مقاله : ۱۳۷۲) ۳۱۲

ارزیابی دز دریافتی بدن، دست و چشم کارکنان پت - سی‌تی و سیکلوترون ناشی از رادیوداروی [18F]FDG (کد مقاله : ۱۴۰۲) ۳۱۹

طراحی و شبیه‌سازی یک پویشگر PET جدید با میدان دید محوری گسترش‌یافته: مطالعه‌ای مبتنی بر شبیه‌سازی مونت‌کارلو GATE (کد مقاله : ۱۴۰۷) ۳۲۰

تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی بر افزایش خطر سرطان به‌واسطه تشدید تابش ذرات هسته‌ای مواد رادیواکتیو طبیعی (کد مقاله : ۱۴۰۸) ۳۲۷

ارزیابی عدم قطعیت تحویل دز در طول دوره درمان به روش پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده برای سرطان سر و گردن: یک مطالعه گذشته‌نگرانه (کد مقاله : ۱۴۱۴) ۳۳۶

پیش بینی دز برای درمان سرطان سر و گردن با استفاده از U-Net (کد مقاله : ۱۴۲۳) ۳۴۶

امکان سنجی راستی آزمایی برد در هادرون درمانی با استفاده از توزیع ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون (کد مقاله : ۱۴۲۷) ۳۵۴

نشاندارسازی رادیوداروی استخوان خواه توسط نشاندارسازی سدیم پیروفسفات با رنیوم-۱۸۸ برای تسکین درد استخوان (کد مقاله : ۱۴۳۳) ۳۶۰

مطالعه اثر حساس‌کنندگی پرتویی پلاسمای سرد اتمسفری در ترکیب با پرتوهای ایکس مگاولتاژ به‌صورت برون تنی با بررسی بیومارکرهای کلونی زایی، آپوپتوز، چرخه سلولی و گونه‌های فعال اکسیژن در رده‌های سلولی نرمال و سرطانی کلیه (کد مقاله : ۱۴۴۲) ۳۶۵

مقایسه دزیمتری پلاک دیسکی جدید ایتریوم-۹۰ با سایر چشمه های بتازا در براکی تراپی ملانومای چشمی (کد مقاله : ۱۴۵۸) ۳۷۱

ارزیابی دُز دریافتی ریه ناشی از استنشاق محصولات واپاشی رادون با استفاده از کد مونت‌کارلو GATE (کد مقاله : ۱۴۷۷) ۳۷۷

طراحی مدل بهبود یافته فانتوم مرجع ICRP زن بزرگسال برای استفاده در ماموگرافی (کد مقاله : ۱۴۷۸) ۳۸۴

ساده¬سازی روند دزیمتری در درمان رادیودارویی[177Lu]-Lu-PSMA-617 در بیماران mCRPC (کد مقاله : ۱۴۸۲) ۳۹۱

تولید، کنترل کیفی و ارزیابی بیولوژیکی رادیوایمونوکنژوگه ۶۷Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab به عنوان یک عامل بالقوه برای رادیوایمونوسینتی گرافی (کد مقاله : ۱۵۱۵) ۳۹۹

اندازه گیری دز جذبی ارگان های سر و گردن حین تصویربرداری سی تی اسکن: رویکردی مبتنی بر شبیه سازی فانتوم راندو و دزیمترهای TLD با استفاده از ابزار GEANT4 (کد مقاله : ۱۵۵۹) ۴۱۱

بهینه‌سازی طراحی استک در تأسیسات بومی تولید مولیبدن-۹۹ بر اساس محاسبات دز (کد مقاله : ۱۵۶۴) ۴۲۰

بررسی ویژگی های جذب اشعه گاما در مواد پلیمری مختلف با استفاده از کد MCNPX (کد مقاله : ۱۰۰۷)

پربار ، امیرجواد*؛ آفریده، حسین[۱]

[۱]دانشگاه صنعتی امیرکبیر (پلیتکنیک تهران)، دانشکده فیزیک و مهندسی انرژی، مهندسی هسته ای

چکیده

در صنایع هسته‌ای و پزشکی، استفاده از مواد محافظ در برابر تابش گاما از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. انتخاب مواد مناسب برای این منظور مستلزم بررسی ضریب تضعیف جرمی و سایر خواص مرتبط با کاهش انرژی تابش می‌باشد. در این مطالعه، به کمک کد *MCNPX*، ضریب تضعیف جرمی[۱] و لایه نیم‌ضخامت[۲] برای چندین ماده پلیمری بررسی شد. هدف اصلی این مطالعه، تعیین ضریب تضعیف جرمی و لایه نیم ضخامت به کمک کد *MCNPX*برای مواد پلیمری، با استفاده از انرژیهای تابش گاما ساطع شده از منابع رادیواکتیو $\boldsymbol{22Na}$ $\boldsymbol{133Ba}$ $\boldsymbol{137Cs}$ $\boldsymbol{57Co}$ و $\boldsymbol{60Co}$ میباشد. ضریب تضعیف جرمی گاما برای برخی از پلیمرها مانند پلی اکسی متیلن ($\boldsymbol{CH_2O}$)، پلی آکریلونیتریل ($\boldsymbol{C_3H_3N}$)، لاستیک طبیعی ($\boldsymbol{C_5H_8}$)، پلی اتیل آکریلات ($\boldsymbol{C_5H_8O_2}$) و پلی فنیل متاکریلات ($\boldsymbol{C_{10}H_8O_4}$) برای بازده انرژیهای ۱۲۲ ، ۵۱۱ ، ۶۶۲ ،۱۱۷۰، ۱۲۷۵ و۱۳۳۰ کیلو الکترونولت توسط آشکارساز *NaI(Tl)* ثبت و محاسبه شد. در پایان این مطالعه، حاصل شد که پلی اکسی متیلن و لاستیک طبیعی میتوانند به عنوان بهترین مواد پلیمری محافظ، در بین مواد پلیمری انتخاب شده استفاده شوند، زیرا لاستیک طبیعی و پلی اکسی متیلن دارای مقادیر $\boldsymbol{\mu_m}$ بیشتری میباشند.

کلمات کلیدی: ضریب تضعیف جرمی ، لایه نیم ضخامت، پلیمرها، *MCNPX*

Investigating the Gamma Ray Attenuation Characteristics of Various Polymers Materials by MCNPX code

Porbar, Amir Javad[۱*] ; Afarideh, Hossein[۱]

[۱]Amirkabir University of Technology, Department of Physics and Energy Engineering, Nuclear Engineering

Abstract

In nuclear and medical industries, the use of shielding materials against gamma radiation is of significant importance. Selecting appropriate materials for this purpose requires investigating the mass attenuation coefficient and other properties related to energy reduction of the radiation. In this study, the mass attenuation coefficient and half-value layer for several polymeric materials were analyzed using the MCNPX code. The primary aim of this study is

[۱] Mass Attenuation Coefficient (MAC)

[۲] Half-Value Layer (HVL)

to determine the mass attenuation coefficient, and half-value-layer of selected polymeric materials using the MCNPX code, based on gamma-ray energies emitted by radioactive sources ۵۷Co، ۱۳۷Cs، ۱۳۳Ba، ۲۲Na and ۶۰Co. The gamma-ray mass attenuation coefficient of polymers such as polyoxymethylene (CH_2O), polyacrylonitrile (C_3H_3N), natural rubber (C_5H_8), polyethyl acrylate ($C_5H_8O_2$), and poly phenyl methacrylate ($C_{10}H_8O_4$) were measured and calculated for energy ranges of ۱۲۲, ۵۱۱, ۶۶۲, ۱۱۷۰, ۱۲۷۵, and ۱۳۳۰ keV using a NaI(Tl) detector. The results indicate that polyoxymethylene and natural rubber are the most effective polymeric shielding materials among those studied, as they exhibit the highest $\mu_m$values.

Key words: mass attenuation coefficient, half-value-layer, polymers, MCNPX

۱- مقدمه

با توجه به افزایش چشمگیر کاربرد پرتو در حوزه‌های مختلف طی چند دهه اخیر، بررسی و مطالعه پارامترهای مرتبط با تابش گاما اهمیت ویژه‌ای پیدا کرده است. این موضوع به‌ویژه در زمینه‌هایی نظیر فیزیک هسته‌ای، صنایع الکترونیکی و علوم پزشکی از اهمیت بالایی برخوردار است. در این میان، پلیمرها به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود، نقش قابل‌توجهی در حفاظت در برابر تابش‌های گاما ایفا می‌کنند[۱]. پلیمرها به‌دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فرد

و تنوع بالای خواص، در حوزه‌های مختلف به‌طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند. ویژگی‌هایی مانند انعطاف‌پذیری، عایق بودن و ارتجاعی بودن از جمله مزایای برجسته این مواد هستند. پلیمرهای مبتنی بر کربن، هیدروژن و اکسیژن به دلیل عدد اتمی پایین، غیرقابل اشتعال بودن و پایداری در دماهای بالا، به‌عنوان گزینه‌ای مناسب شناخته می‌شوند. علاوه بر این، این مواد به‌دلیل امکان تولید در مقیاس وسیع، کاربردهای گسترده‌ای در صنایع مختلف دارند[۲, ۳]. از جمله مواد مؤثر در تضعیف پرتوهای گاما می‌توان به سرب، فولاد، قلع، بیسموت، آهن، استیل و تنگستن اشاره کرد. در حال حاضر، سرب به‌دلیل هزینه مناسب و توانایی حفاظتی مطلوب، نقش قابل‌توجهی در کاهش تابش ایفا می‌کند و به‌طور گسترده در صنایع مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. بااین‌حال، سرب به‌عنوان یک فلز سنگین و بسیار سمی، چالش‌هایی را در حفاظت شخصی ایجاد می‌کند. ازاین‌رو، نیاز به جایگزینی مواد غیرسمی، سبک و کارآمد در حفاظت در برابر تابش، به‌طور جدی احساس می‌شود. پلیمرها به‌دلیل غیرسمی بودن، سازگاری زیستی، و وزن کم، گزینه‌ای مناسب برای کاربردهای حفاظتی به شمار می‌روند. علاوه بر این، مواد پلیمری به‌عنوان مواد معادل بافت و فانتوم در بسیاری از زمینه‌های بیولوژیکی به‌کار گرفته می‌شوند و در تحقیقات مرتبط با حفاظت تابشی نیز کاربرد گسترده‌ای دارند [۴,۵]. ضریب تضعیف جرمی یکی از پارامترهای کلیدی در تحلیل پرتوهای گاما محسوب می‌شود. برهم‌کنش پرتوهای یونیزان با مواد، شامل فرآیندهای متعددی است که به ویژگی‌های ماده جاذب و شدت تابش بستگی دارد. پرتو گاما به‌دلیل قدرت نفوذ بالای خود، در مقایسه با سایر پرتوها، از قوانین جذب متفاوتی پیروی می‌کند و بررسی رفتار آن در مواد مختلف از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۵]. فوتون‌های با محدوده انرژی ۵ تا ۱۵۰۰ کیلوالکترون‌ولت نقش بسیار مهمی در پزشکی، به‌ویژه در اندازه‌گیری نرخ دوز تابشی، ایفا می‌کنند. این محدوده انرژی به‌طور گسترده در کاربردهای تشخیصی و درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد و از اهمیت بالایی در بهینه‌سازی ایمنی و کارایی روش‌های پرتودرمانی و تصویربرداری برخوردار است [۶]. در آینده، حفاظت در برابر اشعه با چالش‌هایی همراه خواهد بود، زیرا طراحی و تولید مواد با

عدد اتمی بالا در ابعاد بزرگ به‌دلیل پیچیدگی و هزینه‌بر بودن، دشوار است و در مقایسه با مواد پلیمری، گزینه‌ای مقرون‌به‌صرفه محسوب نمی‌شود. به همین دلیل، پژوهشی برای بررسی قابلیت استفاده از مواد با عدد اتمی پایین در حفاظت در برابر اشعه انجام شد. با این حال، تاکنون تنها تعداد محدودی از پژوهشگران به بررسی جامع تضعیف پرتوهای گاما، خواص مکانیکی و حرارتی پلیمرها، و یا ترکیب آن‌ها با عناصر دوپ‌شده توجه کرده‌اند [۳,۴].

۲- روش کار

2-1 - تئوری آزمایش

طبق قانون Lambert - Beer ، هنگامی که پرتوهای گاما با شدت تابش مشخص از یک ماده جاذب عبور می‌کنند، شدت تابش آن‌ها در مقایسه با شدت اولیه منبع کاهش می‌یابد [۷]. معادله ۱ پرتو فرودی را در هر ضخامت جاذب توصیف میکند. دراین معادله، μ ضریب تضعیف خطی (cm^{-1} ،I_0)شدت اولیه بدون حضور نمونه و I شدت نهایی در حضور نمونه است:

$$I = I_0 exp\,(-\mu x) \qquad (1)$$

ضریب تضعیف خطی تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله نوع ماده حفاظتی، انرژی پرتو گاما و چگالی ماده قرار دارد [۸]. با بازآرایی معادله ۱، مقدار ضریب تضعیف خطی به‌صورت معادله زیر محاسبه می‌شود:

$$\mu = \frac{1}{x} Ln\left(\frac{I_0}{I}\right) \qquad (2)$$

ضریب تضعیف جرمی μ_m ($cm^2.g^{-1}$) ، به‌عنوان نسبت ضریب تضعیف خطی جاذب به چگالی ماده تعریف می‌شود. این پارامتر نقش مهمی در محاسبه بسیاری از ویژگی‌های مرتبط با برهم‌کنش فوتون‌ها ایفا می‌کند و از اهمیت بالایی در تحلیل خواص تابشی مواد برخوردار است [۹]. رابطه بین ضریب تضعیف خطی و ضریب تضعیف جرمی به صورت زیر بیان میشود:

$$\mu_m = \mu \frac{1}{\rho} \qquad (3)$$

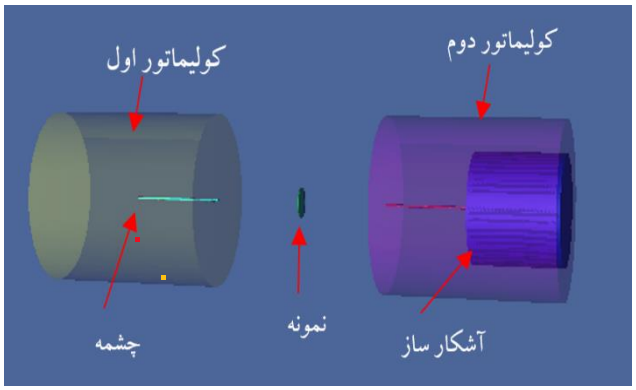
در معادله ۳، ρ بیانگر چگالی نمونه است. به طور کلی، برای ارزیابی اثربخشی حفاظ، از پارامتر HVL استفاده می شود. HVL به عنوان ضخامت جاذبی تعریف میشود که در آن شدت پرتو فرودی به نصف شدت اولیه کاهش می‌یابد [۱۰]. مقدار HVL که با ضریب تضعیف خطی وابسته است، به‌وسیله معادله زیر توصیف می‌شود:

$$HVL = \frac{ln2}{\mu} = \frac{0.693}{\mu} \qquad (4)$$

با استفاده از معادله ۴، می‌توان ضخامت مورد نیاز پلیمرها را محاسبه کرد که در آن شدت پرتوهای گاما به نصف مقدار اولیه کاهش می‌یابد. این مقدار، که نشان‌دهنده HVLاست، به ساختار مولکولی پلیمر و انرژی پرتو فرودی وابسته است. این وابستگی، اهمیت انتخاب صحیح مواد پلیمر را در کاربردهای حفاظتی و کنترل تابش برجسته می‌سازد.

2-2 - شبیه سازی آزمایش

در این شبیه‌سازی، از دو کولیماتور برای یکسوسازی پرتو گاما بهره گرفته شد که چیدمان آن‌ها در شکل ۱ ارائه شده است. چشمه‌های تابش به صورت نقطه‌ای فرض شده و در انتهای کولیماتور اول قرار دارند. پرتوهای گامای باریک‌شده پس از عبور از کولیماتور اول، به نمونه‌های پلیمری برخورد می‌کنند. سپس، گاماهای خروجی ناشی از واکنش، وارد کولیماتور دوم شده و در آشکارساز NaI(Tl) به وسیله تالی F4ثبت می‌شوند. لازم به ذکر است که فاصله بین چشمه تابش و آشکارساز برابر با ۳۰ سانتی‌متر در نظر گرفته شده است. این تنظیمات با هدف بهینه‌سازی دقت اندازه‌گیری و کاهش اثرات پراکندگی انجام شده است [۱۱].



شکل۱: نمایی از چیدمان آزمایش در کد MCNPX

با توجه به شکل ۱، نمونه‌ای در میان دو کولیماتور استوانهای سربی با قطر بیرونی ۱۲ سانتیمتر، قطر درونی ۰/۲ سانتیمتر و طول ۲۰ سانتیمتر با فاصله ۱۰ سانتیمتر قرار داده شد. چشمه طراحی شده در سمت چپ نمونه به صورت نقطهای؛ درون کولیماتور اول با فاصلهی ۱۵ سانتیمتر از آن قرار داده شد و همچنین آشکارساز NaI(Tl)، در سمت راست نمونه و در داخل کولیماتور دوم با فاصلهی ۱۵ سانتیمتر از نمونه، (مطابق شکل ۱) مکان یابی گردید. در این آزمایش، نمونه‌های ارائه‌شده در جدول ۱ به‌عنوان اهداف پرتودهی مورد استفاده قرار گرفتند تا ضریب تضعیف جرمی آن‌ها محاسبه گردد. ضخامت هر یک از نمونههای پلیمری ۰.۴ سانتیمتر افزایش پیدا میکند تا به ضخامت بیشینه ۲ سانتیمتر نزدیک شود [۱۱]. در پایان، با داشتن شار عبوری از حجم ماده و با استفاده از تالی F4 و معادله ۲، می‌توان به‌راحتی ضریب تضعیف خطی را محاسبه کرد. همچنین، با استفاده از معادله ۳، امکان محاسبه ضریب تضعیف جرمی نیز فراهم می‌شود.

جدول۱: مشخصات مواد پلیمری به همراه فرمول شیمیایی .[11]

پلیمرها	فرمول شیمیایی	چگالی ($g.cm^{-3}$)
Poly oxy methylene (POM)	CH_2O	۱.۴۱
Poly acrylonitrile (PAN)	C_3H_3N	۱.۱۸
Natural Rubber (NR)	C_5H_8	۱.۳۴
Poly ethyl acrylate (PEA)	$C_5H_8O_2$	۰.۹۱
Poly phenyl methacrylate (PPM)	$C_{10}.H_{10}.O_2$	۱.۰۴

در ادامه به منظور اعتبارسنجی، نتایج شبیه سازی با دادههای کتابخانه XCOM و مقادیر تجربی مقایسه گردید [۱۱]. کتابخانه XCOM بانک اطلاعاتی شامل تمام سطح مقطعهای جذب فوتونی برای هر عنصر یا ترکیب است.

۳- نتایج

در این مطالعه، با استفاده از تالی F4 که تالی آشکارسازی شار عبوری از حجم ماده میباشد، ضریب تضعیف جرمی وHVL نمونه‌های پلیمری برای منابع مختلف رادیواکتیو محاسبه شده است. مقادیر تجربی، کتابخانه XCOM و شبیه‌سازی‌شده توسط کد MCNPX برای ضریب تضعیف جرمی پلیمرها در جدول ۲ ارائه شده است [۱۱].

جدول۲ : مقایسه ضریب تضعیف جرمی، درصد انحراف مقادیر شبیه‌سازی‌شده و تجربی با داده‌های کتابخانه XCOM برای پلیمرها.

	انرژی ۵۱۱ کیلو الکترون				انرژی ۱۲۲ کیلو الکترونولت				پلیمره ا
	XCOM	درصد انحراف	شبیهساز ی	تجر بی	XCOM	درصد انحراف	شبیهساز ی	تجر بی	
POM	۰.۰۹۲	۱.۰۸	۰.۰۹۱	۰.۰۹۰	۰.۱۵۳	۰.۰۸	۰.۱۵۳	۰.۱۵۲	
PAN	۰.۰۸۹	۰.۱	۰.۰۸۹	۰.۰۸۸	۰.۱۴۸	۰.۰۹	۰.۱۴۸	۰.۱۵۰	

NR	۰.۱۵۸	۰.۶۳	۰.۱۵۷	۱.۲۶	۰.۱۵۹	۰.۰۹۴	۲.۰۸	۰.۰۹۵	۱.۰۴	۰.۰۹۶
PEA	۰.۱۵۵	۰.۶۵	۰.۱۵۶	۱.۲۹	۰.۱۵۴	۰.۰۹۱	۲.۱۵	۰.۰۹۲	۱.۰۷	۰.۰۹۳
PPM	۰.۱۵۲	۰.۰۷	۰.۱۵۱	۰.۶۵	۰.۱۵۲	۰.۰۸۹	۰.۱	۰.۰۸۹	۲.۱۹	۰.۰۹۱

انرژی ۱۱۷۰ کیلو الکترون

انرژی ۶۶۲ کیلو الکترونولت

پلیمره ا	تجربی	درصد انحراف	شبیهساز ی	درصد انحراف	XCOM	تجربی	درصد انحراف	شبیهساز ی	درصد انحراف	XCOM
POM	۰.۰۷۹	۳.۶۵	۰.۰۸۱	۱.۲۱	۰.۰۸۲	۰.۰۵۲	۱۷.۴۶	۰.۰۶۱	۳.۱۱	۰.۰۶۳
PAN	۰.۰۷۸	۲.۵۰	۰.۰۷۹	۱.۲۵	۰.۰۸۰	۰.۰۵۳	۱۳.۱۱	۰.۰۵۹	۳.۲۱	۰.۰۶۱
NR	۰.۰۸۴	۲.۳۲	۰.۰۸۴	۲.۲۳	۰.۰۸۶	۰.۰۶۳	۳.۰۷	۰.۰۶۳	۲.۹۲	۰.۰۶۵
PEA	۰.۰۸۰	۳.۶۱	۰.۰۸۱	۲.۳۹	۰.۰۸۳	۰.۰۵۳	۱۵.۸۷	۰.۰۶۱	۲.۸۶	۰.۰۶۳
PPM	۰.۰۸۲	۰.۰۹	۰.۰۸۱	۰.۹۶	۰.۰۸۲	۰.۰۶۰	۳.۲۲	۰.۰۶۰	۳.۰۸	۰.۰۶۲

انرژی ۱۲۷۵ کیلو الکترونولت

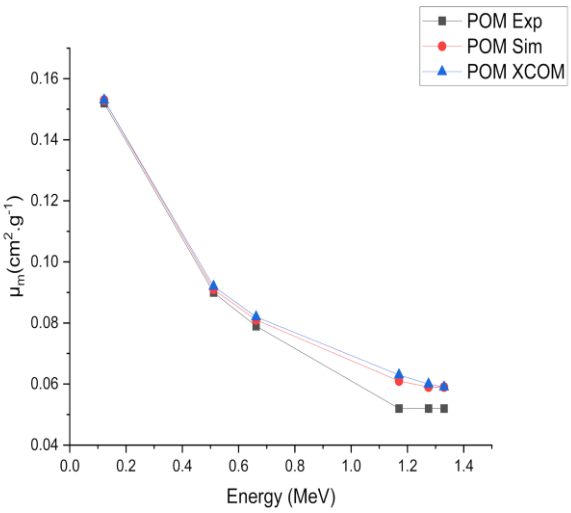
انرژی ۱۳۳۰ کیلو الکترون

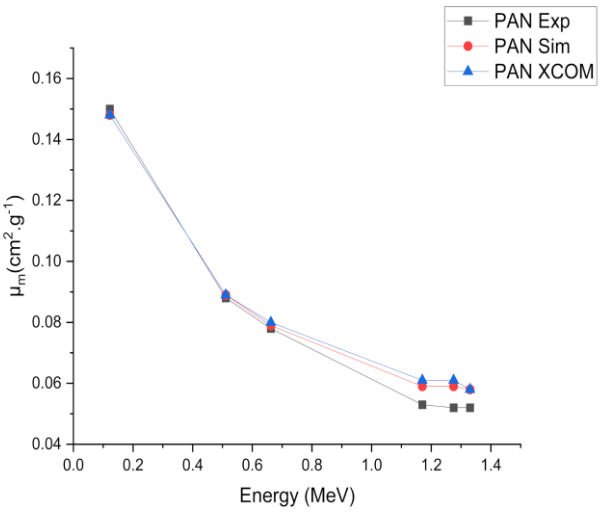
پلیمره ا	تجربی	درصد انحراف	شبیهساز ی	درصد انحراف	XCOM	تجربی	درصد انحراف	شبیهساز ی	درصد انحراف	XCOM
POM	۰.۰۵۲	۱۳.۳۳	۰.۰۵۹	۱.۶۱	۰.۰۶۰	۰.۰۵۲	۱۱.۸۶	۰.۰۵۹	۰.۰۹	۰.۰۵۹

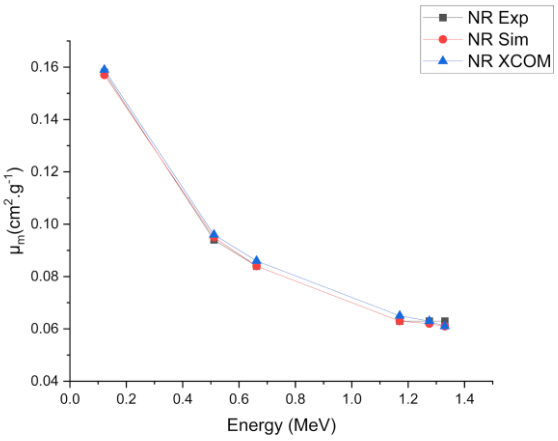
PAN	۰.۰۵۲	۱۴.۷۵	۰.۰۵۹	۳.۲۷	۰.۰۶۱	۰.۰۵۲	۱۰.۳۴	۰.۰۵۸	۰.۰۸	۰.۰۵۸
NR	۰.۰۶۳	۰.۱۱	۰.۰۶۲	۱.۰۹	۰.۰۶۳	۰.۰۶۳	۳.۲۷	۰.۰۶۱	۰.۰۸	۰.۰۶۱
PEA	۰.۰۵۲	۱۴.۷۵	۰.۰۶۱	۰.۱۱	۰.۰۶۱	۰.۰۵۲	۱۱.۸۶	۰.۰۶۰	۰.۹۸	۰.۰۵۹
PPM	۰.۰۶۵	۸.۳۳	۰.۰۵۹	۱.۱۱	۰.۰۶۰	۰.۰۵۸	۰.۰۹	۰.۰۵۸	۰.۰۷	۰.۰۵۸

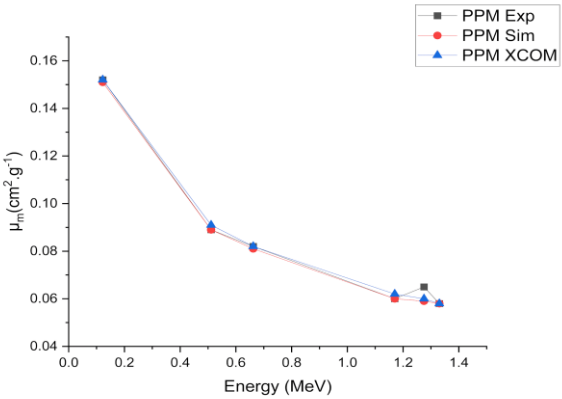
جدول۳HVL : محاسبه‌شده برای پلیمرها بر اساس شبیه‌سازی.

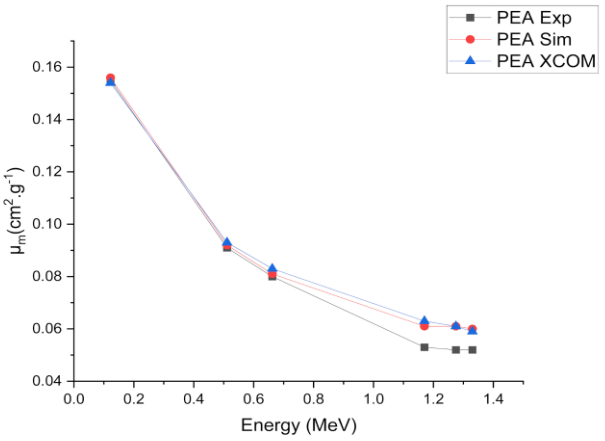
انرژی (کیلو الکترونولت)	HVL POM (cm)	HVL PAN (cm)	HVL NR (cm)	PEA (cm) HVL	HVL PPM (cm)
۱۲۲	۳.۲۰	۳.۹۶	۳.۳۰	۴.۸۸	۴.۴۱
۵۱۱	۵.۴۱	۶.۶۰	۵.۸۲	۷.۹۶	۷.۴۵
۶۶۲	۶.۰۸	۷.۴۵	۶.۱۳	۹.۳۶	۸.۲۵
۱۱۷۰	۸.۰۵	۹.۹۰	۸.۲۵	۱۲.۱۵	۱۱.۱۷
۱۲۷۵	۸.۳۴	۹.۹۰	۸.۳۵	۱۲.۳۷	۱۱.۳۶
۱۳۳۰	۸.۳۴	۱۰.۰۴	۸.۴۵	۱۲.۶۰	۱۱.۵۵



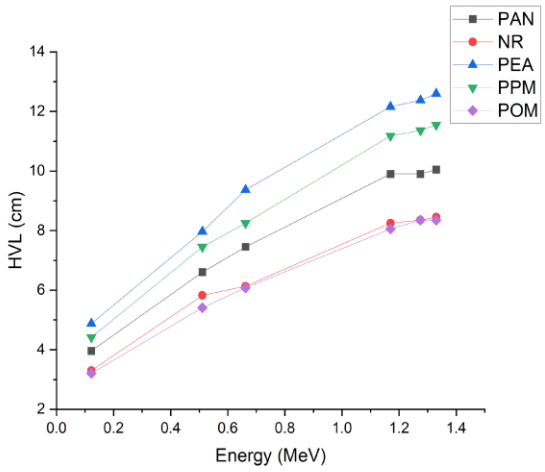








شکل۲ μ_m : پلیمرهای انتخاب شده بر حسب انرژی.



شکل۳ :نمودار HVL بر حسب انرژی، برای پلیمرهای شبیه سازی شده.

۴- بحث و نتیجه گیری

در این پژوهش، ضریب تضعیف جرمی و HVL برای پلیمرهای مورد بررسی گزارش شد و تمامی پارامترهای وابسته به انرژی و ضخامت با مقادیر شبیه‌سازی‌شده مقایسه گردید. از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که پلی‌اکسی‌متیلن و لاستیک طبیعی به دلیل دارا بودن مقادیر بالاتر μ_m و HVL کمتر، مناسب‌ترین گزینه‌ها در میان مواد پلیمری بررسی‌شده برای استفاده به‌عنوان محافظ در برابر پرتوهای گاما در انرژی‌های ۱۰۰ تا ۱۵۰۰ کیلو الکترونولت هستند (جدول۲و۳). همچنین، نتایج این تحقیق نشان داد که HVL محاسبه‌شده برای این دو ماده با حداقل ضخامت موردنیاز در کاربردهای حافظتی مطابقت دارد (جدول۳). از نکات برجسته این مطالعه، اعتبارسنجی نتایج تجربی، شبیه‌سازی‌شده، و داده‌های کتابخانه MCNPX است که صحت شبیه‌سازی‌های انجام‌شده با کد MCNPX را تأیید می‌کند. این اعتبارسنجی بر اهمیت و قابلیت اطمینان روش شبیه‌سازی در تحلیل رفتار پرتوها در مواد پلیمری تأکید دارد.

۵- مراجع

[۱] Kucuk, N.et al., Mass Attenuation Coefficients, Effective Atomic Numbers and Effective Electron Densities for Some Polymers, Radiation Protection Dosimetry, ۱۵۳ (۲۰۱۳), ۱, pp. ۱۲۷-۱۳٤.

[۲] Berger, M., Hubbell, J., Photon Cross Section Data base (version ۱،٥). [Online] Available: http://physics.nist.gov/xcom, ۱۹۹۹, NBSIR ۸۷-۳٥۹۷.

[۳] Ali, M., et al., Mechanical and Thermal Properties of Gamma-Ray Irradiated Poly ethylene Blends, Vacuum, ۷۰ (۲۰۰۳), ۲-۳, pp. ۲۲۷-۲۳٦.

[٤] Singh, V., et al., Determination of Mass Attenuation Coefficient for Some Polymers Using Monte Carlo Simulation, Vacuum, ۱۱۹ (۲۰۱٥), Sept., pp. ۲۸٤-۲۸۸.

[۵] Lilley, J., Nuclear Physics: Principles and Applications, ۱st ed., ۲۰۰۱.

[٦] Singh, N., et al ,Gamma Ray Attenuation Studies of PbO-BaO- Glass System, Radiation Measurement, ٤١ (٢٠٠٦), ١, pp. ٨٤-٨٨.

[۷] Z. Caner, M.C_ Tufan. Investigation of attenuation coefficients of some stainless steel and aluminum alloys // AIP Conference Proceedings, AIP Publishing, ۲۰۱۸, p.۱۸۰۰۰۲.

[۸] C. Celiktas. A method to determine the gamma-ray linear attenuation coefficient // Annals of Nuclear Energy. ۲۰۱۱, v.۳۸(۹), p.۲۰۹٦-۲۱۰۰.

[۹] F. Akman, M. Kacal, M. Sayyed, H. Karata. Study of gamma-radiation attenuation properties of some selected ternary alloys // Journal of Alloys and Compounds. ۲۰۱۹, v.۷۸۲, p.۳۱۵-۳۲۲.

[۱۰] I. Akkurt, C. Basyigit, A. Akkas, Kilingarslan, B.Mavi, K. Giinoglu. Determination of some heavyweight aggregate half value layer thickness.

[۱۱] Bhosale, R. R., More, C. V., Gaikwad, D. K., Pawar, P. P., & Rode, M. N. (۲۰۱۷). Radiation shielding and gamma ray attenuation properties of some polymers. *Nuclear Technology and Radiation Protection*, *32*(۳), ۲۸۸-۲۹۳.

ارزیابی ضرایب کرمای دوزیمترهای گرمالیانی مختلف از طریق رویکردهای تحلیلی و شبیه سازی مونت کارلو (کد مقاله : ۱۰۱۴)

شمسآبادی، رضا[۱]- باغانی، حمیدرضا [*]- رباطجزی، مصطفی [۲]

۱. دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک
۲. دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دانشکده پیراپزشکی، گروه فیزیک پزشکی و علوم پرتویی

چکیده:

هدف از انجام مطالعه حاضر محاسبه ضرایب کرما مربوط به مواد مختلف دوزیمترهای گرمالیانی به روش تحلیلی و شبیهسازی مونتکارلو در گستره مختلف انرژی باریکه فوتونی از $۱keV$ تا $۲۰MeV$ میباشد. نتایج بدستآمده توافق مطلوب میان مقادیر برآوردشده توسط دو رویکرد مورد استفاده را نشان دادند. بر اساس نتایج بدستآمده، میتوان چنین استنتاج نمود که رویکرد شبیهسازی مونت کارلو بهعنوان یک روش قابل اعتماد برای تعیین ضرایب کرما در انرژیهای مختلف فوتون، بهویژه در انرژیهای فوتون بالاتر از $۲۰MeV$، که دادههای مورد نیاز برای محاسبات تحلیلی گزارش نشده است، میباشد.

کلمات کلیدی: دوزیمترگرمالیانی، ضرایب کرما، شبیهسازی مونتکارلو، محاسبات تحلیلی.

Kerma coefficients evaluation of different Thermoluminescence dosimeters via analytical and Monte Carlo simulation approaches

Shamsabadi, Reza[۱], Baghani, Hamid Reza[۱*], Robatjazi, Mostafa[۲]

۱. Hakim Sabzevari University, Faculty of science, Physics department.
۲. Sabzevar University of Medical Science, Faculty of Applied Medicine, Medical Physics and Radiological Sciences Department

Abstract

The aim of the present study is to calculate the kerma coefficients of different Thermoluminescence dosimeter materials via analytical and Monte Carlo simulation methods at different photon beam energy ranging from ۱keV to ۲۰MeV. The obtained results showed a good agreement between the estimated values by the two employed approaches. Based on the obtained results, it can be concluded that the Monte Carlo simulation approach is a reliable method for determining the kerma coefficients at different photon energies, especially at photon energies higher than ۲۰ MeV which the required data for analytical calculations have not been reported.

Keywords: Thermoluminescence dosimeters, Kerma coefficients, Monte Carlo simulation, analytical calculations.

۱ - مقدمه:

ارزیابی میزان دوز ناشی از تابشهای یونیزان یکی از بخشهای اصلی در پایش محیطی، تخمین خطرات زیستشناختی متعاقب و حفاظت افراد در معرض تابش (با استفاده از ابزاری به نام دوزیمتر) بهشمار میرود. برای این منظور انواع مختلفی از دوزیمترها مانند دوزیمتر اتاقک یونش، دوزیمترهای گرمالیانی(TLD[۳])، ژل، دوزیمترهای لومینسانس با تحریک نوری(OSLD[۴]) و... پیشنهاد شده است[۱].

TLDها که برمبنای خاصیتی به نام گرمالیانی استوارند، ابزارهایی تاخیری برای سنجش میزان دوز ذخیرهشده هستند بطوریکه بلافاصله قادر به تعیین دوز جذبی حاصل از تابش نمیباشند. تاکنون دوزیمترهای TLD مختلف تجاری مانند $Li_2B_4O_7$، LiF، Al_2O_3و... برای مقاصد دوزیمتری تابش معرفی شدهاند. بطورکلی TLDها شامل یک ماده میزبان و یک ناخالصی (بهعنوان مراکز دام و مراکز نوردهی) بوده که ماده میزبان با ساختار بلوری شکل دارای یک نوار ظرفیت، نوار هدایت و گاف انرژی بین نوار ظرفیت و هدایت است. خصوصیات فیزیکی و اندازه این نوار بستگی به نوع ماده تشکیلدهنده TLD دارد[۱و ۲].

یکی از روشهای اصلی در تعیین میزان دوز ذخیرهشده ناشی از تابشهای یونیزان در شرایط تعادل الکترونی روش تبدیل شار به دوز با استفاده از ضرایب کرما (یا به عبارت دیگر فاکتور کرما بر حسب $Gy.cm^2$) میباشد. تاکنون ضرایب کرما برای مواد دوزیمتری مختلف مانند ژل و OSLD مورد محاسبه قرار گرفته است. با این وجود محاسبه و مقایسه میان ضرایب کرمای مربوط به دوزیمترهای TLD مختلف هنوز ارزیابی نشده است[۳-۵].

بنابراین هدف از انجام مطالعه حاضر برآورد مقادیر ضرایب کرمای مربوط به چند ماده TLD مختلف در طیف گستردهای از انرژی چشمه فوتونی با استفاده از رویکردهای شبیهسازی مونتکارلو و محاسبات تحلیلی میباشد.

۲ - روش کار:

۲-۱- کرما

کرما (بر حسب Gy)، که منحصراً برای ذرات بدون بار معرفی میشود، انرژی جنبشی آزادشده (dE) در واحد جرم محیط (dm) است. ضرایب کرما مربوط به مواد مختلف را میتوان برای تعیین میزان دوز جذبشده از طریق ضرب شار تابش فرودی در ضریب کرمای مربوطه استفاده کرد. ضرایب کرما به شدت به انرژی تابش و همچنین محیط مورد بررسی بستگی دارد و برای اهداف دوزیمتری که تبدیل مستقیم شار تابش به کرما (یا میزان دوز جذب شده در شرایط تعادل الکتریکی) موردنیاز است، موردتوجه هستند. در چنین شرایطی میتوان استنباط کرد که میزان دوز جذبشده در محیط برابر با مقدار کرما برای ذرات بدون بار مانند فوتون و نوترون است [۶ و۷].

[۱] Thermoluminescence dosimeters[۳]

[۲] Optically stimulated luminescence dosimeters[۴]

۲-۲- محاسبه ضرایب کرما به روش شبیهسازی مونتکارلو و محاسبات تحلیلی

برای تعیین ضرایب کرمای مربوط به مواد TLD مختلف در مطالعه حاضر از دو رویکرد شبیهسازی مونتکارلو و محاسبات تحلیلی با استفاده از دادههای گزارششده در مرجع فیزیکی[۵]NIST استفاده شد. در این مطالعه ضرایب کرمای مربوط به هشت ماده TLD مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. ترکیبات شیمیایی، عدد اتمی موثر و چگالی هر یک از مواد TLDدرنظر گرفته شده در این مطالعه در جدول ۱ گزارششده است. لازم به ذکر است اعداد اتمی موثر گزارششده توسط رابطه ۱ محاسبه شده است[۱۲-۸].

(۱)

در رابطه ۱، a_i و Z_i به ترتیب سهم تعداد کل الکترونها و عدد اتمی مربوط به عنصر iام برای هر یک از مواد TLD مورد مطالعه هستند.

جدول ۱: ترکیبات شیمیایی و برخی خصوصیات فیزیکی هر یک از مواد TLD در نظرگرفته شده در بررسی حاضر.

ماده	چگالی (g/cm^3)	عدد اتمی موثر(Z_{eff})	درصد وزنی ترکیبات شیمیایی
LiF	۶۴/۲	۳۱/۸	Li (۲۶,۷۵۸۵); F (۷۳,۲۴۱۵)
$LiAlO_2$	۶۲/۲	۶۵/۱۰	Li (۱۰,۵۲۹۲); Al (۴۰,۹۲۹۹); O (۴۸,۵۴۰۹)
$CaCO_3$	۷۱/۲	۶۲/۱۵	Ca (۴۰,۰۴۳۲); C (۱۲,۰۰۰۳); O (۴۷,۹۵۶۵)
CaF_2	۱۸/۳	۹۱/۱۶	Ca (۵۱,۳۳۲۸); F (۴۸,۶۶۷۲)
$SrSO_4$	۹۶/۳	۳۰/۳۰	Sr (۴۷,۷۰۱۹); S (۱۷,۴۵۶۷); O (۳۴,۸۴۱۴)
$CdSO_4$	۶۹/۴	۴۷/۳۹	Cd (۵۳,۹۲۱۰); S (۱۵,۳۸۰۸); O (۳۰,۶۹۸۲)
$C_4H_6BaO_4$	۴۷/۲	۲۷/۴۵	C (۱۸,۸۰۹۷); H (۲,۳۶۷۸); Ba (۵۳,۷۶۶۲); O (۲۵,۰۵۶۳)
$BaSO_4$	۵۰/۴	۹۸/۴۶	Ba (۵۸,۸۴۰۲); S (۱۳,۷۳۸۸); O (۲۷,۴۲۰۹)

[۱] National institute of standard and technology [۵]

در روش شبیهسازی مونتکارلو با استفاده از کد MCNPX، درابتدا هندسه نشان دادهشده در شکل ۱ مورد شبیهسازی قرار گرفت.

شکل ۱: نمایی از هندسه شبیهسازی شده توسط کد MCNPX جهت برآورد ضرایب کرمای مواد TLD مختلف.

سپس هر یک از مواد TLDمورد بررسی در این پژوهش درون حجم هدف قرار گرفتند و میانگین میزان انرژی ذخیرهشده در واحد جرم ماده TLD (برحسب MeV/g) با استفاده از تالی ۶F مورد محاسبه قرار گرفت. همچنین میانگین شار فوتونهای فرودی در حجم ماده TLD موردبررسی (برحسب cm^{-2})، با استفاده از تالی۴F محاسبه شد. در نهایت ضرایب کرمای مربوط به مواد TLD موردبررسی در انرژیهای مختلف فوتون فرودی با استفاده از رابطه ۲ بدست آمد[۵].

(۲)

در رابطه۲، میانگین میزان انرژی ذخیرهشده در واحد جرم ماده TLD و ، میانگین شار فوتونهای فرودی در حجم ماده TLD در انرژیهای مختلف فوتونهای فرودی میباشد. همچنین در این رابطه ضریب $۱/۶\times۱۰^{-۱۰}$ به منظور تبدیل MeV/g به Gy استفاده شده است.

لازم به ذکر است چشمه فوتونی موردبررسی در مطالعه حاضر شامل فوتونهای تک انرژی در گستره انرژی بین۱keV تا ۲۰MeV بودند که به صورت موازی (همانطورکه در شکل ۱ نشان داده شده است) به هدف برخورد میکنند. علاوهبراین میزان انرژی قطع برای افزایش سرعت اجرای برنامه کمترین مقادیر مجاز در کد MCNPX تنظیم شد. برای کاهش خطاهای آماری، تعداد $۱۰^{۷}$ ذره اولیه موردردیابی قرار گرفت تا ازاین طریق بتوان به خطاهای آماری کمتر از یک درصد دست یافت.

به منظور تعیین ضرایب کرما به روش تحلیلی، با مراجعه به مرجع فیزیکی NIST]۱۳[، ضرایب جذب جرمی انرژی در انرژیهای مختلف فوتون فرودی برای مواد مختلف استخراج شد. سپس ضرایب کرما در انرژیهای مختلف فوتون فروردی برای مواد TLD مورد بررسی با استفاده از رابطه ۳ محاسبه شدند]۵[.

(۳)

در رابطه ۳، ضریب جذب انرژی جرمی عنصر iم، کسر وزنی عنصر iم در ماده TLD و E انرژی فوتون فرودی میباشد.

در نهایت میزان تطابق ضرایب کرمای مربوط به مواد TLD مختلف موردبررسی در انرژیهای مختلف فوتون فرودی، محاسبهشده به روش تحلیلی و شبیهسازی مونتکارلو، با استفاده از رابطه ۴ (برآورد خطای میانگین مربعی( )) مورد بررسی قرار گرفت[۱۴].

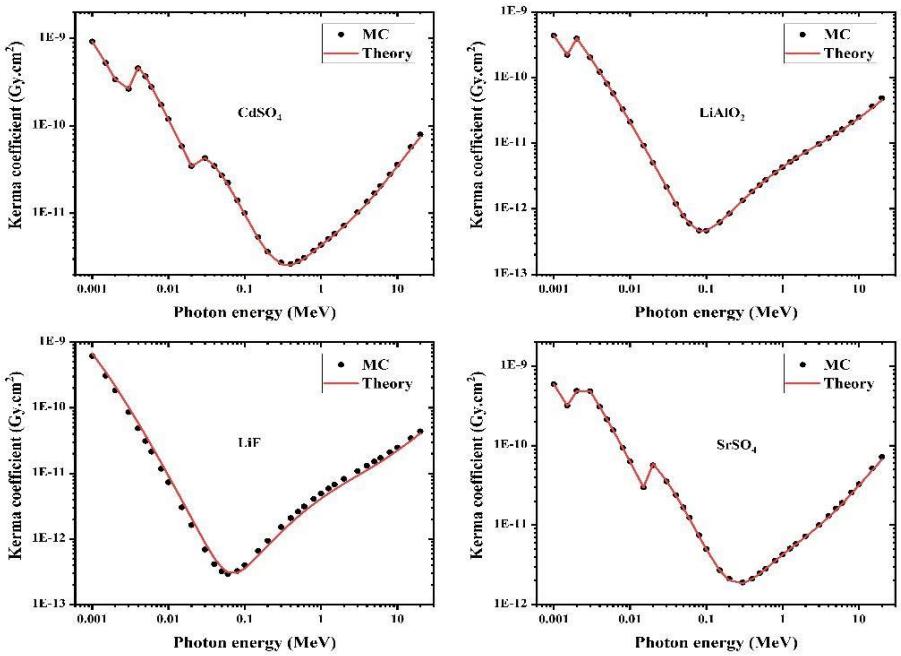
(٤)

در رابطه ۴، و به ترتیب ضرایب کرمای محاسبهشده به روش شبیهسازی مونتکارلو و رویکرد تحلیلی در انرژیهای مختلف فوتون فرودی میباشد.

۳- نتایج:

نتایج حاصل از ارزیابی ضرایب کرما برای مواد TLD مختلف به روش شبیهسازی مونتکارلو و محاسبات تحلیلی در انرژی های مختلف باریکه فوتون فرودی در شکلهای ۲ و ۳ نشان داده شده است. لازم به ذکر است در این شکلها خطوط پیوسته قرمزرنگ نشاندهنده مقادیر محاسبه شده با استفاده از رویکرد تحلیلی و نقاط سیاه رنگ نشاندهنده، ضرایب کرمای برآورد شده توسط رویکرد شبیه سازی مونت کارلو است.

شکل ۲: ضرایب کرما محاسبه شده توسط رویکردهای تحلیلی و شبیه سازی مونت کارلو در انرژی های مختلف باریکه فوتونی.



شکل ۳: ضرایب کرما محاسبه شده توسط رویکردهای تحلیلی و شبیه سازی مونت کارلو در انرژی های مختلف باریکه فوتونی.

همچنین نتایج حاصل از مقادیر در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول۲: نتایج حاصل از مقادیر محاسبهشده برای رویکردهای تحلیلی و شبیهسازی مونتکارلو.

$SrSO_4$	LiF	$LiAlO_2$	$CdSO_4$	CaF_2	$CaCO_3$	$C_7H_5BaO_4$	$BaSo_4$
۰۹۵/۹×۱۰$^{-۱۳}$	۷۱/۲×۱۰$^{-۱۱}$	۶۶/۴×۱۰$^{-۱۳}$	۱۵/۱×۱۰$^{-۱۲}$	۴۴/۸×۱۰$^{-۱۳}$	۰۵/۳×۱۰$^{-۱۲}$	۶۱/۱×۱۰$^{-۱۲}$	۲۵/۱×۱۰$^{-۱۲}$

به منظور برآورد نسبت ضرایب کرما (نسبت ضرایب کرما برای هر ماده TLD به بافت نرم)، ضرایب کرمای مربوط به بافت نرم $H(۱۰,۱٪), C(۱۱,۱٪), N(۲,٦٪),O)$ (۷۶.۲٪) وچگالی ۱g/cm^۳) محاسبه شد[۱۵]. نتایج حاصل از نسبتهای ضرایب کرما برای مواد TLD مورد بررسی در انرژیهای مختلف باریکههای فوتونی در شکل ۴ نشان داده شده است.

شکل۴: نسبت ضرایب کرما مربوط به مواد TLD مختلف در انرژیهای مختلف باریکههای فوتونی.

۴- بحث و نتیجه گیری

همانطور که در شکلهای ۲ و ۳ نشان داده شده است تطابق مطلوبی میان ضرایب کرمای برآوردشده با استفاده از رویکردهای مورد استفاده در مطالعه حاضر وجود دارد. صحت این یافته از دادههای χ^2 گزارششده در جدول ۲ نیز قابل استنتاج است بطوریکه تفاوتهای بسیار اندک بین مقادیر کرمای برآوردشده توسط رویکردهای مورد استفاده در این بررسی وجود دارد. دربین مواد TLD مختلف در نظرگرفته شده در این بررسی، کمترین تفاوت بین دادههای برآوردشده به روش تحلیلی و شبیهسازی مونتکارلو برای $LiAlO_2$مشاهده شد. با توجه به نتایج گزارششده در جدول ۲ میتوان چنین نتیجه گرفت که روش مونتکارلو را میتوان به عنوان یک روش جایگزین برای برآورد مقادیر کرمای مربوط به مواد TLD مختلف بهویژه در انرژیهای بالای (بالاتر از۲۰MeV) باریکههای فوتونی که دادههای مورد نیاز برای محاسبات تحلیلی گزارشنشده است، درنظر گرفت.

با توجه به نتایج نشانداده شده در شکلهای ۲و ۳، ضرایب کرما برای اکثر مواد TLD مورد مطالعه با افزایش انرژی فوتون تا حدود۰/۱ MeV کاهش یافته و سپس در انرژی های بالاتر باریکه فوتونی افزایش مییابد. دلیل این یافته را میتوان به برهمکنش غالب باریکههای فوتونی در انرژیهای مختلف دانست بطوریکه در انرژیهای پایینتر (کمتر از۱۰۰keV) اثر فوتوالکتریک برهمکنش غالب است. بنابراین، با توجه به کاهش احتمال برهمکنش فوتوالکتریک با افزایش انرژی فوتون، ضریب کرما در این محدوده انرژی کاهش مییابد. در محدوده متوسط انرژی فوتون (۱۰۰keV تا ۱MeV)، پراکندگی کامپتون برهمکنش غالب بوده و به دلیل افزایش احتمال پراکندگی کامپتون در این محدوده انرژی، ضریب کرما افزایش مییابد[۱۱].

با توجه به مقادیر گزارششده در شکل۴، ماده LiF را میتوان بهعنوان نزدیکترین ماده به بافت درنظر گرفت. این واقعیت عمدتاً به دلیل نزدیکی عدد اتمی مؤثر LiF به بافت نرم دانست که نقش مهمی در برهمکنش فوتون با ماده دارد. بنابراین، در میان مواد درنظرگرفته شده در این بررسی، مادهLiF را میتوان بهعنوان بهترین ماده معادل بافت نرم برای اهداف دوزیمتری شخصی، بهویژه در انرژیهای میانی باریکههای فوتونی در نظرگرفت. هرچند نسبت ضرایب بدستآمده در شکل ۴ برای بیشتر موادTLD در نظرگرفتهشده در انرژیهای پایین باریکه فوتونی(کمتر از۱۰۰keV) بطور چشمگیری از مقدار واحد بیشتر است (که این

موضوع را نیز میتوان به برهمکنش غالب فوتون در این محدوده انرژی و تفاوت در عدد اتمی مواد TLD با بافت نرم مرتبط دانست)، این مقادیر با افزایش انرژی فوتون کاهش مییابد.

مقادیر ضرایب کرما برای LiF (TLD-۱۰۰ و TLD) CaF_2 (TLD-۲۰۰)قبلاً توسط Singh [۳] با استفاده از رویکرد تحلیلی مورد بررسی قرار گرفتهاست بطوریکه توافق مطلوبی بین نتایج برآوردشده در بررسی حاضر و نتایج گزارش شده توسط Singh بدست آمد. بهعنوان مثال، تفاوت بین ضرایب کرما محاسبه‌شده توسط رویکرد تحلیلی در بررسی حاضر و مطالعه Singh در انرژی‌های ۱keV و۱MeV به ترتیب برابر با ۰/۹و ۰/۲ درصد برای LiF بدست آمد. همچنین، این تفاوتها برای CaF_2 به ترتیب برابر با ۱ و ۱/۶ درصد در انرژیهای فوتون مذکور بود. تفاوتهای مشاهده شده بین نتایج بدستآمده در این بررسی حاضر و نتایج مطالعه Singh، عمدتاً به تفاوت بین دادههای سطح مقطع فوتون مورد استفاده مربوط میشود بطوریکه محاسبات تحلیلی ضرایب کرما در بررسی حاضر بر اساس مرجع NIST بوده، در حالی که مقادیر گزارش‌شده توسط مطالعه Singh با استفاده از داده‌های مرجع NDL ارزیابی‌شده است.

۵- مراجع:

[۱] Kry SF, Price M, Followill D, Mourtada F, Salehpour M. The use of LiF (TLD-۱۰۰) as an out-of-field dosimeter. J Appl Clin Med Phys. ۸ (۲۰۰۷)۱۶۹-۱۷۵.

[۲] Efenji GI, Iskandar SM, Yusof NN, Rabba JA, Mustapha OI, Fadhirul IM, et al. Structural Properties of Thermoluminescence Dosimeter Materials, Preparation, Application, and Adaptability: A Systematic Review. J Appl Sci Environ Manage. ۲۸ (۲۰۲٤) ۱۱۲۹-۱۱۵۰.

[۳] Singh MS. Kerma factors for neutron and photons with energies below ۲۰ MeV (No. UCRL-۵۲۸۵۰). Lawrence Livermore National Lab.(LLNL), Livermore, CA (United States). ۱۹۷۹.

[٤] El-Khayatt AM, Vega-Carrillo HR. Photon and neutron kerma coefficients for polymer gel dosimeters. Nucl Instrum Methods Phys Res, Sect A. ۷۹۲ (۲۰۱۵) ٦-۱۰.

[٥] Khabaz R, Vega-Carrillo HR. Assessment of Kerma coefficients for OSL dosimeters by analytical and Monte Carlo approaches. Radiat Phys Chem. ۱۷۳ (۲۰۲۰) ۱۰۸۸۷۵.

[٦] Khan FM, Gibbons JP. Khan's the Physics of Radiation Therapy, ٤th edn. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, ۲۰۱٤.

[۷] Tedgren ÅC, Carlsson GA. Specification of absorbed dose to water using model-based dose calculation algorithms for treatment planning in brachytherapy. Phys Med Biol. ۵۸ (۲۰۱۳) ۲۵٦۱.

[۸] Samuel EJJ, Srinivasan K, Poopathi V. Radiological properties of plastics and TLD materials its application in radiation dosimetry. In Journal of Physics: Conference Series (Vol. ۸٤۷, No. ۱, p. ۰۱۲۰٦٤). IOP Publishing.۲۰۱۷ .

[۹] Omanwar SK, Koparkar KA, Virk HS. Recent advances and opportunities in tld materials: A review. In Defect and Diffusion Forum (Vol. ۳٤۷, pp. ۷٥-۱۱۰). Trans Tech Publications Ltd. ۲۰۱٤.

[۱۰] Bhatt BC, Kulkarni MS. Thermoluminescent phosphors for radiation dosimetry. In Defect and Diffusion Forum (Vol. ۳٤۷, pp. ۱۷۹-۲۲۷). Trans Tech Publications Ltd.۲۰۱٤ .

[۱۱] Duragkar A, Muley A, Pawar NR, Chopra V, Dhoble NS, Chimankar OP, et al. Versatility of thermoluminescence materials and radiation dosimetry–A review. Luminescence. ۳٤ (۲۰۱۹) ٦٥٦-٦٦٥.

[۱۲] Oshima T, Aoyama Y, Shimozato T, Sawaki M, Imai T, Ito Y, et al. An experimental attenuation plate to improve the dose distribution in intraoperative electron beam radiotherapy for breast cancer. Phys Med Biol. ٥٤ (۲۰۰۹) ۳٤۹۱-٥۰۰.

[۱۳] Hubbell J, Seltzer S. Tables of X-ray mass attenuation coefficients and mass energy-absorption coefficients (version ۱،٤). (NIST, ۲۰۰٤), http://physics.nist.gov/xaamdi. Accessed ۱۰ March ۲۰۲٤.

[۱٤] Kumar A, Singhal RK, Preetha J, Rupali K, Joshi VM, Hegde AG, et al. A non-parametric statistical analysis in the measurement of outdoor gamma exposure to the residents around Trombay. Radiat Prot Dosim. ۱۲٤ (۲۰۰۷) ۳۷۸–۳۸٤.

[۱٥] White DR, Griffith RV, Wilson IJ. Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues-ICRU Report ٤٦. J Int Comm Radiat Units Meas. ۲٤(۱۹۹۲).

معرفی یک رابطه تحلیلی جهت محاسبه توزیع دز عمقی باریکه پروتون درمانی در محیط‌های ناهمگن (کد مقاله : ۱۰۱۸)

امین‌افشار، بهزاد[۱]- باغانی، حمیدرضا[۱]- مولوی، علی‌اصغر
۱. دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:
هادرون‌درمانی یک تکنیک پرتودرمانی بسیار دقیق است که از باریکه‌های ذرات باردار نظیر پروتون‌ها استفاده می‌کند. یکی از کمیت‌های بسیار مهم در پروتون‌درمانی، منحنی براگ می‌باشد. درسال ۱۹۹۷، بورتفلد یک رابطه تحلیلی برای محاسبه منحنی براگ معرفی نمود که تنها برای استفاده در محیط‌های همگن ساختاریافته‌بود. به دلیل عبور باریکه پروتون از بافت‌های مختلف درون بدن نظیر استخوان و ماهیچه، معرفی روابط تحلیلی جهت محاسبه توزیع دز پروتون در محیط‌های ناهمگن ضروری است. از این‌رو، هدف از مطالعه حاضر بدست‌آوردن این روابط تحلیلی و اعتبارسنجی آن‌ها نیز می‌باشد. به این منظور، چند محیط ناهمگن با تعداد لایه‌های متفاوت شامل هر آرایش دلخواهی از ماهیچه، استخوان متراکم و *PMMA* با ضخامت‌های دلخواه و مختلف در نظر گرفته‌شدند. علاوه براین، منحنی‌های براگ پروتون با استفاده از روابط بدست‌آمده، در محیط‌های ناهمگن موردنظر، محاسبه‌شدند. درنهایت، به منظور اعتبارسنجی این روابط، نتایج حاصل از رویکرد تحلیلی با نتایج شبیه‌سازی شده توسط ابزار مونت‌کارلویی *Geant4*، مقایسه‌شدند.

کلمات کلیدی: باریکه پروتون، محیط ناهمگن، توزیع دز عمقی، ارزیابی تحلیلی، شبیه‌سازی مونت‌کارلو

Introducing an analytical expression for depth-dose distribution calculation of therapeutic proton beams inside heterogeneous media

Aminafshar, Behzad[۱], Baghani, Hamid Reza[۱*], Mowlavi, Ali Asghar[۱]
۱. Hakim Sabzevari University, Faculty of Sciences, Physics Department

Abstract:
Hadron therapy is a high-precision radiotherapy technique that uses charged particle beams, such as protons. One of the most important quantities in proton therapy is Bragg curve. In ۱۹۹۷, Bortfeld introduced an analytical equation for calculating the Bragg curve that was structured only for use inside homogeneous media. Due to the transverse of the proton beam through different tissues inside the body, such as bone and muscle, it is crucial to introduce analytical equations for calculating proton dose distribution inside heterogeneous media. Therefore, the aim of current study is to derive these analytical equations and to validate them. For this purpose, some heterogeneous media were considered with different numbers of layers, consisting of any arbitrary arrangement of muscle, compact bone, and PMMA with various and arbitrary thicknesses. Additionally, the proton Bragg curves inside the considered heterogeneous media were calculated using the derived equations. Finally, to validate these equations, the results from the analytical approach were compared with those simulated by the Geant٤ Monte Carlo toolkit.

Keywords: Proton beam, Heterogeneous medium, Depth dose distribution, Analytical evaluation, Monte Carlo simulation

۱- مقدمه:

امروزه پروتون‌درمانی یکی از کارآمدترین روش‌های مبتنی بر تابش یونیزان می‌باشد که به‌منظور درمان سرطان‌هایی نظیر سینه، سر و گردن و... که به دقت بالا احتیاج دارند، استفاده می‌گردد [۳-۱]. توزیع دزعمقی ذرات پروتون حین عبور از درون بافت به‌نحوی می‌باشد که بیشترین میزان انرژی این ذرات در یک ناحیه مشخص تخلیه می‌گردد که به آن ناحیه قله براگ[۶] گفته می‌شود.[٤] منحنی براگ[۷] مشخصات دزیمتری تابش‌های پروتون را در طول نفوذ داخل بافت توصیف می‌کند. به‌دلیل رفتار منحصر به فرد تابش‌های پروتونی در داخل بافت و همچنین پراکندگی کمتر این تابش‌ها درمقایسه با تابش‌های دیگر نظیر فوتون‌ها، این روش درمانی به یکی از موثرترین و محبوب‌ترین روش‌های پرتودرمانی تبدیل شده‌است.

یکی از راه‌های محاسبه دز پروتون از طریق روابط تحلیلی می‌باشد. محاسبه توزیع دز عمقی باریکه پروتون به کمک رویکرد تحلیلی اولین بار توسط بورتفلد[۸] معرفی‌شد [۵]. وی با بکارگیری تعدادی پارامتر تحلیلی نظیر α, p, β که با استفاده از روابط برد- انرژی و شار- برد ذرات پروتون تعیین می‌گردند، این روش دزیمتری تحلیلی را در یک محیط همگن از جنس آب استفاده نمود. علاوه بر ارزان بودن این روش، بایستی به سرعت بالای آن در محاسبات اشاره کرد که به کمک آن می‌توان نتایج مطلوبی را در محاسبات توزیع دز باریکه پروتون درون محیط‌های دزیمتری مختلف بدست آورد.

باریکه پروتون حین عبور از درون بدن بیمار با محیطی ناهمگن متشکل از بافت‌های مختلفی نظیر ماهیچه، استخوان و... روبرو می‌باشد. از این‌رو، روابط دزیمتری تحلیلی معرفی‌شده توسط بورتفلد برای مقاصد پروتون‌درمانی بالینی به‌طور مستقیم کاربرد ندارد، زیرا این روابط تنها قادر به محاسبه منحنی براگ درون محیط‌های همگن می‌باشند. بنابراین معرفی رابطه تحلیلی برای محاسبه منحنی براگ باریکه پروتون درون محیط‌های ناهمگن امری ضروری محسوب می‌گردد. براین اساس در مطالعه حاضر، روابط تحلیلی برای تعیین منحنی براگ باریکه پروتون درون محیط ناهمگن بدست آورده شده‌اند. به این منظور، تعدادی محیط ناهمگن با لایه‌های متوالی و مختلف متشکل از ماهیچه، استخوان متراکم و PMMA[۹] با ضخامت‌های مختلف درنظر گرفته‌شدند. درنهایت نتایج حاصل از روابط تحلیلی بدست‌آمده با نتایج شبیه‌سازی شده به کمک ابزار مونت‌کارلویی Geant٤ در محیط‌های ناهمگن متفاوت به‌ازای انرژی‌های مختلف پروتون، مورد مقایسه و اعتبارسنجی قرار گرفتند.

۲- روش کار:

به طور کلی، شار انرژی (Ψ) در عمق zدر داخل یک محیط از رابطه زیرمحاسبه می‌شود :[۵]

$$\Psi(z) = \Phi(z) \times E(z) \quad (1)$$

که در آن، $\Phi(z)$شار ذرات و $E(z)$انرژی باقی‌مانده ذرات در عمق zمی‌باشد. با مشتق‌گرفتن از رابطه (۱) نسبت به عمق z، می‌توان دز جذبی را در داخل محیط دزیمتری به‌کمک رابطه زیر بدست آورد :[۵]

$$D(z) = -\frac{\Psi}{\rho} \times \frac{d}{dz}\left(\frac{1}{\gamma}\right) = -\frac{1}{\rho}\left(z \times \frac{dE(z)}{dz} + \Phi(z) \times \frac{dE(z)}{dz} \times E(z) \right) \quad (2)$$

که ρچگالی جرمی محیط و γنشان‌دهنده کسری از انرژی آزادشده در اثر برهم‌کنش ناکشسان هسته‌ای می‌باشد که در این مطالعه ۰/۶ درنظر گرفته شده‌است .[۵] همچنین برای محاسبه دز جذبی باید وابستگی Eو Φبه عمق z، را محاسبه کرد. رابطه انرژی و برد ذره پروتون در محیط دزیمتری مورد مطالعه را می‌توان به کمک رابطه زیر بدست آورد:[۵]

$$R_0 = \alpha E_0^P \quad (3)$$

---

[۶] Bragg peak
[۷] Bragg curve
[۸] Bortfeld
[۹] polymethylmethacrylate

که α و p، پارامترهای مخصوص محیط دزیمتری، E_0 انرژی اولیه پروتون و R_0 برد آن می‌باشد. با برازش رابطه (۳) بر روی داده‌های برد-انرژی در محیط‌های مورد مطالعه شامل استخوان متراکم، ماهیچه و PMMA که از گزارش ICRU۴۹ استخراج شده‌اند [۶]، مقدار پارامترهای α و p مخصوص هر محیط قابل محاسبه می‌باشد. بنابراین برای انرژی باقی‌مانده پروتون در هر عمق دلخواه z خواهیم داشت:

$$E(z) = \frac{1}{\alpha^{\frac{1}{p}}}(R_0 - z)^{\frac{1}{p}} \qquad (۴)$$

در گام بعد بایستی وابستگی شار ذرات پروتون به عمق z بررسی گردد. همان‌طورکه می‌دانیم در اثر برهم‌کنش هسته‌ای، شار اولیه پروتون با افزایش عمق z، کاهش پیدا می‌کند. رابطه شار پروتون و عمق z از رابطه زیر قابل محاسبه می‌باشد: [۵]

$$\Phi(z) \propto 1 + \beta(R_0 - z) \qquad (5)$$

که $\Phi(z)$ شار پروتون در هر عمق z و β پارامتر مخصوص محیط موردمطالعه می‌باشد. در این رابطه، عمق از $z=0$ تا $z=R_0$ در نظر گرفته می‌شود. با برازش رابطه (۴) روی داده‌های شار-برد در محیط‌های مورد نظر که از مطالعه جنی استخراج شده‌اند [۷]، مقدار پارامتر β مخصوص هر محیط را می‌توان بدست آورد. درنهایت با قرار دادن وابستگی عمقی انرژی و شار پروتون در رابطه (۲)، رابطه (۶) برای محاسبه منحنی براگ باریکه پروتون بدست می‌آید. شایان ذکر است که به دلیل اینکه رابطه اصلی بورتفلد در محاسبه دقیق دز پروتون در نواحی اولیه منحنی براگ ناتوان بود، ژانگ و همکارانش با اضافه کردن یک تابع چند جمله‌ای درجه سوم به رابطه اصلی بورتفلد، مشکل را رفع نمودند که در زیر، رابطه اصلاح‌شده بورتفلد گزارش شده‌است [۸]:

$$D(z) = \begin{cases} \dfrac{\Phi_0}{\beta + (R_0)} \left[\dfrac{\beta \quad \gamma\beta}{\rho p \alpha^{\frac{1}{p}}} (R(R_0) \; 1 - z)^{\frac{1}{p}-1} + \varepsilon \left(\dfrac{+ \quad p}{\rho p \alpha^{\frac{1}{p}}} + \dfrac{1}{\rho \alpha^{\frac{1}{p}}} \times \dfrac{}{(R)R_0} \right) (R(R_0) - z)^{\frac{1}{p}} \right] \\ + a(R_0)(R(R_0) - z)^3 + b(R_0)(R(R_0) - z)^2 + c(R_0)(R(R_0) - z) + d(R_0) \qquad z < R(R_0) - 4 \\ \Phi_0 \dfrac{e^{-\frac{\zeta^2}{4}} \sigma^{\frac{1}{p}} \Gamma(\frac{1}{p})}{\sqrt{2}\rho \; p \; (1 \; \beta \; R \; R_0)} \left[\dfrac{\beta}{\sigma} D_{\frac{1}{p}}(-\zeta) + (\dfrac{}{p} + \beta\gamma + \dfrac{\varepsilon}{R(R_0)}) D_{\frac{1}{p}-1}(-\zeta) \right] \qquad R(R_0) - 4\sigma \le z \le R(R_0) + 5\sigma \\ 0 \qquad otherwise \end{cases} \qquad (۶)$$

که دراین رابطه $\xi = \dfrac{R_0 - z}{\sigma}$ ، $\sigma^2 \approx \alpha' \dfrac{p^3}{3p-2} R_0^{3-2/p}$ (پارامتر α' وابسته به چگالی الکترونی محیط است)، $\Gamma(x)$ تابع گاما [۵]، [۱۰]، $D_y(x)$ تابع پارابولیک استوانه‌ای [۱۱] و Φ_0 شار اولیه پروتون می‌باشند. همچنین $a(R_0)$، $b(R_0)$، $c(R_0)$ و $d(R_0)$ ضرایب وابسته به انرژی مربوط به تابع چندجمله‌ای درجه سوم هستند که به رابطه اصلی بورتفلد اضافه شده‌اند. در مطالعه قبلی ما، پارامترهای α, β و p در محیط‌های مورد مطالعه (استخوان متراکم، ماهیچه و PMMA) محاسبه و مقادیر آن‌ها در جدول (۱) آورده شده‌اند [۹]. [همچنین ضرایب $a(R_0)$، $b(R_0)$، $c(R_0)$ و $d(R_0)$ محاسبه شدند. [۹]]

[۱۰] Gamma function

[۱۱] Parabolic cylinder function

جدول۱: مقادیر پارامترهای α, β و pدر محیط‌های مورد مطالعه [۹]

ردیف	پارامتر	PMMA	ماهیچه	استخوان متراکم
۱	α	۰۰۱۸۹/۰	۰۰۲۱۲/۰	۰۰۱۳۰/۰
۲	β	۷۷۱۴۷/۱	۷۷۰۹۵/۱	۷۶۶۲۶/۱
۳	p	۰۱۶۲۸/۰	۰۱۲۱۷/۰	۰۲۳۴۰/۰

با وجود نتایج مطلوب، رابطه (۶) تنها برای محاسبه منحنی براگ در محیط‌های همگن ساختار یافته‌است و در محیط‌های دزیمتری ناهمگن کاربرد ندارد. بنابراین در مطالعه حاضر، روابط جدیدی معرفی شده‌اند تا بتوان منحنی براگ باریکه پروتون را درون هر محیط ناهمگنی بدست‌آورد. بر این اساس، یک محیط ناهمگن با چندین لایه متوالی متشکل از آرایش‌های مختلفی از استخوان متراکم، ماهیچه و PMMAدر نظر گرفته‌شدند. در این‌کار از ابزار مونت‌کارلویی Geant۴(نسخه ۷. ۱۰. ۴) به منظور اعتبارسنجی روابط تحلیلی معرفی‌شده و نتایج آن استفاده گردید. در ابتدا یک فانتوم مکعبی به ابعاد ۱ متر شامل لایه‌های متوالی و مختلف به عنوان محیط ناهمگن شبیه‌سازی شد. ضخامت و چیدمان ماده لایه‌ها (ماهیچه، استخوان متراکم و PMMA) به شکلی انتخاب شدند که با شرایط درنظر گرفته‌شده در محاسبات دزیمتری تحلیلی پروتون یکسان باشند. فیزیک‌لیست QGSP_BIC_EMZکه از فیزیک الکترومغناطیسی استاندارد option۴ (G۴EmStandardPhysics_option۴)برخوردار است، در این مطالعه به کار گرفته‌شد. از طرفی، یک باریکه پروتون تک انرژی به عنوان چشمه در فاصله ۱۰ سانتی‌متر از سطح فانتوم به گونه‌ای تعریف‌شد که ذرات پروتون در راستای نفوذ در فانتوم گسیل گردند. ضخامت و نوع ماده درنظر گرفته‌شده برای هر لایه و همچنین میزان انرژی باریکه پروتون در بخش نتایج آورده شده‌اند. به منظور تعیین منحنی براگ در راستای نفوذ باریکه پروتون در فانتوم، سلول‌هایی با ابعاد ۱×۴۰×۴۰ mm^3 درنظر گرفته‌شدند. پارامتر setCut نیز در ترابرد ذرات پروتون، ۰/۵mm درنظر گرفته‌شد. تعداد ذرات ترابردشده در هر شبیه‌سازی برابر ۱۰۰ میلیون ذره لحاظ گردید تا خطای آماری وابسته به نتایج شبیه‌سازی را به کمتر از ٪۲ کاهش دهد.

۳- نتایج:

محیط ناهمگنی که در این مطالعه درنظر گرفته شده‌است، شامل چهار لایه متوالی با هر آرایش دلخواهی از استخوان متراکم، ماهیچه و PMMAو ضخامت‌های z_3 ،z_2 ،z_1و z_4می‌باشد. مقدار انرژی پروتون اولیه (E_0) بایستی به نحوی انتخاب گردد که بتواند از تمام لایه‌ها عبور و در لایه آخر متوقف گردد. ابتدا ذره با این انرژی وارد لایه اول می‌گردد. در قدم اول بایستی برد اولیه (R_0) محاسبه گردد. داریم:

$$R_0 = \alpha_1 E_0^{p_1} \quad (7)$$

که α_1 و p_1پارامترهای مخصوص لایه اول در محیط ناهمگن می‌باشند. بنابراین برای انرژی پروتون در هر عمق (z (E(z خواهیم داشت:

$$E_0(z) = \left(\frac{(R_0 - z)}{\alpha_1} \right)^{\frac{1}{p_1}} \quad (8)$$

که مقدار zدر لایه اول بین ۰ تا z_1می‌باشد. انرژی ذره پروتون در اثر برهم‌کنش‌های متوالی در لایه اول کاهش یافته و با انرژی باقی‌مانده، وارد لایه دوم می‌شود. نکته شایان ذکر این است که انرژی ذره پروتون در انتهای لایه اول با انرژی ذره پروتون در ابتدای لایه دوم برابر می‌باشد ($E_1(z_1)=E_0(z=z_1)$). بنابراین رابطه (۸) را می‌توان به شکل رابطه زیر بازنویسی کرد:

$$E_1(z_1)=\left(\frac{(R_0-z_1)}{\alpha_1}\right)^{\frac{1}{p_1}} \quad (9)$$

که $E_1(z_1)$ انرژی پروتون در ابتدای لایه دوم می‌باشد. رابطه انرژی پروتون برحسب راستای نفوذ ذره در محیط (z) را می‌توان برای مقادیر $z=z_1$ تا $z=z_1+z_2$ در لایه دوم محیط ناهمگن، به صورت زیر بیان نمود:

$$E_1(z)=\left(\frac{(R_1+z_1)-z}{\alpha_2}\right)^{\frac{1}{p_2}} \quad (10)$$

که α_2 و p_2 پارامترهای مخصوص لایه دوم محیط ناهمگن می‌باشند. برای محاسبه برد پروتون در لایه دوم داریم:

$$(R_1-z)=\alpha_2 E_1^{p_2} \quad (11)$$

به همین ترتیب نیز می‌توان برای محیط‌های ناهمگن با لایه‌های بیشتر، انرژی و برد ذره پروتون را در هر لایه محاسبه نمود.

در گام بعد، باید شار پروتون در لایه‌های مختلف محیط ناهمگن تعیین گردد. برای محاسبه شار پروتون برحسب عمق z در لایه اول برای هر عمق دلخواه $0 < z \le z_1$ به‌کمک رابطه زیر داریم:

$$\Phi_0(z)\propto 1+\beta_1(R_0-z) \quad (12)$$

که $\Phi_0(z)$ شار پروتون و β_1 پارامتر مخصوص لایه اول محیط ناهمگن می‌باشند. همچنین برای محاسبه شار اولیه پروتون در ابتدای لایه اول می‌توان از رابطه زیر استفاده کرد:

$$\Phi_0(0)\propto 1+\beta_1 R_0 \quad (13)$$

درنتیجه رابطه (۱۲) به شکل زیر قابل بازنویسی می‌باشد:

$$\Phi_0(z)=\Phi_0(0)\frac{\beta_1+(R_1-z)}{\beta_1+R_0} \quad (14)$$

برای شار پروتون در لایه دوم محیط ناهمگن برحسب عمق z به ازای هرعمق $z_1 < z \le z_1+z_2$ داریم:

$$\Phi_1(z)\propto 1+\beta_2[(R_1+z_1)-z] \quad (15)$$

که $\Phi_1(z)$ شار پروتون و β_2 پارامتر مخصوص لایه دوم محیط ناهمگن می‌باشند. مشابه قبل، برای محاسبه شار اولیه پروتون در ابتدای لایه دوم داریم:

$$\Phi_1(0)\propto 1+\beta_2 R_1 \quad (16)$$

درنتیجه

$$\Phi_1(z)=\Phi_1(0)\frac{\beta_2+[(R_2-z)+z_1]}{\beta_2+R_2} \quad (17)$$

می‌دانیم شار پروتون در انتهای لایه اول ($z=z_1$) با شار پروتون در ابتدای لایه دوم برابر است ($\Phi_0(z_1)=\Phi_1(0)$) . بنابراین داریم:

$$\Phi_1(z)=\Phi_0(0)\frac{\beta_1+(R_1-z)}{\beta_1+R_0}\left[\frac{\beta_2+[(R_2-z)+z_1]}{\beta_2+R_2}\right] \quad (18)$$

به همین ترتیب می‌توان برای محیط‌های ناهمگن با لایه‌های بیشتر، شار پروتون را در هر لایه محاسبه نمود. همان‌طور که پیش از این بیان‌شد، مطابق رابطه (۲)، می‌توان دز پروتون ایجادشده درون یک محیط همگن را با استفاده از توابع E(z) و Φ(z) تعیین کرد. اکنون می‌توان دز پروتون را به کمک این رابطه برای هریک از لایه‌های محیط ناهمگن بدست آورد. درنهایت توزیع دز عمقی باریکه پروتون در لایه‌های مختلف محیط ناهمگن از روابط (۱۹) الی (۲۲) قابل محاسبه می‌باشد.

$$\beta_1(z)=\beta_1+\frac{\Phi_0(0)}{\rho_1 p_1 \alpha_1^{1/p_1}(1+\beta_1 R_0)}\left[(R_0-z)^{\frac{1}{p_1}-1}+\left(\frac{p_1}{R_0}\right)\right]+$$
$$a_1(R_0)[R_0-z]^3+b_1(R_0)[R_0-z]^2+c_1(R_0)[R_0-z]+d_1(R_0) \qquad 0\le z\le z_1 \quad (19)$$

$$D_2(z)=\frac{\Phi_0(0)}{\rho_2 p_2 \alpha_2^{1/p_2}}\frac{1+\beta_1(R_0-z_1)}{(1-\beta_1 R_1)_0}\left[\frac{[(R_1+z_1)-z]^{\frac{1}{p_2}-1}\,\Gamma\!\left(\frac{1}{p_2},\frac{(R_2+z_2)-z}{R_1}\right)+\frac{p_2}{R_1}\,{}_1+{}_1-{}_2^{\frac{1}{p_2}}}{1-\beta_1 R_{2\,1}}\right]+$$

$$a_2(R_1)[(R_1+z_1)-z]^3+b_2(R_1)[(R_1+z_1)-z]^2+c_2(R_1)[(R_1+z_1)-z]+d_2(R_1) \qquad z_1<z\le z_1+z_2 \qquad (۲۰)$$

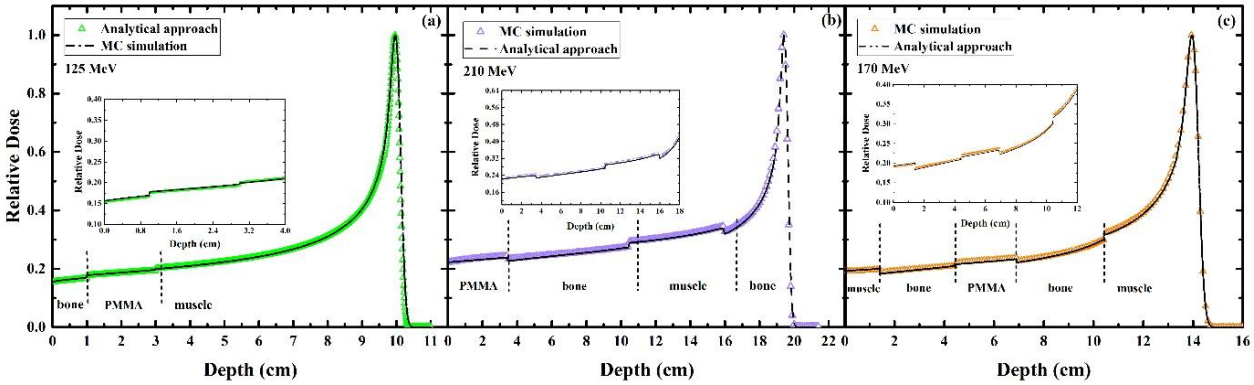
$$D_3(z)=\frac{\Phi_0(0)}{\rho_3 p_3 \alpha_3^{1/p_3}}\frac{1+\beta_1(R_0-z_1)}{(1-\beta_1 R_1)_0}\frac{\beta_2+(R_2-z_2)_2}{(1-\beta_2 R_2)_1}\frac{1}{(1-\beta_2 R_2)_2}\left[\frac{[(R_2+z_1+z_2)-z]^{\frac{1}{p_3}-1}\,\Gamma\!\left(\frac{p_3}{R_2},\frac{(R_2+z_1+z_2)-z}{R_2}\right)+\frac{p_3}{R_2}\,{}_2+{}_1+{}_2-{}_3^{\frac{1}{p_3}}}{1-\beta_2 R_{2\,1}}\right]+$$

$$a_3(R_2)[(R_2+z_1+z_2)-z]^3+b_3(R_2)[(R_2+z_1+z_2)-z]^2+c_3(R_2)[(R_2+z_1+z_2)-z]+d_3(R_2) \qquad z_1+z_2<z\le z_1+z_2+z_3 \qquad (۲۱)$$

$$D_4(z)=\begin{cases}\dfrac{\Phi_0(0)}{\rho_4 p_4 \alpha_4^{1/p_4}}\left(\dfrac{1+\beta_1(R_0-z_1)}{(1-\beta_1 R_1)_0}\right)\left(\dfrac{\beta_2+(R_2-z_2)_2}{(1-\beta_2 R_2)_1}\right)\left(\dfrac{1+\beta_3(R_2-z_3)}{(1-\beta_3 R_3)_2}\right)\left[\dfrac{[(R_3+z_1+z_2+z_3)-z]^{\frac{1}{p_4}-1}\,\Gamma\!\left(\frac{p_4}{R_3},\frac{(R_3+z_1+z_2+z_3)-z}{R_3}\right)+\frac{p_4}{R_3}\,{}_3+{}_1+{}_2+{}_3-{}_4^{\frac{1}{p_4}}}{1-\beta_3 R_{4\,3}}\right]+ \\ +a_4(R_3)[(R_3+z_1+z_2+z_3)-z]^3+b_4(R_3)[(R_3+z_1+z_2+z_3)-z]^2+c_4(R_3)[(R_3+z_1+z_2+z_3)-z]+d_4(R_3) \\ \sigma \qquad z_1+z_2+z_3<z\le(z_1+z_2+z_3+R_3)-4 \\ \dfrac{\Phi_0(0)}{\sqrt{2\pi}\,\rho_4 p_4 \alpha_4^{\frac{1}{p_4}}}\dfrac{\sigma\,\Gamma\!\left(\frac{1}{p_4}\right)}{e^{\frac{\zeta^2}{4}}}\left(\dfrac{\beta_1+(R_1)_1}{(1-\beta_1 R_1)_0}\right)\left(\dfrac{1+{}_2{}_1-{}_2}{(1-\beta_2 R_2)_1}\right)\left(\dfrac{\beta_2+(R_2-z_2)_3}{(1-\beta_2 R_2)_2}\right)\left(\dfrac{\beta_3+}{(1-\beta_3 R_3)_3\sigma}\right)\left[\Gamma_{\frac{1}{p_4}}(-\zeta)+\left(\frac{-4}{p_4}+\beta_4\gamma+\frac{}{R_3}\right)D_{\frac{1}{p_4}-1}(-\zeta)\right] \\ \sigma \qquad (z_1+(z_2+z_3+R_3)R_4)-5\sigma\le {}_1+{}_2+{}_3+{}_3+ \\ 0 \qquad \text{otherwise}\end{cases} \qquad (۲۲)$$

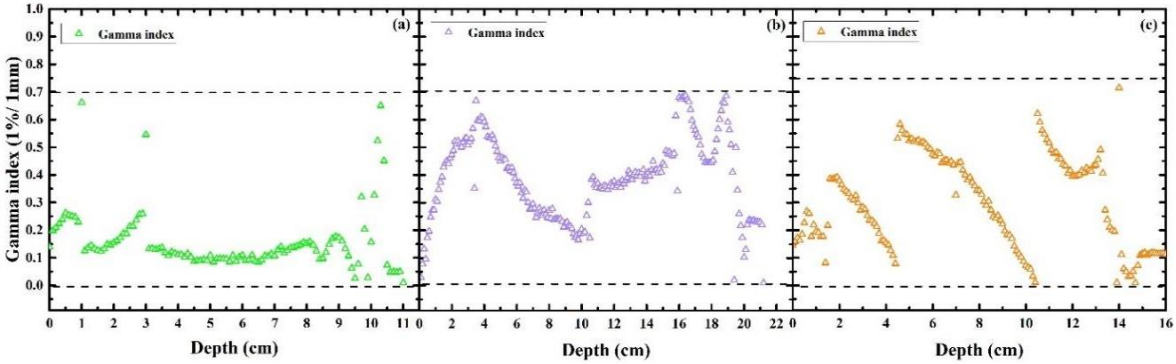
که $\xi=\dfrac{(R_3+z_1+z_2+z_3)-z}{\sigma}$ می‌باشد. رویکرد تحلیلی معرفی‌شده در این مطالعه، می‌تواند به محیط‌های ناهمگن با لایه‌های کمتر یا بیشتر تعمیم یابد که در نتیجه تعداد روابط لازم جهت محاسبه دز پروتون با توجه به تعداد لایه‌ها کاهش یا افزایش خواهد یافت. در شکل (۱) مقایسه منحنی‌های براگ محاسبه‌شده از طریق رویکردهای شبیه‌سازی و تحلیلی در محیط‌های ناهمگن متفاوت و به ازای انرژی‌های مختلف پروتون، آورده شده‌اند. منحنی براگ در قسمت (a)، در یک محیط ناهمگن شامل سه لایه از جنس استخوان متراکم، PMMA و ماهیچه با ضخامت‌های متناظر $z_1=$ ۱ cm، $z_2=$ ۲ cm و $z_3=$ ۸ cm به‌ازای پروتون با انرژی ۱۲۵MeV، در قسمت (b) در یک محیط ناهمگن با چهار لایه متشکل از PMMA، استخوان متراکم، ماهیچه و استخوان متراکم با ضخامت‌های متناظر $z_1=$ ۵/۳ cm، $z_2=$ ۷ cm، $z_3=$ ۵/۵ cm و $z_4=$ ۹ cm به ازای پروتون با انرژی ۲۱۰MeV و در قسمت (c) نیز در یک محیط ناهمگن پنج لایه‌ای شامل ماهیچه، استخوان متراکم، PMMA، استخوان

متراکم و ماهیچه با ضخامت‌های متناظر $z_4=$ ۵/۳ cm، $z_3=$ ۵/۲ cm، $z_2=$ ۳ cm، $z_1=$ ۵/۱ cm و $z_0=$ ۸ cm به ازای پروتون با انرژی ۱۷۰MeV محاسبه شده‌است.



شکل (۱) منحنی براگ محاسبه‌شده (نقطه‌خط) و شبیه‌سازی شده (مثلث توخالی) در محیط‌های مختلف به‌ازای پروتون با انرژی ۱۲۵MeV (a، ۲۱۰MeV (b و ۱۷۰MeV (c

همان‌طورکه در شکل (۱) نشان داده شده‌است، منحنی براگ در مرز بین لایه‌ها افت و خیزی را تجربه می‌کند. دلیل این اتفاق را می‌توان به کمک رابطه (۲) توجیه نمود. مطابق این رابطه، دز پروتون تابعی از شار و انرژی می‌باشد. با ورود باریکه پروتون از یک لایه با چگالی و عدد اتمی موثر کمتر به لایه‌ای با چگالی و عدد اتمی موثر بیشتر، چگالی الکترونی در واحد حجم افزایش می‌یابد. لذا انتظار می‌رود که شار و انرژی پروتون نیز کاهش پیدا کند. درنتیجه دز پروتون در لایه بعدی کاهش می‌یابد. یک روند معکوس نیز می‌تواند در عبور باریکه پروتون از لایه با چگالی و عدد اتمی موثر بیشتر به لایه با چگالی و عدد اتمی موثر کمتر رخ دهد. درنهایت مقایسه نتایج حاصل از رویکردهای تحلیلی و شبیه‌سازی نشان می‌دهد که نتایج از توافق مطلوبی برخوردار هستند.



شکل (۲) نتایج حاصل از تحلیل گاما برای مقایسه منحنیهای براگ بدست‌آمده در محیط‌های مختلف به‌ازای پروتون با انرژی: ۱۲۵MeV (a، ۲۱۰MeV (b و ۱۷۰MeV (c

در شکل (۲)، نتایج حاصل از تحلیل گاما به ازای معیارهای درصد اختلاف دوز ۱٪ و فاصله تا توافق ۱mm تعیین شده‌اند [۱۰]. همانطورکه ملاحظه می‌گردد، مقدار شاخص گاما کوچکتر از یک بوده که خود نیز موید وجود یک توافق مطلوب میان نتایج حاصل از محاسبه تحلیلی و شبیه‌سازی مونت‌کارلو می‌باشد.

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش، روابط تحلیلی جهت محاسبه منحنی براگ باریکه پروتون در یک محیط ناهمگن از طریق رویکرد تحلیلی معرفی گردید. این روابط برای محیط‌های ناهمگن مختلف متشکل از لایه‌هایی با هر آرایش دلخواهی از استخوان متراکم، ماهیچه

و PMMAبا ضخامت‌های متفاوت و دلخواه به کار برده‌شدند. نتایج حاصل از محاسبات تحلیلی و شبیه‌سازی، مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفتند تا روابط تحلیلی معرفی‌شده برای محاسبه توزیع دز باریکه پروتون در محیط‌های ناهمگن اعتبارسنجی گردند. نتایج از توافق مطلوبی برخوردار هستند. درنهایت می‌توان رویکرد تحلیلی را به عنوان یک جایگزین مناسب و بالقوه برای روش محاسبات مونت‌کارلو محسوب کرد، زیرا علاوه بر نتایج مطلوب گزارش‌شده، زمان انجام محاسبات دزیمتری پروتون نیز به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد (چند ثانیه).

۵- مراجع:

[۱] Kaanouch O., Krim M., Ghazi I., Saidi K., Essaidi E. M., Tantaoui M., Saad E. M., Monte Carlo simulation of the lateral spread for proton beams in voxelized water phantom using GEANT٤ platform, Jpn. J. Appl. Phys. ۲۰۲۳; ٦(۱): ۰۱٦۰۰٥.

[۲] Phan J., Sio T. T., Nguyen T. P., Takiar V., Gunn G. B., Garden A. S., Rosenthal D. I., Fuller C. D., Morrison W. H., Beadle B., Ma D., Reirradiation of head and neck cancers with proton therapy: outcomes and analyses. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. ۲۰۱٦; ۹٦: ۳۰–٤۱.

[۳] MacDonald S. M., Patel S. A., Hickey S., Specht M., Isakoff S. J., Gadd M., Smith B. L., Yeap B. Y., Adams J., DeLaney T. F., Kooy H., Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. ۲۰۱۳; ۸٦: ٤۸٤–٤۹۰.

[٤] Byun H. K., Han M. C., Yang K., Kim J. S., Yoo G. S., Koom W.S., Kim Y. B., Physical and biological characteristics of particle therapy for oncologists. Cancer Res. Treat. ۲۰۲۱; ٥۳: ٦۱۱-٦۲۰.

[٥] Bortfeld T., An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams, Med. Phys. ۱۹۹۷; ۲٤(۱۲): ۲۰۲٤-۲۰۳۳.

[٦] Deasy J., ICRU Report ٤۹, Stopping powers and ranges for protons and alpha particles, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, ۱۹۹۳.

[۷] Janni J. F., Energy loss, range, path length, time-of-flight, straggling, multiple scattering, and nuclear interaction probability: In two parts. Part ۱. For ٦۳ compounds Part ۲. For elements ۱≤ Z≤ ۹۲, At. Data Nucl. Data Tables. ۱۹۸۲; ۲۷(٤): ۱٤۷-۳۳۹.

[۸] Zhang X., Liu W., Li Y., Li X., Quan M., Mohan R., Anand A., Sahoo N., Gillin M., Zhu X. R., Parameterization of multiple Bragg curves for scanning proton beams using simultaneous fitting of multiple curves, Phys. Med. Biol. ۲۰۱۱; ٥٦: ۷۷۲٥–۷۷۳٥.

[۹] Aminafshar B., Baghani H. R., Mowlavi A. A., Analytical parameterization of Bragg curves for proton beams in muscle, bone, and polymethylmethacrylate, Radiol. Phys. Technol. ۲۰۲٤; ۱۷: ۷٤٥-۷٥٥.

[۱۰] Low D. A., Harms W. B., Mutic S., Purdy J. A., A technique for the quantitative evaluation of dose distributions, Med. Phys. ۱۹۹۸; ۲٥: ٦٥٦-٦٦۱.

بررسی تاثیر پوشش‌دهی هسته فرومغناطیس آلیاژ نیکل–مس بر میزان جذب ید–۱۲۵ در دانه‌های مورد استفاده در ترموبراکی‌تراپی (کد مقاله : ۱۰۱۹)

محقق‌پور، الهام- شیبانی، شهاب- فرزین، لیلا

۱. سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

در این تحقیق، سیم‌های فرومغناطیسی نیکل-مس به همراه یا بدون پوشش نقره کندوپاش شده و کربن فعال حاوی نقره به عنوان هسته دانه‌های ترمو-براکی‌تراپی (TB) و لایه جاذب مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان‌دهنده افزایش قابل توجه جذب ید-۱۲۵ به علت جذب شیمیایی آن بر روی نقره موجود در کربن فعال بود. به‌علاوه، نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده این نکته است که پوشش‌دهی نقره بر روی سیم فرومغناطیسی نیکل-مس تاثیر بسزایی در افزایش کارایی جذب ید-۱۲۵ دارد. به این صورت که پس از گذشت دو ساعت، میزان کارایی جذب بر روی هسته نیکل-مس که با لایه نازک نقره پوشش داده شده و سپس با کربن فعال حاوی نقره که در آن از پلی استایرن با نسبت ۷۰:۳۰ استفاده شده، به عدد قابل توجه ۶۰.۲۳٪ رسید. این مقدار بیانگر تأثیر مثبت و مشهود پوشش نقره بر کارایی استخراج ید می‌باشد. این نتایج می‌تواند نگاهی جدید به توسعه مواد جاذب کارآمد در فرآیندهای ترمو-براکی‌تراپی ارائه دهد.

کلمات کلیدی: هسته فرومغناطیس، جذب ید-۱۲۵، دانه‌های ترموبراکی‌تراپی، نیکل-مس

Effect of covering nickel-copper ferromagnetic core on the efficiency of iodine-۱۲۵ adsorption in the thermo-brachytherapy seeds

Mohagheghpour, Elham *, Sheibani, Shahab, Farzin, Laila

۱. Energy Organization of Iran, Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School

Abstract:

In this study, nickel-copper ferromagnetic wire (with or without silver coating) and silver-doped activated carbon were examined as the core for Thermo-brachytherapy (TB) and the adsorbent layer. The trapping of iodine-۱۲۵ was enhanced by its chemical adsorption onto silver-doped carbon. The silver coating on the nickel-copper ferromagnetic wire significantly improved the adsorption efficiency. It was observed that the iodine-۱۲۵ adsorption efficiency on the nickel-copper core/silver/polystyrene/silver-doped activated carbon reached ٦٠,٢٣٪ after ۲ hours, indicating the beneficial effect of silver coating on extraction efficiency.

Key words: Ferromagnetic core, iodine-۱۲۵ adsorption, thermo-brachytherapy seeds, nickel-copper

۱ - مقدمه:

درمان تومورهای بدخیم با روش‌های نوین همواره مورد توجه محققان و پزشکان بوده است. یکی از این روش‌های نوین، ترموبراکی‌تراپی (TB) است که به طور همزمان از دو مکانیزم گرمادرمانی و براکی‌تراپی بهره می‌برد [۱-۳]. هایپرترمیا به معنی افزایش دمای بافت به بیش از میزان طبیعی آن با استفاده از یک روش مصنوعی است و بر مبنای کاهش توانایی زنده‌مانی سلولهای بدخیم انسان و حیوان در محدوده دمایی ۴۱ تا ۴۶ درجه سانتی‌گراد پایه‌گذاری شده است [۲, ۳]. تحقیقات زیادی به بررسی تأثیر همزمان گرمادرمانی و براکی‌تراپی بر تومورهای جامد پرداخته‌اند [۳-۵]. به عنوان مثال، تحقیقات گایتام[۱۲] ، پارسایی[۱۳] و همکارانشان در مورد اثرات استفاده هم‌زمان از گرما و پرتو بر روی تومورهای جامد توسط سیستم ترموبراکی‌تراپی با هسته فرومغناطیس و چشمه پرتوزا ید-۱۲۵ نیز حاکی از افزایش اثربخشی براکی‌تراپی هم‌زمان با گرمادرمانی می‌باشد. ساختار دانه پیشنهادی بر اساس مدل Best® Iodine-125 طراحی شده است که در آن هسته تنگستن و فضای خالی هوا با مواد فرومغناطیسی نیکل-مس جایگزین شده‌اند. آن‌ها گزارش کردند که لایه پوشش‌دهنده هسته، یک لایه گرافیتی با دانسیته ۲/۳۷ گرم بر سانتی‌متر مکعب می‌باشد [۳, ۹]. همچنین در تحقیقی دیگر، میگونی[۱۴] و همکارانش [۱] از لایه کربنی حاوی ۸۵/۷ ٪کربن و ۱۴/۳٪ هیدروژن به عنوان بستری برای جذب رادیوایزوتوپ استفاده کرده‌اند. بر اساس پتنت ایالات متحده (شماره ۴۹۹۴۰۱۳)، لایه پوشش دهنده متشکل از حدود ۷۰ درصد ماده جاذب رادیواکتیو (کربن، کربن فعال شده و زغال چوب) و ۳۰ درصد چسب (استر، سلولز استات، سلولز پروپیونات و ...) می‌باشد [۱۰]. در این مطالعه، تاثیر لایه‌نشانی نقره به عنوان بخشی از لایه جاذب روی هسته، قبل از انباشت لایه جاذب حاوی کربن فعال، بر راندمان جذب ید-۱۲۵ بررسی شده است. سیم فرومغناطیسی نیکل-مس (با یا بدون پوشش نقره) و کربن فعال حاوی نقره به‌ترتیب به‌عنوان هسته TB و لایه جاذب به‌کار رفتند. پلی‌استایرن (به‌عنوان چسب) با کربن فعال حاوی نقره به نسبت وزنی ۳۰:۷۰ مخلوط شد. به طور کلی، ترموبراکی‌تراپی یک روش امیدوارکننده برای درمان تومورهای بدخیم به شمار می‌رود که با ترکیب مؤثر دو فناوری گرمادرمانی و براکی‌تراپی، می‌تواند زمینه‌ساز پیشرفت‌های قابل توجهی در درمان سرطان باشد.

۲ - روش کار:

در تحقیق حاضر، از آلیاژ نیکل-مس به عنوان هسته فرومغناطیسی با ترکیب وزنی ۷۰/۴٪ نیکل و ۲۹/۶٪ مس استفاده شد. مراحل ساخت و مشخصه‌یابی آن در تحقیقات گذشته نویسندگان (۱۲)، گزارش شده است. هسته آلیاژ نیکل-مس به صورت یک سیم با قطر ۰/۵ mm و طول ۳/۲ mm آماده‌سازی شد (شکل ۱). هسته‌های فرومغناطیسی به دو صورت، بدون انجام فرآیند پوشش‌دهی و با پوشش‌دهی به روش کندوپاش[۱۵]، توسط یک لایه نازک نقره به عنوان بخشی از لایه جاذب روی هسته فرومغناطیسی و قبل از انباشت لایه جاذب متخلخل آماده‌سازی شد. کربن فعال پس از اسیدشویی به مدت ۲۴ ساعت در مجاورت محلول نیترات نقره قرار گرفت و سپس به منظور جداسازی نقره‌های آزاد در ساختار کربن فعال، چندین بار فرآیند شستشو انجام شد. در نهایت، ترکیب کربن فعال حاوی نقره با پلی‌استایرن به عنوان چسب و با نسبت وزنی ۷۰ به ۳۰ به عنوان پوشش نهایی بر روی هسته انباشت شد. به منظور به دام انداختن ید-۱۲۵، دانه طراحی شده قبل از قرارگیری در کپسول

---

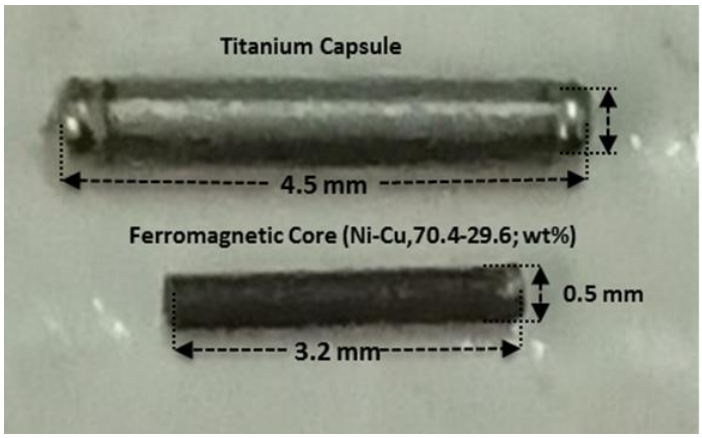
[۱۲] Gautam

[۱۳] Parsai

[۱۴] Migoni

[۱۵] sputtering

تیتانیومی در محلول حاوی یدید سدیم (ید-۱۲۵) با اکتیویته مشخص و محلول نمک یدید سدیم به عنوان حامل قرار گرفت و محلول به آرامی به مدت ۲ ساعت هم زده شد. سپس، دانه با آب دو بار تقطیر شسته شد و اکتیویته آن با استفاده از یک کوریمتر با کانال سزیوم اندازه‌گیری گردید. در مرحله نهایی و قبل از کاشت چشمه دانه‌ای در محل تومور، دانه در کپسول تیتانیومی محصور می‌شود (شکل ۱).



شکل (۱) هسته فرومغناطیس نیکل-مس پوشش داده شده با لایه جاذب حاوی ید-۱۲۵ و کپسوله شده در تیتانیوم

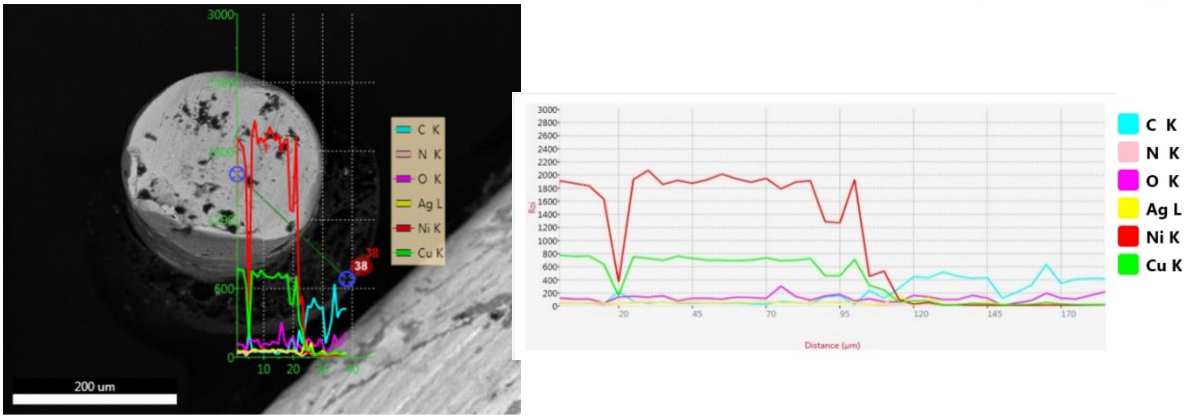
۲-۱- کنترل کیفی

در حال حاضر، استفاده از روش‌های کنترل کیفی متفاوت برای رادیوداروها اهمیت برجسته‌ای یافته است. این روش‌ها عمدتاً بر پایه کروماتوگرافی، به ویژه تکنیک radio-TLC[۱۶] جهت ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی و HPG برای سنجش خلوص رادیونوکلوئیدی متمرکز هستند. در تحقیق حاضر، به‌منظور شناسایی سایر ناخالصی‌های رادیونوکلوئیدی در دانه‌های ترموبراکی‌تراپی ید ۱۲۵، از کوریمتر بهره‌برداری شده است.

۳ - بحث و نتیجه گیری:

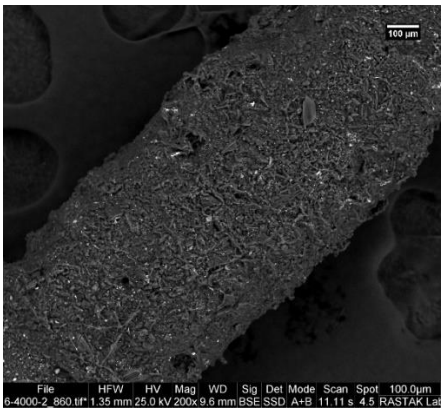
میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) که به طیف‌سنجی پراش اشعه ایکس (EDS) مجهز است، برای ارزیابی یکنواختی هسته فرومغناطیسی و لایه جاذب مورد استفاده قرار گرفت. بررسی‌های میکروسکوپی به خوبی توانسته‌اند توزیع و ساختار این هسته‌ها را به تصویر بکشند. شکل ۲ سطح مقطع عرضی هسته فرومغناطیسی بدون پوشش لایه نازک نقره کندوپاش شده به عنوان لایه واسط را که با لایه جاذب پوشانده شده‌اند، با استفاده از تصویر SEM نشان می‌دهد.

[۱۶] Radio thin layer chromatography



شکل (۲) سطح مقطع هسته فرومغناطیس آلیاژ نیکل-مس پوشش داده شده با کربن حاوی نقره توسط آنالیز SEM-EDS

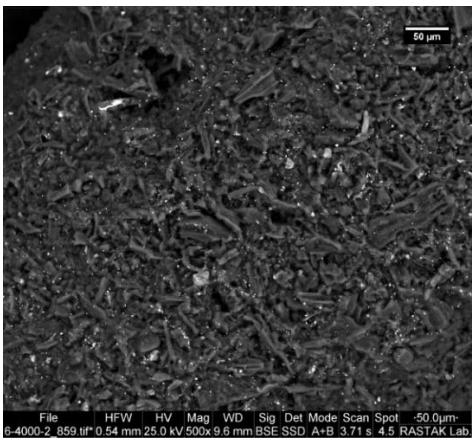
شکل ۳ تصویر SEM دانه TB طراحی‌شده را که شامل هسته فرومغناطیسی پوشش‌داده شده با کربن فعال حاوی نقره است، قبل از قرار گرفتن در کپسول تیتانیوم به تصویر کشیده است.

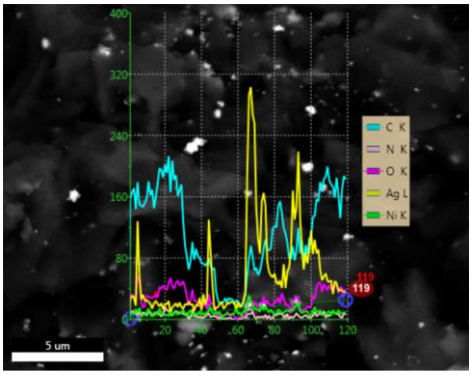


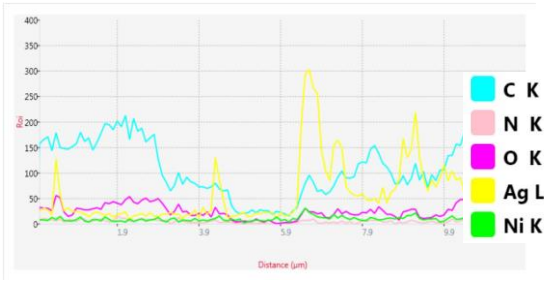
شکل (۳) تصویر SEM هسته TB قبل از کپسوله شدن

وجود نقاط روشن در تصویر SEM لایه‌ای که بر روی هسته فرومغناطیسی قرار دارد، نشان‌دهنده وجود نقره در ساختار لایه می‌باشد. نتایج تجزیه و تحلیل EDS و طیف EDS هسته پوشش داده شده با کربن فعال حاوی نقره در شکل ۴ نمایش داده شده است.

عنصر	درصد وزنی	درصد اتمی
CK	۵۴/۳۳	۶۱/۳۵
NK	۱۱/۳۹	۱۱/۰۳
OK	۳۲/۲	۲۷/۳
AgK	۱/۵۲	۰/۱۹
NiK	۰/۵۸	۰/۱۳







شکل (۴) نتایج تجزیه و تحلیل EDS و طیف EDS هسته پوشش داده شده با کربن فعال حاوی نقره

اکتیویته دانه‌های رادیواکتیو با استفاده از کوری‌متر در کانال سزیم اندازه‌گیری شد و ضریب تصحیح اعمال گردید. نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که کارایی جذب ید-۱۲۵ بر روی هسته نیکل-مس / پلی‌استایرن / کربن فعال حاوی نقره پس از ۲ ساعت غوطه‌وری به مقدار ۲۰.۳۱٪ رسید. در حالی که پوشش لایه جاذب نقره کندوپاش‌شده بر روی سطح هسته فرومغناطیس نیکل-مس به‌طور قابل توجهی کارایی جذب را افزایش داد. مشخص گردید که کارایی جذب ید-۱۲۵ بر روی هسته نیکل-مس / نقره / پلی‌استایرن / کربن فعال حاوی نقره پس از ۲ ساعت غوطه‌وری (در اکتیویته ۵ میلی کوری) به مقدار ۶۰.۲۳٪ می‌رسد که نشان‌دهنده تأثیر مثبت پوشش نقره بر میزان جذب ید-۱۲۵ است.

به طور کلی جذب فیزیکی ید-۱۲۵ به دلیل تخلخل بالای کربن فعال انجام می‌شود [۱۰]. حال با توجه به برهمکنش شیمیایی بالای ید با نقره و حضور آن در لایه جاذب به صورت دوپ شده، شرایط برای برهمکنش شیمیایی ید با نقره دوپ شده فراهم می‌شود و بازده جذب افزایش می‌یابد. در شرایطی که هسته فرومغناطیس با استفاده از یک لایه نقره کندوپاش شده قبل از انباشت لایه جاذب کربن فعال حاوی نقره پوشش داده شود، به دلیل افزایش غلظت رادیونوکلوئید ید-۱۲۵ در مجاورت لایه جاذب نقره کندوپاش شده و افزایش سطح تماس برهم‌کنش، امکان برهم‌کنش ید با نقره افزایش می‌یابد و همین امر منجر به افزایش راندمان جذب می‌شود. در واقع، لایه جاذب به عنوان یک عامل پیش‌تغلیظ کننده ید-۱۲۵ در مجاورت لایه نقره کندوپاش شده عمل می‌کند و منجر به افزایش راندمان جذب می‌شود.

۴ - مراجع:

[۱] A.S. Meigooni, M.M. Yoe-Sein, A.Y. Al-Otoom, K.T. Sowards, Determination of the dosimetric characteristics of InterSource۱۲۵ iodine brachytherapy source, Applied Radiation and Isotopes ٥٦(٤) (٢٠٠٢) ٥٨٩-٥٩٩.

[۲] E. Parsai, B. Gautam, D. Shvydka, Evaluation of a novel thermobrachytherapy seed for concurrent administration of brachytherapy and magnetically mediated hyperthermia in treatment of solid tumors, Journal of Biomedical Physics and Engineering ١(١) (٢٠١١).

[۳] G. Warrell, D. Shvydka, E.I. Parsai, Use of novel thermobrachytherapy seeds for realistic prostate seed implant treatments, Medical physics ٤٣(١١) (٢٠١٦) ٦٠٣٣-٦٠٤٨.

[٤] D. Shvydka, B. Gautam, E. Parsai, J.J.M.P. Feldmeier, SU-FF-T-٣٩: Investigating thermal properties of a thermobrachytherapy radioactive seed for concurrent brachytherapy and hyperthermia treatments: design considerations, ٣٦(٦Part٩) (٢٠٠٩) ٢٥٢٨-٢٥٢٨.

[٥] A. Kuznetsov, O. Shlyakhtin, N. Brusentsov, O.J.E.C.M. Kuznetsov, Smart" mediators for self-controlled inductive heating, ٣(٢) (٢٠٠٢) ٧٥-٧٧.

[٦] M. Niedbala, J. McNamee, G.J.I.j.o.h. Raaphorst, Response to pulsed dose rate and low dose rate irradiation with and without mild hyperthermia using human breast carcinoma cell lines, ٢٢(١) (٢٠٠٦) ٦١-٧٥.

[٧] A. Chicheł, J. Skowronek, M.J.R.o.P.O. Kanikowski, Radiotherapy, Thermal boost combined with interstitial brachytherapy in breast conserving therapy–Assessment of early toxicity, ١٦(٣) (٢٠١١) ٨٧-٩٤.

[٨] S. Moradi, M. Mokhtari-Dizaji, F. Ghassemi, S. Sheibani, F. Asadi Amoli, Increasing the efficiency of the retinoblastoma brachytherapy protocol with ultrasonic hyperthermia and gold nanoparticles: a rabbit model, International Journal of Radiation Biology ٩٦(١٢) (٢٠٢٠) ١٦١٤-١٦٢٧.

[٩] B. Gautam, E.I. Parsai, D. Shvydka, J. Feldmeier, M. Subramanian, Dosimetric and thermal properties of a newly developed thermobrachytherapy seed with ferromagnetic core for treatment of solid tumors, Medical physics ٣٩(٤) (٢٠١٢) ١٩٨٠-١٩٩٠.

[١٠] K. Suthanthiran, R. Lakshman, Pellet for a radioactive seed, Google Patents, ١٩٩٢.

[١١] E. Mohagheghpour, S. Sheibani, R. Saber, M. Soliemanpoor, S. Sarkar, A. Nezamdust, Evaluation of Thermal Properties of Ferromagnetic Core for Treatment of Solid Tumors by Electromagnetic Induction Hyperthermia, Journal of Biomedical Physics & Engineering ١٣(٦) (٢٠٢٣) ٥٤٣.

[١٢] E. Mohagheghpour, R. Gholamipour, M. Rajabi, S. Sheibani, M. Mojtahedzadeh Larijani, Effect of thermal treatment on structure and Curie temperature of Ni-Cu (٧٠,٤-٢٩,٦; W/W) ferromagnetic alloy, Metallurgical Engineering ٢١(٢) (٢٠١٨) ٨٨-٩٤.

ارزیابی اثر حفاظ بر دوز دریافتی بیضه ها در سی تی اسکن شکم و لگن – شبیه سازی مونت کارلو (کد مقاله : ۱۰۲۸)

خزاعی مقدم ، مریم[۱]- عبادت‌کار ، ریحانه [۱] - افشار ، سودابه[۲]

۱- گروه مهندسی هسته ای، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی ، تهران، ایران

۲- دانشگاه پیام نور تهران ، گروه فیزیک ، تهران، ایران

چکیده:

سی‌تی‌اسکن یکی از روش‌های مهم تشخیصی است که دوز بالای تابشی آن به‌عنوان یک چالش اساسی شناخته می‌شود. در این مطالعه، سی‌تی‌اسکن ۱۶ برشی با استفاده از کد MCNP٦ شبیه‌سازی شد. به منظور ارزیابی تأثیر حفاظ‌های سرب، بیسموت و تنگستن بر میزان کاهش دوز، دوز جذب‌شده در اندام‌های شکمی و بیضه‌ها در فانتوم مردانه محاسبه شده است بیشترین پارامتر مورد استفاده در دوزیمتری بیمار، دوز مؤثر (ED) است. دوز مؤثر جذب شده به ارگان‌های ناحیه شکم شامل کبد، روده، کلیه، کولون و معده به ترتیب۰/۱۷۶۶ ± ۰/۹۸٪ mSv،۰/۲۰۰۳ ± ۱/۱ ٪ mSv ، ۰/۱۱۴۵ ± ۲/۰۷ ٪ mSv ، ۰/۱۴۳۶ ± ۱٪/۶۳ mSv و ۰/۱۶۶۷ ± ٪ ۱/۳۴ mSv اندازه‌گیری شده است . دوز مؤثر به بیضه ها در پروسه سی‌تی‌اسکن شکم بدون حفاظ ٪**۱/۵۶ ± ۰/۰۹۶۵** mSv به دست آمده است. این مقدار در حضور حفاظ‌های تنگستن، سرب و بیسموت با ضخامت هایی به ترتیب ۰/۲۵ ، ۰/۳۳ و ۰/۵۰ میلی‌متر محاسبه شد. برای ضخامت ۰/۵۰ میلی‌متر به ترتیب به میزان ۵/۰۸ ٪ ، ۳/۹۰ ٪ و ۳/۷۹٪ کاهش یافت. در نتیجه حفاظ ابزاری ارزشمند برای کاهش دوز اندام های حساس خارج از میدان پرتو در سی تی اسکن می‌باشد.

کلمات کلیدی: تصویربرداری مقطعی کامپیوتری،حفاظ گذاری، دوزیمتری، شبیه‌سازی مونت‌کارلو، MCNP٦

The evaluation of absorbed dose reduction in testes - Using shield during abdominal CT scan - Monte Carlo

Khazaee Moghadam, Maryam*, Ebadat Kar, Reihaneh[۱] , Afshar, Soudabeh

۱. Department of Medical Radiation Engineering , Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

۲. Department Of Physics, Payame Noor University, Tehran, Iran

Abstract:

CT scan is recognized as one of the essential diagnostic methods, though its high radiation dose remains a significant challenge. In this study, a ١٦-slice CT scanner was simulated using MCNP٦ code. To evaluate the impact of lead, bismuth, and tungsten shields on dose reduction, the absorbed dose in abdominal organs and testes was calculated using VIP male phantom. The most commonly used parameter in patient dosimetry is the effective dose (ED). In this study the effective absorbed dose to the abdomen organs including liver, intestine, kidney, colon, and stomach were ٠,١٧٦٦ ± ٠,٩٨% mSv, ٠,٢٠٠٣ ± ١,١٪ mSv, ٠,١١٤٥ ± ٢,٠٧٪ mSv, ٠,١٤٣٦ ± ١,٦٣٪ mSv, ٠,١٦٦٧ ± ١,٣٤٪ mSv respectively. The gonads effective dose in abdomen CT scan procedure without shield was ٠,٠٩٦٥±١,٥٦٪ mSv. This value was calculated in the presence of tungsten, lead, and bismuth shields with thicknesses of ٠,٢٥, ٠,٣٣, and ٠,٥٠ mm, respectively. For a thickness of ٠,٥٠ mm, the reduction was ٥,٠٨٪, ٣,٩٠٪, and ٣,٧٩٪, respectively. Utilizing shields is an effective technique in testes dose reduction.

Key words: Computed tomography, dosimetry, Monte Carlo simulation, MCNP٦

۱- مقدمه:

امروزه عملکرد توموگرافی کامپیوتری (CT) با توسعه فناوری‌های نوین به‌طور قابل‌توجهی بهبود یافته است و امکان تصویربرداری با وضوح بالا را در زمان کوتاه فراهم می‌کند [۱]. با این حال، روش‌های تصویربرداری سی‌تی، بیماران را در معرض تابش یونیزه قرار می‌دهد که دوز جذب‌شده آن به عواملی مانند پروتکل تصویربرداری، عملکرد دستگاه و ویژگی‌های بیمار وابسته است [۲]. از جمله روش‌های مؤثر در کاهش این دوز، استفاده از حفاظ[۱۷]های محافظتی برای اندام‌های حساس نظیر بیضه‌ها است که خطرات ژنتیکی ناشی از تابش را به حداقل می‌رساند [۳، ۴].

شبیه‌سازی مونت کارلو به دلیل دقت بالا در هندسه‌های پیچیده، به‌عنوان استاندارد طلایی برای شبیه‌سازی توزیع دوز اشعه ایکس شناخته می‌شود [۵ ، ۶].

هدف این مطالعه، اندازه‌گیری دوز اندام‌های شکم و بیضه‌ها در سی‌تی اسکن شکم با استفاده از شبیه‌سازی مونت کارلو (MCNP٦) بوده است. علاوه بر این، میزان دوز جذب‌شده توسط بیضه‌ها که خارج از میدان دید سی‌تی قرار دارند، با استفاده از حفاظ‌های سرب، بیسموت و تنگستن محاسبه شده و تأثیر این حفاظ‌ها در کاهش دوز مقایسه شده است.

۲- روش کار:

در این مطالعه، شبیه‌سازی مونت کارلو با استفاده از کد MCNP٦ برای بررسی توزیع دوز جذب‌شده در اندام‌های شکمی انجام شد. سیستم سی‌تی اسکن ۶۴-برشی تولید شده توسط شرکت General Electric شبیه‌سازی شد . دوز مؤثر جذب‌شده برای اندام‌های کلیدی مانند کبد، کلیه‌ها، روده‌ها، کولون، و معده محاسبه شد. به‌منظور حفاظت از غدد تناسلی، از یک حفاظ دایره‌ای استفاده شد که مزایایی نظیر پوشش جامع، کاهش تابش، و سهولت کاربرد داشت.

مطابق با پروتکل تصویربرداری روتین در تصویربرداری شکم، ولتاژ ۱۲۰ کیلوولت و جریان ۳۰۰ میلی‌آمپر برای بررسی طیف پرتو ایکس تولیدشده در تیوب شبیه‌سازی شد.

برای اعتبارسنجی[۱۸] طیف پرتو ایکس، از نرم‌افزار SpekCalc استفاده شد. ضخامت فیلترهای تیوب و فاصله هوایی بین خروجی تیوب و سطح آشکارساز نیز برابر با ۱ سانتی‌متر تعریف شد. نرم‌افزار SpekCalc پرتو تولیدشده توسط تیوب پرتو ایکس را بر اساس همین پارامترها محاسبه می‌کند [۹].

آند تیوب پرتو ایکس از تنگستن تشکیل شده که درون یک بلوک مسی با زاویه ۷ درجه قرار گرفته است. کاتد تیوب پرتو ایکس نیز از تنگستن، در مقابل مرکز آند قرار دارد. فاصله بین آند و کاتد برابر با ۷ میلی‌متر تعیین شد. چشمه الکترون‌ها تابش‌هایی با انرژی ۱۲۰ کیلوالکترون‌ولت منتشر می‌کند.

پنجره خروجی پرتو ایکس معادل با یک سطح بریلیومی در نظر گرفته شد. یک فیلتر آلومینیومی و یک فیلتر مسی نیز در فاصله ۳.۷۵ میلی‌متری از آند قرار داده شد. داخل تیوب خلأ در نظر گرفته شد.

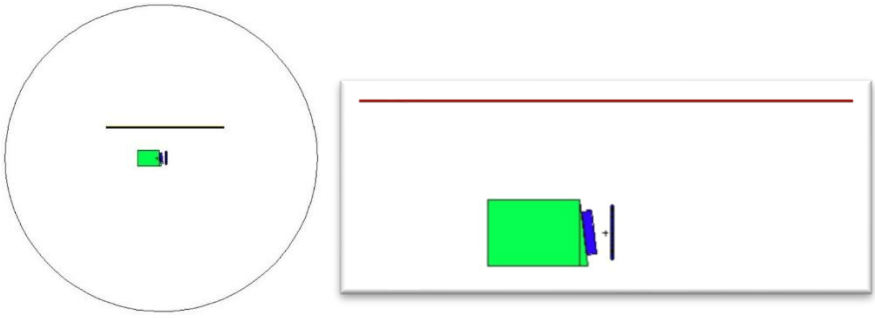
تیوب پرتو ایکس یک دستگاه سی‌تی اسکن ۶۴-برشی با استفاده از کد هسته‌ای مونت کارلو MCNP٦ شبیه‌سازی شد و اجزای آن در شکل ۱.الف نشان داده شده است. تصویر سمت چپ نمای کلی تیوب پرتو ایکس شبیه‌سازی‌شده را نشان می‌دهد، در حالی که تصویر سمت راست بخش‌هایی از جمله آند، کاتد، حفاظ مسی، پنجره بریلیومی و فیلترهای ذاتی را برای نمایش بهتر بزرگ‌نمایی کرده است.

چیدمان شبیه‌سازی‌شده در MCNP٦ برای تعیین شکل طیف پرتو ایکس در شکل ۱.ب داده شده است.

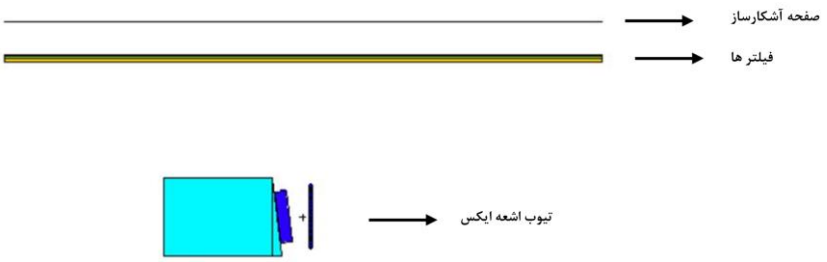
---

[۱۷] Shield

[۱۸] Validation



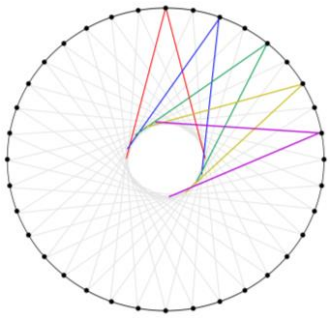
شکل (۱. الف) تیوب پرتو ایکس شبیه‌سازی‌شده و اجزای تشکیل‌دهنده آن



شکل (۱. ب) تیوب پرتو ایکس و تنظیمات شبیه‌سازی برای تحلیل شکل پرتو

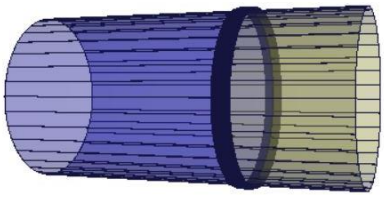
در شبیه‌سازی گنتری دستگاه سی‌تی اسکن، از جنس سرب ساخته شده است. یک فیلتر در اطراف گنتری قرار داده شد تا فوتون‌های با انرژی پایین را جذب کند.

تیوب اشعه ایکس در گنتری سیستم سی‌تی‌اسکن در یک دایره ای می‌چرخد. با توجه به اینکه اثر دوز تجمعی است، دوز محاسبه شده از چشمه در هر نقطه در موقعیت های مختلف با یکدیگر جمع میشود. در این مطالعه به منظور شبیه سازی چشمه متحرک، توزیع فضایی چشمه های فوتون به صورت ۳۶ چشمه نقطه‌ای در هر ۱۰ درجه از محیط دایره گنتری در نظر گرفته شده است. برای ارزیابی دز در ارگانهای مختلف بر اثر تصویربرداری سی تی اسکن، کلیه ۳۶ چشمه مذکور در یک لحظه باهم تابش می‌کنند. لازم به ذکر است میزان باز شدگی مخروط بر اساس میزان بازشدگی کلیماتور محاسبه شده است. در نهایت اثر این چشمه نقطه ای با قابلیت گسیل در محدوده مخروط، معادل تیوبی است که در آن از کلیماتور استفاده شده است.



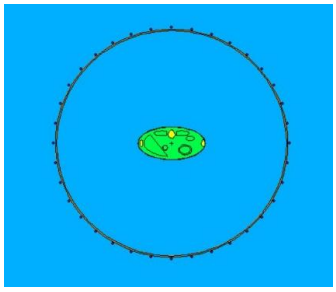
شکل (۲) گنتری سی‌تی‌اسکن شبیه سازی شده بر اساس ۳۶ چشمه در حال تابش مخروطی

اجزای فیزیکی نظیر مواد به‌کاررفته در ساخت تیوب، اندازه، ابعاد و چیدمان هندسی بخش‌های مختلف است که در شکل ۳ نشان داده شده است. این بخش شامل یک فضای گنتری استوانه‌ای است که در اطراف آن، در ناحیه دریافت دوز ، یک استوانه به عنوان فیلتر آلومینیومی شبیه‌سازی شده است.



شکل (۳) سیستم سی‌تی اسکن ۶۴-برشی شبیه‌سازی‌شده و اجزای تشکیل‌دهنده آن

طیف محاسبه‌شده به یک چشمه نقطه‌ای اختصاص داده شد تا تیوب پرتو ایکس در سی‌تی اسکن شبیه‌سازی شود. تصویری مقطعی از فانتوم در یکی از نواحی مقطعی برای اندازه‌گیری دوز و نمایش منابع اطراف آن در شکل ۴ نشان داده شده است.

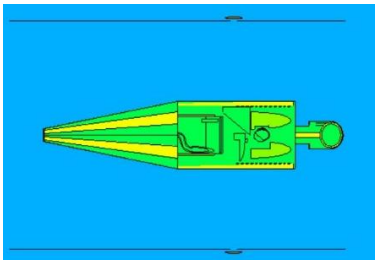


شکل (۴) تصویر مقطعی سی‌تی که منابع پرتو ایکس را نمایش می‌دهد

برای محاسبه دوز جذب‌شده، ORNL Adult Male Phantom (Eckerman et al., 1996) در داخل دستگاه سی‌تی اسکن شبیه‌سازی‌شده قرار گرفت [۱۰].

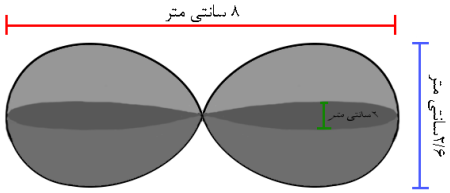
توزیع دوز در برش‌هایی با ضخامت ۴ سانتی‌متر به دست آمد. برای محاسبه دوز جذب‌شده کل، خروجی ۱۱ برش جمع‌آوری شد. دوز جذب‌شده مؤثر برای ۵ اندام با استفاده از تالی F^{8} * اندازه‌گیری شد [۸].

در شبیه‌سازی سی‌تی، ORNL Adult Male Phantom (Eckerman et al., ۱۹۹۶) که در شکل ۵ نمایش داده شده است، به کار گرفته شد. دوز خروجی با استفاده از تالی F^{8} * محاسبه شد و خروجی نهایی برای پنج بافت شامل معده، روده کوچک، روده بزرگ، کولون، کلیه‌ها و کبد به دست آمد.



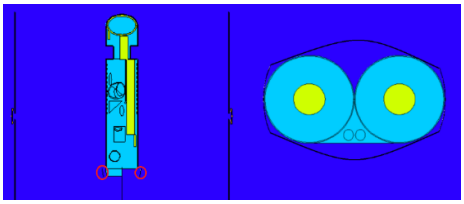
شکل (۵) سیستم سی‌تی اسکن ۶۴-برشی شبیه‌سازی‌شده با ORNL Adult Male Phantom

برای اطمینان از محافظت و کاهش تابش تشعشعی، از یک حفاظ به‌طور کامل برای پوشاندن ناحیه غدد تناسلی استفاده شد که تأثیر تابش بر آن را جلوگیری می‌کند. ابعاد گنادها در شکل ۶ نشان داده‌شده‌است.



شکل (۶) ابعاد گناد در VIP Man

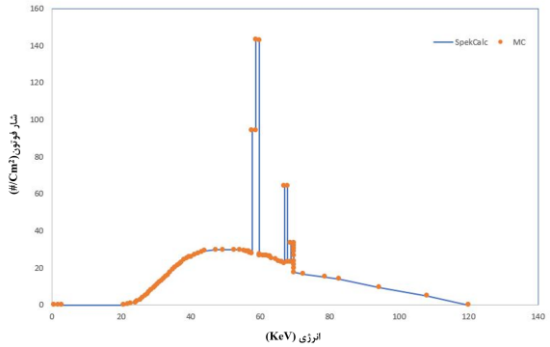
حفاظ شبیه سازی شده مانند کمربند cm ۸ از فانتوم را پوشانده است. ضخامت کمربند cm ۴ در نظر گرفته شده است. اینجا دوز تشخیصی پرتو ایکس در سی تی اسکن مدنظر است. حفاظهای موجود در مراکز که مورد استفاده قرار می‌گیرد معمولا در ضخامت‌های ۰/۲۵ ، ۰/۳۳ و ۰/۵۰ mm طراحی شده‌اند.



شکل (۷) شبیه‌سازی مقطع عرضی و جانبی و حفاظ

۳- بحث و نتیجه گیری:

پرتوهای تولیدشده توسط نرم‌افزار SpekCalc و مدل شبیه‌سازی‌شده در محیط **MCNP** مقایسه شدند. نتایج مقایسه، که در شکل ۸ ارائه شده است، اعتبار مدل شبیه‌سازی‌شده را تأیید می‌کند [۱۱].



شکل (۸) مقایسه پرتوهای تولیدشده توسط کد شبیه سازی وSpekCalc

شبیه‌سازی تابش با استفاده از نرم‌افزار **مونت کارلو (MCNP۶) و** محاسبات **SpekCalc** تطابق بالایی را نشان می‌دهد (شکل ۸). **دوز مؤثر (ED)** به‌عنوان مهم‌ترین معیار دوزیمتری بیماران، ارزیابی می‌کند.

خروجی F۸* در MCNP بر حسب MeV/g است که این عدد به ازای هر ذره فوتون نرمالیزه شده‌است. مقدار دوز بدست‌آمده در ضریب ۱۴/۴ ضرب می‌شود تا دوز کل را بر حسب mSv بدست بیاید.

در این مطالعه، دوز مؤثر جذب‌شده در ارگان‌های شکمی شامل **کبد، روده، کلیه، روده بزرگ و معده** به واحد میلی‌سیورت بررسی شده است.

جدول ۱. دوز مؤثر جذب‌شده در هر ارگان با ولتاژ ۱۲۰ کیلوولت و جریان ۳۰۰ میلی‌آمپر

ارگان	خروجی $F8^*$ $\left(\frac{MeV}{g}\right)$	دوز موثر جذب شده(mSv)	خطا
کبد	۰/۰۱۲۲	۰/۱۷۶۶	٪ ۰/۹۸
روده کوچک	۰/۰۱۲۹	۰/۲۰۰۳	٪۱/۱۰
کلیه	۰/۰۰۷۹	۰/۱۱۴۵	٪۲/۰۷
روده بزرگ	۰/۰۰۹۸	۰/۱۴۳۶	٪۱/۶۳
معده	۰/۰۱۱۵	۰/۱۶۶۷	٪۱/۳۴

دوز مؤثر جذب‌شده در بیضه‌ها هنگام تصویربرداری سی‌تی اسکن شکم بدون حفاظ، برابر با **٪۱/۵۶ ± ۰/۰۹۶۵ میلی‌سیورت** اندازه‌گیری شد. استفاده از حفاظ‌های **تنگستن**، **بیسموت** و **سرب** با ضخامت های به ترتیب ۰/۲۵ ، ۰/۳۳ و ۰/۵۰، باعث کاهش این دوز شد و نتایج در **جدول ۲** گزارش شده است.

جدول ۲. کاهش دوز مؤثر جذب‌شده بیضه‌ها در ولتاژ ۱۲۰ کیلوولت و جریان ۳۰۰ میلی‌آمپر

حفاظ	ضخامت حفاظ	دوز مؤثر جذب‌شده بیضه‌ها (mSv)	کاهش دوز(٪)	خطا(٪)
-----	---------	۰/۰۹۶۵	-------	٪ ۱/۵۶
سرب	۰/۲۵	۰/۰۹۳۶	٪ ۱/۹۷	٪ ۲/۰۳
	۰/۳۳	۰/۰۹۴۰	٪ ۲/۵۹	٪ ۱/۴۴
	۰/۵۰	۰/۰۹۲۷	٪ ۳/۹۰	٪ ۱/۷۱
بیسموت	۰/۲۵	۰/۰۹۴۶	٪ ۱/۸۷	٪ ۲/۱۰
	۰/۳۳	۰/۰۹۴۱	٪ ۲/۴۶	٪ ۱/۳۹
	۰/۵۰	۰/۰۹۲۸	٪ ۳/۷۹	٪ ۱/۵۰
تنگستن	۰/۲۵	۰/۰۹۴۰	۲٪/۵۷	٪ ۱/۱۱
	۰/۳۳	۰/۰۹۳۲	٪ ۳/۳۸	٪ ۱/۳۴
	۰/۵۰	۰/۰۹۱۵	٪ ۵/۰۸	٪ ۲/۰۷

۴- نتایج:

دوز مؤثر جذب‌شده محاسبه‌شده، بینش‌های ارزشمندی در مورد توزیع تابش در منطقه شکم فراهم می‌کند و به ارزیابی خطرات بالقوه مرتبط با روش‌های پزشکی که شامل تابش می‌شوند، کمک می‌کند. شبیه‌سازی سی‌تی با MCNP ابزاری ارزشمند برای ارزیابی الگوریتم‌های بازسازی دوز ارگان و ارزیابی نوآوری‌های آینده به منظور بهبود عملکرد دستگاه‌های سی‌تی اسکن است[۱۲].

۵ - مراجع:

[۱] Hassan, Mohga. (۲۰۲۰). Simulation of a Full PWR Core with MCNP٦. International Journal of Science and Research (IJSR). ۹. ۹۱۳-۹۱۸. ۱۰,۲۱۲۷٥/SR۲۰۹۱٦۲۲٤٤۳۳.

[۲] Cao CF, Ma KL, Shan H, Liu TF, Zhao SQ, Wan Y, Jun-Zhang, Wang HQ. (۲۰۲۲) CT Scans and Cancer Risks: A Systematic Review and Dose-response Meta-analysis. BMC Cancer. Nov ۳۰;۲۲(۱):۱۲۳۸. doi: ۱۰,۱۱۸٦/s۱۲۸۸٥-۰۲۲-۱۰۳۱۰-۲. PMID: ۳٦٤٥۱۱۳۸; PMCID: PMC۹۷۱۰۱٥۰.

[۳] Akhlaghi P, Hoseinian-Azghadi E, Miri-Hakimabad H, Rafat-Motavalli L. (۲۰۱٦) A Monte Carlo study on quantifying the amount of dose reduction by shielding the superficial organs of an Iranian ۱۱-year-old boy. J Med Phys. Oct-Dec;٤۱(٤):۲٤٦-۲٥۳. doi: ۱۰,٤۱۰۳/۰۹۷۱-٦۲۰۳,۱۹٥۱۸۹. PMID: ۲۸۱٤٤۱۱۷; PMCID: PMC٥۲۲۸۰٤۸.

[٤] Cristian Candela-Juan, Olivera Ciraj-Bjelac, Marta Sans Merce, Jérémie Dabin, Dario Faj, Aoife Gallagher, Hugo de las Heras Gala, Željka Knežević, Françoise Malchair, Francesca De Monte, George Simantirakis, Chrysoula Theodorakou, (۲۰۲۱) Use of out-of-field contact shielding on patients in medical imaging: A review of current guidelines, recommendations and legislative documents, Physica Medica, Volume ۸٦, Pages ٤٤-٥٦, ISSN ۱۱۲۰-۱۷۹۷,
procedures. Radiology. ۱۹٥۸;۷۱(۲):۱۹۷-۲۰۷.

[٥] Fricke BL, Donnelly LF, Frush DP, Yoshizumi T, Varchena V, Poe SA, et al. (۲۰۰۳) In-plane bismuth breast shields for pediatric CT: Effects on radiation dose and image quality using experimental and clinical data. AJR Am J Roentgenol ;۱۸۰:٤۰۷-۱۱.

[٦] Pakravan D, Babapour Mofrad F, Deevband MR, Ghorbani M, Pouraliakbar H. A Monte Carlo Platform for Characterization of X-Ray Radiation Dose in CT Imaging. J Biomed Phys Eng. (۲۰۲۱) Jun ۱;۱۱(۳):۲۷۱-۲۸۰. doi: ۱۰,۳۱٦٦۱/jbpe.v۰i۰,۲۰۱۲-۱۲٥٤. PMID: ۳٤۱۸۹۱۱٥; PMCID: PMC۸۲۳٦۱۰۸.

[۷] Siemens, Somantom Emotion, system owner manual.

[۸] Werner, C. J. (Ed.). (۲۰۱۷). "MCNP User's Manual." Code Version ٦,۲, October ۲۷, ۲۰۱۷, Manual Rev. ۰.

[۹] Robert Bujila, Artur Omar, Gavin Poludniowski, (۲۰۲۰) A validation of SpekPy: A software toolkit for modelling X-ray tube spectra, Physica Medica, Volume ۷٥, Pages ٤٤-٥٤, ISSN ۱۱۲۰-۱۷۹۷.

[۱۰] D. Krstic, D. Nikezic, (۲۰۱۰) Calculation of the effective dose from natural radioactivity in soil using MCNP code, Applied Radiation and Isotopes, Volume ٦۸, Issues ٤–٥, Pages ۹٤٦-۹٤۷, ISSN ۰۹٦۹-۸۰٤۳.

[۱۱] Poludniowski, Gavin & Landry, Guillaume & Deblois, François & Evans, P & Verhaegen, Frank. (۲۰۰۹). SpekCalc: a program to calculate photon spectra from tungsten anode X-ray tubes. Physics in medicine and biology. ٥٤. N٤۳۳-۸. ۱۰,۱۰۸۸/۰۰۳۱-۹۱٥٥/٥٤/۱۹/N۰۱.

[۱۲] Quinn, B.M., Gao, Y., Mahmood, U. et al. (۲۰۲۰) Patient-adapted organ absorbed dose and effective dose estimates in pediatric ۱۸F-FDG positron emission tomography/computed tomography studies. BMC Med Imaging ۲۰, ۹.

ارزیابی اثر میزان اکسیژن سلولی بر اثربخشی زیست شناختی نسبی حین براکی تراپی سرطان پستان (کد مقاله : ۱۰۲۹)

شمسآبادی، رضا[۱]- باغانی، حمیدرضا [۱*]–[*] جیا، سید بیژن[۲]

۱. دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

۲. دانشگاه بجنورد، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:

اثر میزان غلظت اکسیژن سلولی بر اثربخشی زیستشناختی نسبی (RBE) در براکیتراپی سرطان پستان با استفاده از رویکرد تلفیقی شبیهسازی مونتکارلو بررسی شده است. نتایج بدست آمده نشان داد مقادیر RBE_{DSB} و RBE_{SSB} با افزایش میزان اکسیژن سلول، از ۰٪ تا ۱۰۰٪، افزایش مییابند. با توجه به این، بیشترین میزان افزایش مقادیر RBE_{DSB} و RBE_{SSB} به ترتیب حدود ۱۵۷٪ و ۵۴٪، برای هر دو مدل از چشمه ^{192}Ir، با افزایش میزان اکسیژن سلول از ۰٪ تا ۱۰٪ بدست آمد. بااینحال، تغییر میزان غلظت اکسیژن سلول از ۱۰٪ تا ۱۰۰٪ موجب افزایش مقادیر RBE_{DSB}و RBE_{SSB} به ترتیب حدود ۴٪ و ۱/۷٪ شد.

کلمات کلیدی: براکیتراپی، سرطان پستان، میزان اکسیژن سلولی، اثربخشی زیستشناختی نسبی، شبیهسازی مونتکارلو.

Evaluation of the cell oxygenation level on relative biological effectiveness during the brachytherapy of breast cancer

Shamsabadi, Reza[۱], Baghani, Hamid Reza[۱*], Jia, Sayyed Bijan[۲]

۱. Hakim Sabzevari University, Faculty of science, Physics department

۲. Bojnoord University, Faculty of science, Physics department

Abstract:

The effect of cell oxygenation level on relative biological effectiveness (RBE) values in breast cancer brachytherapy has been investigated using a hybrid Monte Carlo simulation approach. The results showed that RBE_{DSB} and RBE_{SSB} values increased with increasing the cell oxygenation level from ۰٪ to ۱۰۰٪. In this regard, the maximum increment in RBE_{DSB} and RBE_{SSB} values of about ۱۵۷٪ and ۵٤٪, respectively was obtained for both models of the ^{192}Ir sources, with increasing the cell oxygen level from ۰٪ to ۱۰٪. Nevertheless, changing the cell oxygenation level from ۱۰٪ to ۱۰۰٪ resulted in increment of RBE_{DSB} and RBE_{SSB} values about ٤٪ and ۱,۷٪, respectively.

Keywords: Brachytherapy, breast cancer, cell oxygenation level, relative biological effectiveness, Monte Carlo simulation.

۱ - مقدمه:

سرطان پستان یکی از شایعترین انواع سرطانها در بین زنان بهشمار میرود بطوریکه تاکنون روشهای درمانی مختلفی مانند جراحی، پرتودرمانی و شیمیدرمانی برای درمان تومورهای پستان معرفی شده است[۱و۲]. براکیتراپی بهعنوان یکی از روشهای پرتودرمانی مورداستفاده در درمان تومورهای سرطانی، در مراحل اولیه، برای بیماران مبتلا به سرطان پستان توصیه میشود[۳]. این روش درمانی شامل قرار دادن چشمههای کوچک رادیواکتیو محصورشده در داخل یا نزدیک محل تومور برای رساندن دوز تابشی بالا به ناحیه تومور و در عینحال حفاظت از بافت‌های سالم اطراف از قرار گرفتن در معرض تشعشع است[۴]. براکیتراپی سرطان پستان برحسب فعالیت و طراحی چشمه مورداستفاده به صورت روشهای براکیتراپی با نرخ دوز پالسی(PDR^{19})، نرخ دوز پایین(LDR^{20}) و نرخ دوز بالا (HDR^{21}) میباشد. یکی از چشمههای پرتوزای مورداستفاده در براکیتراپی سرطان پستان Ir^{192} است که میتواند در روشهای مختلف براکیتراپی مانند HDR و PDR مورد استفاده قرار گیرد. هرچند در پراکیتراپی سرطان پستان، با استفاده از Ir^{192} در روشهای HDR و PDR از ایزوتوپ یکسان استفاده میشود، طراحی چشمه، طول فعال چشمه (طولی که مواد رادیواکتیو در آن توزیع می شود) و همچنین طراحی کپسول چشمه در روشهای مذکور متفاوت است که این موضوع میتواند نهایتا در نتایج حاصل از روش درمانی مورداستفاده تاثیرگذار باشد.

اثربخشی زیستشناختی نسبی (RBE^{22}) به عوامل مختلفی از جمله نوع تابش و انرژی آن، طراحی چشمه، نرخ دوز، پاسخ زیستشناختی بافت تحت تابش، میزان اکسیژن سلولی و غیره بستگی دارد]۵و ۶]. اثرات انرژی تابش و میزان دوز در برآورد مقادیر RBE در مطالعات منتشرشده قبلی ارزیابی شده است[۷ و ۸]. با اینحال هنوز تاثیر میزان اکسیژن سلولی بر میزان RBE بررسی نشدهاست. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی اثر میزان اکسیژن سلولی در تعیین میزان RBE پرتوهای گسیلشده از چشمه Ir^{192}در براکیتراپی سرطان پستان در دو روش PDR و HDR با استفاده از رویکرد تلفیقی شبیهسازی مونتکارلو میباشد.

۲ - روش کار:

۲-۱- شبیهسازی مونتکارلو و اعتبارسنجی مدلهای شبیهسازیشده

در مطالعه حاضر برای بررسی اثر میزان اکسیژن سلولی در برآورد مقادیرRBE ناشی از تابشهای گسیلشده از چشمه Ir^{192}در روشهای براکیتراپی PDR و HDR، دو مدل مختلف شامل GammaMed-PDR-۱۲i و GammaMed-HDR-۱۲iبا استفاده از ابزار شبیهسازی مونتکارلو Geant۴ v۱۱.۱ شبیه‌سازی شدند. هندسه چشمههای موردبررسی در مطالعه حاضر در شکل ۱ نشان داده شده است.

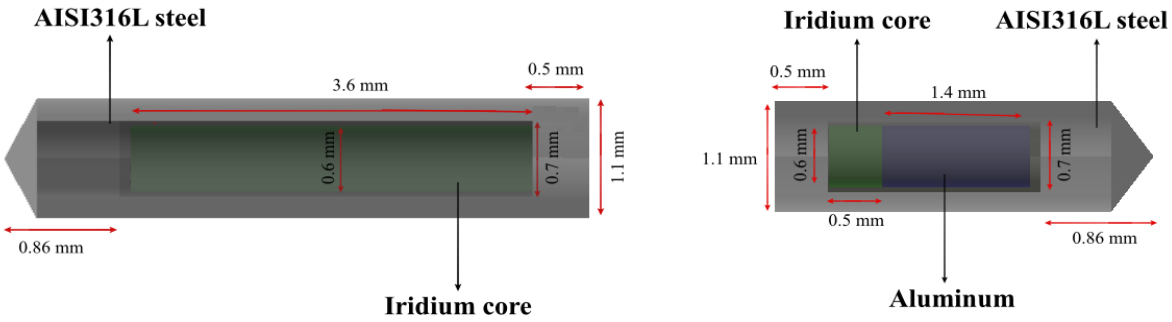
---

[۱۹] Pulsed dose rate

[۲۰] Low dose rate

[۲۱] High dose rate

[۲۲] Relative biological effectiveness



شکل ۱: مدل‌های شبیه‌سازی‌شده چشمه براکی‌تراپی ^{192}Ir، (سمت چپ) GammaMed-HDR-۱۲i و (سمت راست)GammaMed-PDR-۱۲i ، شبیهسازی شده توسط ابزار مونتکارلوGeant۴.

پس از شبیه سازی چشمه های مذکور، اعتبار مدلهای شبیهسازیشده از طریق مقایسه پارامترهای دوزیمتری محاسبهشده شامل تابع دوز شعاعی (g(r)) و همچنین تابع ناهمسانگردی (F(r, θ)) با مقادیر گزارششده در مطالعات Ballester و Perez-Calatayud بررسی شد[۹ و ۱۰]. لازم به ذکر است جهت شبیه‌سازی فرآیند واپاشی ^{192}Ir و برهمکنشهای متعاقب تابشهای ساطعشده با بافت پستان (از جمله پراکندگی کامپتون، اثر فوتوالکتریک، پراکندگی رایلی و متعاقباً تولید الکترونهای کمانرژی و همچنین پرتوهای ایکس مشخصه) به ترتیب از فیزیکهای G۴RadioActiveDecay وG۴Livermore استفاده شده است.

برای برآورد مقادیر g(r)، میزان دوز جذبشده در وکسلهای کروی با شعاع ۰/۵ میلی‌متر که در امتداد محور عرضی چشمه توزیع شدهبودند، مورد محاسبه قرارگرفتند. علاوهبراین، مقادیر دوز جذبشده نیز در آرایهای از وکسلهای کروی (وکسلهای کروی با شعاع ۰/۵ میلیمتر که در زوایای قطبی ۰ تا ۱۶۰ درجه، با گامهای افزایشی ۱۰ درجه در فواصل شعاعی ۱ و ۵ سانتیمتری در اطراف مرکز چشمه توزیع شده بودند)، جهت محاسبه مقادیر F(r, θ)، مورد محاسبه قرار گرفتند. در نهایت، مقادیر F(r,θ) و g(r) با استفاده از روابط ۱ و ۲ محاسبه شدند:

$$g(r)=\frac{D(r,\frac{\pi}{2})\times G(r_0,\frac{\pi}{2})}{D(r_0,\frac{\pi}{2})\times G(r,\frac{\pi}{2})} \quad (۱)$$

$$F(r,\theta)=\frac{\mathrm{D}(r,\theta)\times G(r,\frac{\pi}{2})}{D(r,\frac{\pi}{2})\times G(r,\theta)} \quad (۲)$$

در روابط ۱ و ۲، $D(r,\frac{\pi}{2})$ و $D(r_0,\frac{\pi}{2})$ به ترتیب مقادیر دوز جذبی در فواصل r و r۰ (عمق مرجع ۱ سانتیمتری از مرکز چشمه در امتداد محور عرضی) میباشند. علاوهبراین، مقادیر $G(r_0,\frac{\pi}{2})$ و $G(r,\frac{\pi}{2})$ از طریق رابطه ۳ برای چمشههای موردمطالعه در بررسی حاضر محاسبه شده است:

$$G(r,\theta)=\frac{\tan^{-1}(\frac{x+\frac{L}{2}}{y})-\tan^{-1}(\frac{x-\frac{L}{2}}{y})}{Ly} \quad (۳)$$

که در رابطه ۳، L طول فعال چشمه میباشد[۱۱]. لازم به ذکر است تمام پارامترهای دوزیمتری در نظر گرفتهشده در داخل یک فانتوم آب کروی با شعاع ۱۵ سانتیمتر مورد محاسبه قرار گرفتند تا شرایط پسپراکندگی حین شبیهسازیهای انجامشده بهطور کامل برآورده شود. همچنین عدم قطعیت آماری مرتبط با برآورد پارامترهای دوزیمتری در محاسبات مونتکارلو انجام شده کمتر از ۲٪ بود.

۲-۲- محاسبه طیف الکترونهای ثانوی

به منظور برآورد مقادیر RBE ابتدا طیف انرژی الکترون ثانوی تولیدشده در یک فانتوم مکعبی با ابعاد ۲×۲×۲ سانتیمترمکعب که توسط بافت پستان با حداکثر میزان بافت غدهای (H(۱۰,۲٪), C(۱۸,٤٪), N(۳,۲٪), O(٦۷,۷٪), P(۰,٥٪), density=۱,۰٤ g/cm^{۳}) پر شده بود[۱۲]، محاسبه شد. سپس هر یک از مدلهای درنظرگرفته شده از چشمه ^{۱۹۲}Ir در مرکز این فانتوم قرار گرفت و انرژی الکترونهای گسیلشده درون فانتوم محاسبه شد. لازم به ذکر است که کلیه الکترونهای ثانوی (فتوالکترونها، الکترونهای کامپتون و الکترونهای اوژه)، تولیدشده در داخل فانتوم و یا ساطعشده از کپسول چشمه، در نظر گرفته شده است. علاوهبراین، مقدار قطع برد حدود ۱ میکرومتر (برای مدیریت تولید ذرات ثانویه) در نظر گرفته شد. همچنین عدم قطعیتهای آماری مرتبط با محاسبه طیف الکترونهای ثانوی با ترابرد ۱۰۰میلیون ذره اولیه کمتر از یک درصد بوده است.

۲-۳- ارزیابی مقادیر **RBE**

در مطالعه حاضر برای برآورد مقادیر RBE و بررسی اثر میزان اکسیژن سلولی بر مقادیر RBE، از کد مونتکارلوی MCDS استفاده شده است. شایان ذکر است که اعتبار کد MCDS برای تخمین آسیب DNA ناشی از تشعشع قبلاً توسط Stewart و همکاران برای طیف گستردهای از انرژی و ذرات مختلف تا^{۵۶}Fe ارزیابیشده است[۱۳].

MCDS یک کد میکرودوزیمتری مبتنی بر شبیهسازی مونتکارلو است که آسیبهای ایجادشده در مولکول DNA ناشی از تشعشع را با توجه به مفهوم جفت باز(bp[۲۳]) و محل آسیب ایجادشده دستهبندی میکند. اگر دو شکست در رشتههای مخالف DNA با فاصله ۱۰ جفت باز توزیع شده باشند، به عنوان یک آسیب دو رشتهای(DSB[۲۴]) مشخص میشود. علاوهبراین، آسیبهای با حداقل یک شکست در رشتههای DNA که معیارهای ۱۰ جفت باز را برآورده نمیکنند، بهعنوان آسیب

[۲۳] Base pair

[۲٤] Double strand break

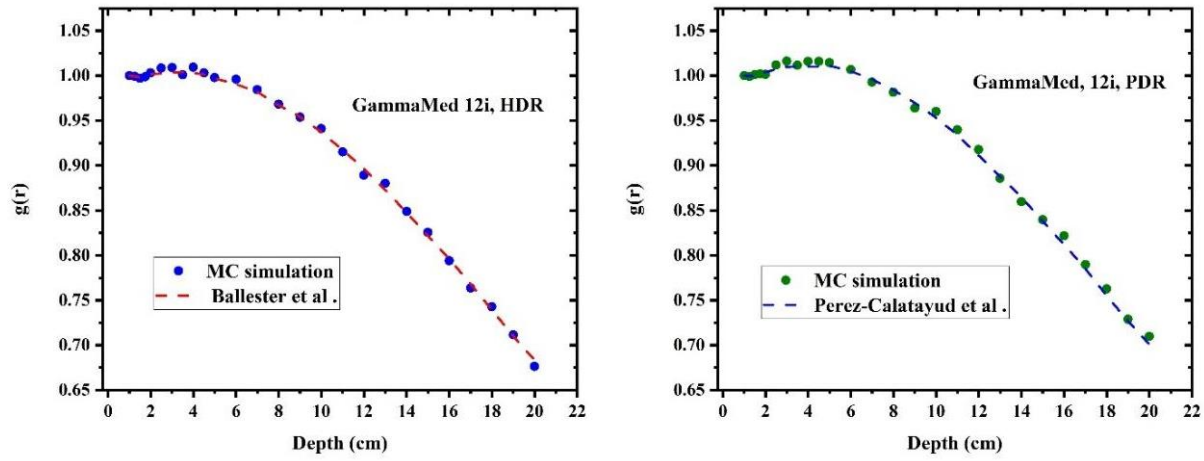
تکرشته[۲۵] (SSB) در نظر گرفته میشوند. در نهایت آسیبهای باقیمانده به عنوان آسیب پایه (BD[۲۶]) طبقهبندی میشوند[۱۳و ۱۴]. برای تخمین آسیب‌های ایجادشده در مولکول DNA ناشی از تشعشع، طیف‌های انرژی الکترونهای ثانوی گسیلشده به کد MCDS وارد شدند و بر این اساس، بازده شکستهای رشته‌ای (هم SSB و هم DSB برحسب $Gy^{-1}\ Gbp^{-1}$) برای هر دو نوع مختلف از چشمه براکیتراپی Ir^{192} محاسبه شدند. در نهایت، RBE مربوطه از طریق رابطه ۴ محاسبه شد:

$$RBE = \frac{Y_{SB\,(test\ \ radiation)}}{Y_{SB\,(reference\ \ radiation)}} \qquad (٤)$$

در رابطه ۴، Y_{sb} بهره شکستهای تکرشتهای یا دو رشتهای مربوط به تابش موردبررسی (تابشهای گسیلشده از چشمههای در نظر گرفته شده در بررسی حاضر) و تابش مرجع (پرتوهای گامای ساطعشده از چشمه $Co^{۶۰}$) میباشد. براین اساس، بازده شکستهای دورشتهای و تکرشتهای برای تابش مرجع به ترتیب $۳۲Gy^{-۱}Gbp^{-۱}$ و ۸/ $Gy^{-۱}Gbp^{-۱}$ ۱۸۸/۸۴ در نظر گرفته شدند [۱۳]. علاوهبراین، به منظور بررسی اثر میزان اکسیژن سلولی بر مقادیر RBE، میزان اکسیژن سلولی از صفر تا صد درصد، با گامهای افزایشی ده درصد تعیین شد.

۳ - نتایج:

نتایج حاصل از برآورد مقادیر g(r) بهعنوان تابعی از افزایش عمق درون فانتوم آب در شکل ۲ نشان دادهشده است.

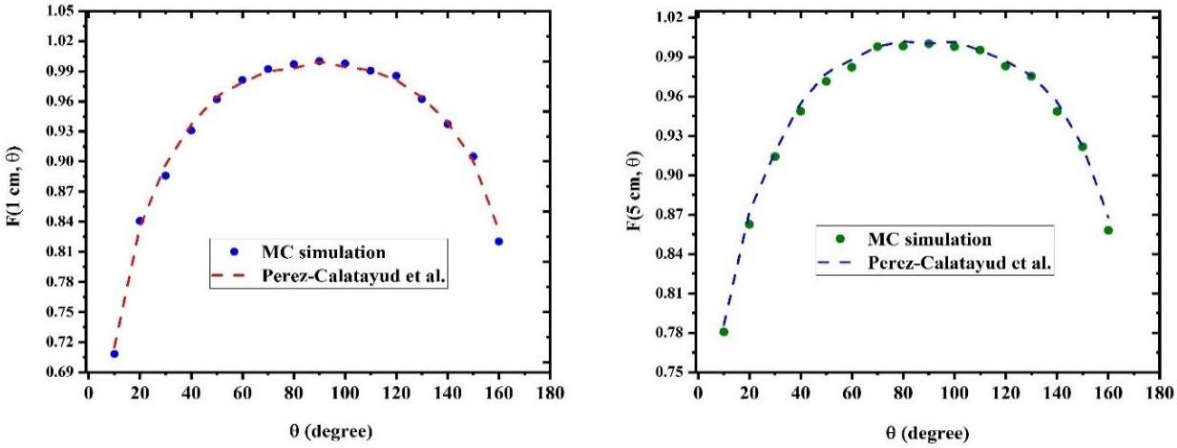


شکل ۲: مقایسه مقادیر g(r) محاسبهشده و گزارششده برای چشمههای GammaMed, PDR ۱۲i (سمت راست) و GammaMed, HDR ۱۲i (سمت چپ).

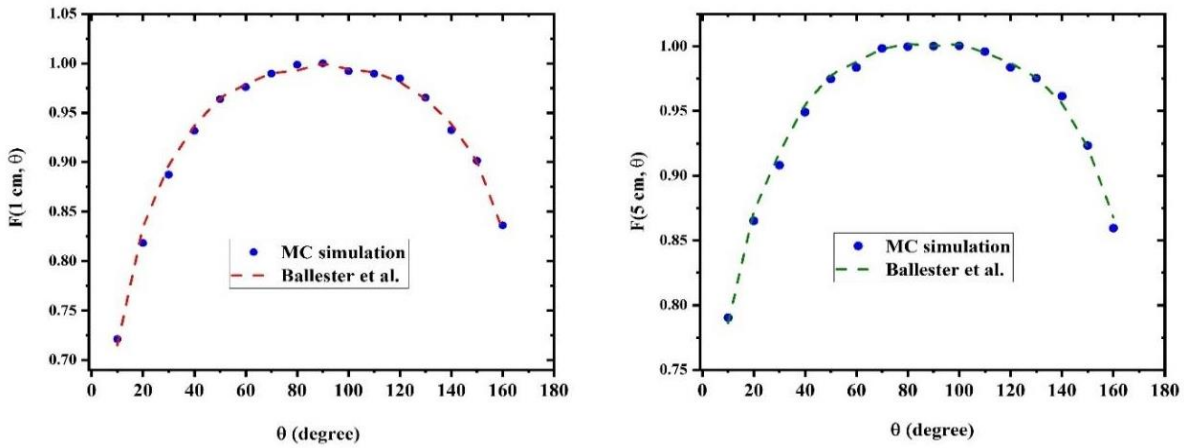
نتایج حاصل از برآورد مقادیر F(r,θ) در فواصل ۱ و ۵ سانتیمتری برای هر دو نوع چشمه در نظرگرفته شده در مطالعه حاضر در شکلهای ۳و ۴ نشان داده شده است.

[۲۵] Single strand break

[۲۶] Base damage

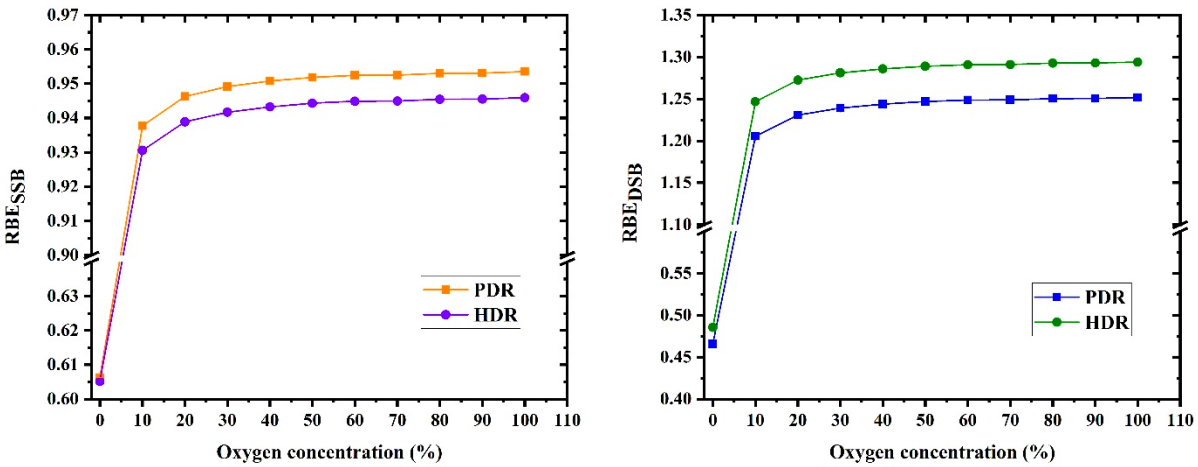


شکل ۳: مقادیر ناهمسانگردی محاسبهشده و گزارششده در فواصل مختلف ۱ سانتیمتری (سمت چپ) و ۵ سانتیمتری (سمت راست) برای چشمه GammaMed-PDR-۱۲i.



شکل ۴: مقادیر ناهمسانگردی محاسبه شده و گزارششده در فواصل مختلف ۱ سانتیمتری (سمت چپ) و ۵ سانتی متری (سمت راست) برای چشمه GammaMed-HDR-۱۲i .

نتایج حاصل از برآورد مقادیر مختلف RBE برحسب میزان اکسیژن سلولی در شکل۵ نشان داده شدهاست.



شکل ۵: مقادیر RBE_{SSB} (سمت چپ) وRBE_{DSB} (سمت راست) برحسب مقادیر مختلف اکسیژن سلولی برای برای چشمههای GammaMed-PDR-۱۲i و GammaMed-HDR-۱۲i.

۴ - بحث و نتیجه گیری:

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است، توافق مطلوبی میان مقادیر g(r)، محاسبهشده در مطالعه حاضر و مقادیر گزارششده در مطالعات قبلی، وجود دارد[۹ و ۱۰]. با اینحال حداکثر اختلاف میان مقادیر گزارششده در شکل ۲ حدود ۱ درصد و ۱/۲ درصد به ترتیب برای مدلهای GammaMed-HDR-۱۲i و GammaMed-PDR-۱۲i بدستآمد. علاوهبراین، با توجه به شکلهای ۳ و ۴، تطابق قابل قبولی میان نتایج حاصل از برآورد مقادیر F(r,θ) در فواصل ۱ و ۵ سانتیمتری، در مطالعه حاضر و مقادیر گزارش شده، وجود دارد[۹ و۱۰]. بنابراین، مدلهای شبیهسازی شده از چشمه ^{۱۹۲}Ir در مطالعه حاضر میتوانند برای برآورد مقادیرمختلف RBE و بررسی اثر میزان اکسیژن سلولی مورداستفاده قرار گیرند.

نتایج حاصل از برآورد RBE درغلظتهای مختلف اکسیژن سلولی (نشان دادهشده در شکل ۵)، نشاندهنده افزایش میزان RBE_{DSB} و RBE_{SSB}، با افزایش میزان اکسیژن سلول از صفر تا صد درصد، میباشد. با توجه به این موضوع بیشترین میزان افزایش مقادیر RBE_{DSB} و RBE_{SSB} به ترتیب حدود ۱۵۷٪ و ۵۴٪، برای هر دو مدل از چشمه ^{۱۹۲}Ir، با تغییر میزان اکسیژن سلول از ۰٪ تا ۱۰٪ بدست آمد. بااینحال، با افزایش میزان غلظت اکسیژن سلول از ۱۰٪ تا ۱۰۰٪ افزایشی حدود ۴٪ و ۱/۷٪ به ترتیب برای مقادیر RBE_{DSB}وRBE_{SSB} برآوردشده است. افزایش میزان RBEهای محاسبهشده در مطالعه حاضر با تغییر غلظت اکسیژن سلولی را میتوان به این موضوع نسبت داد که برهمکنش پرتو ورودی و اکسیژن با افزایش میزان اکسیژن درون سلول افزایش یافته بطوریکه درنهایت میتواند موجب ایجاد بیشتر گونههای فعال اکسیژن در بافت شود. با افزایش تعداد گونههای فعال اکسیژن تولیدشده، آسیبهای بیشتری در مولکول DNA القاء شده که این امر متعاقبا موجب افزایش مقادیر RBE_{DSB} و RBE_{SSB} خواهد شد.

میزان غلظت اکسیژن موجود در سلول میتواند بهعنوان یک عامل بسیار مهم در ایجاد آسیبهای ایجادشده در مولکول DNA بافتهای تومور در نظر گرفته شود. غلظت اکسیژن موجود در سلول در بین انواع تومور، در مناطق مختلف تومور و بین تومور و بافت طبیعی متفاوت است بطوریکه نهایتا میتواند موجب ایجاد آسیبهای مختلف در مولکول DNA شود. بافتهای سالم طبیعی

از میزان اکسیژن کافی برخوردار بوده اما بااین وجود سلولهای سرطانی در زمان رشد سریع خود اغلب با شرایط کم اکسیژنی مواجه هستند. نظر به اهمیت میزان اکسیژن برای تولید رادیکالهای فعال اکسیژن در زمان تابش، نواحی با میزان اکسیژن کم درون تومورها حساسیت کمتری به پرتو داشته و نسبت به آن مقاوم هستند. هرچند مقادیر بالای اکسیژن سلولی از نظر بالینی چندان اهمیت نداشته، بااینحال هدف از محاسبه مقادیر RBE تا حداکثر میزان سطح اکسیژن سلول (۱۰۰٪)، تنها برآورد نحوه تغییرRBE با افزایش میزان غلظت اکسیژن سلول بوده است.

۵ - مراجع:

[۱] Sharma, G.N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., Sharma, K. ۲۰۱۰. Various types and management of breast cancer: an overview. J. Adv. Pharm. Technol. Res. ۱: ۱۰۹.

[۲] Lim, C.C., Devi, M.K., Ang, E., ۲۰۱۱. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: a systematic review. Int. J. Evid. Based. Healthc. ۹: ۲۱۵-۲۳۵.

[۳] Strnad, V., Ott, O., Pötter, R., Hildebrandt, G., Hammer, J., Resch, A., et al. ۲۰۰٤. Interstitial brachytherapy alone after breast conserving surgery: interim results of a German-Austrian multicenter phase II trial. Brachytherapy. ۳: ۱۱۵-۱۱۹.

[٤] Therriault-Proulx, F., Briere, T.M., Mourtada, F., Aubin, S., Beddar, S., Beaulieu, L. ۲۰۱۱. A phantom study of an in vivo dosimetry system using plastic scintillation detectors for real-time verification of ۱۹۲Ir HDR brachytherapy. Med. Phys. ۳۸: ۲۵٤۲-۲۵۵۱.

[۵] Marthinsen, A., Gisetstad. R., Danielsen, S., Frengen, J., Strickert, T., Lundgren, S. ۲۰۱۰. Relative biological effectiveness of photon energies used in brachytherapy and intraoperative radiotherapy techniques for two breast cancer cell lines. Acta. Oncol. ٤۹: ۱۲٦۱-۱۲٦۸.

[٦] Nath, R., Bongiorni, P., Chen, Z., Gragnano, J., Rockwell, S. ۲۰۰۵. Dose rate dependence of the relative biological effectiveness of ۱۰۳Pd for continuous low dose rate irradiation of BA۱۱۱۲ rhabdomyosarcoma cells in vitro relative to acute exposures. Int. J. Radiat. Biol. ۸۱: ٦۸۹-٦۹۹.

[۷] Wang, B., Yasuda, H. ۲۰۲۰. Relative biological effectiveness of high LET particles on the reproductive system and fetal development. Life. ۱۰, ۲۹۸.

[۸] Paganetti, H., Giantsoudi, D. ۲۰۱۸b. Relative biological effectiveness uncertainties and implications for beam arrangements and dose constraints in proton therapy. Semin. Radiat. Oncol. ۲۸: ۲۵٦–۲٦۳.

[۹] Ballester, F., Puchades, V., Lluch, J.L., Serrano-Andrés, M.A., Limami, Y., Pérez-Calatayud, J., Casal, E. ۲۰۰۱. Monte-Carlo dosimetry of the HDR ۱۲i and Plus sources. Med. Phys. ۲۸: ۲۵۸٦-۲۵۹۱.

[۱۰] Pérez-Calatayud, J., Ballester, F., Serrano-Andrés, M.A., Puchades, V., Lluch, J.L., Limami, Y., et al. ۲۰۰۱. Dosimetry characteristics of the Plus and ۱۲i Gammamed PDR sources. Med. Phys. ۲۸: ۲۵۷٦-۲۵۸۵.

[۱۱] Rivard, M.J., Coursey, B.M., DeWerd, L.A., Hanson, W.F., Saiful Huq, M., Ibbott, G.S., et al. ۲۰۰٤. Update of AAPM Task Group No. ٤۳ Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Med. Phys. ۳۱: ٦۳۳-٦۷٤, ۲۰۰٤.

[۱۲] Boone, J.M. ۱۹۹۹. Glandular breast dose for monoenergetic and high-energy X-ray beams: Monte Carlo assessment. Radiology. ۲۱۳: ۲۳–۳۷.

[۱۳] Stewart, R.D., Streitmatter, S.W., Argento, D.C., Kirkby, C., Goorley, J.T., Moffitt, G., et al. ۲۰۱٥. Rapid MCNP simulation of DNA double strand break (DSB) relative biological effectiveness (RBE) for photons, neutrons, and light ions. Phys. Med. Biol. ٦۰: ۸۲٤۹–۷٤.

[۱٤] Semenenko, V.A., Stewart, R.D. ۲۰۰٦. Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions. Phys. Med. Biol. ٥۱: ۱٦۹۳–۷۰٦.

بررسی ویژگی‌های محافظ پرتو گاما شیشه‌های حاوی تلوریت–تالیم (کد مقاله : ۱۰۵۰)

علی‌پور، محمدرضا[۱]- عشقی، مهدی [۱]

۱- دانشگاه جامع امام حسین(ع)، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک

چکیده:

در این پژوهش، شیشه‌های $TeO_2 - Tl_2O - PbO$ برای ویژگی‌های محافظ پرتو گاما با استفاده از $Geant4$ مورد بررسی قرار گرفت. کمیت‌های مختلف از جمله، ضریب تضعیف جرمی، ضریب تضعیف خطی و ضخامت لایه نیم مقدار در محدوده انرژی ۰/۰۱۵ تا ۱۰ مگاالکترون‌ولت تعیین شد. علاوه براین، شیشه‌های تلوریت با سایر شیشه‌های حاوی سرب و تنگستن از نظر ضریب تضعیف خطی و ضخامت لایه نیم مقدار مقایسه شده‌اند. مشخص شد که شیشه $Glass$-۵ بالاترین ضریب تضعیف خطی را در بین نمونه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. ویژگی‌های شیشه‌ها با افزودن اکسید تالیم تغییر می‌کند که نشان‌دهنده نقش این اکسید در تضعیف پرتوهای گاما است. این نتایج به این واقعیت اشاره دارد که نمونه $Glass$-۵ بالاترین ضریب تضعیف و ضخامت لایه یک‌دهم مقدار را در بین سایر نمونه‌ها دارد. علاوه براین، مقادیر سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع با سایر نمونه‌های سنتی مقایسه شد. در نهایت، نتایج به دست آمده اشاره می‌کند که نمونه $Glass$-۵ ممکن است در فعالیت‌های محافظت در برابر تشعشع استفاده شود.

کلمات کلیدی: شیشه تلوریت، پرتو گاما، نوترون‌های سریع، محافظ.

Investigation of gamma-ray shielding properties of tellurium-thallium containing glasses

Alipoor, Mohammadreza[۱*], Eshghi, Mahdi[۱]

Department of Physics, Imam Hossein Comprehensive University, Tehran, Iran..[۱]

Abstract:

In this study, $TeO_2 - Tl_2O - PbO$ were investigated for gamma ray shielding properties using Geant٤. Various quantities including mass attenuation coefficient, linear attenuation coefficient and half-value layer thickness were determined in the energy range of ۰,۰۱۵ to ۱۰ MeV. In addition, tellurite glasses were compared with other lead and tungsten-containing glasses in terms of linear attenuation coefficient and half-value layer thickness. It was found that Glass-۵ glass showed the highest linear attenuation coefficient among the samples studied. The properties of the glasses changed with the addition of thallium oxide, indicating the role of this oxide in gamma ray attenuation. These results point to the fact that Glass-۵ sample has the highest attenuation coefficient and one-tenth of the layer thickness among the other samples. In addition, the fast neutron removal cross-section values were compared with other traditional samples. Finally, the results obtained indicate that the Glass-۵ sample may be used in radiation protection activities.

Key words: Tellurite glasses, Gamma-ray, Fast neutron, Shielding.

۱ - مقدمه:

فناوری هسته‌ای تأثیر قابل توجهی بر زندگی انسان دارد که منجر به پیشرفت در حوزه‌های مختلف از جمله پزشکی هسته‌ای وصنایع می‌شود. این پیشرفت‌ها از طریق تولید ایزوتوپ‌ها و توسعه اقدامات حفاظت در برابر تشعشع امکان پذیر شده‌است [۱، ۲]. در میان انواع مختلف پرتوهای یونیزان، فوتون‌ها به‌دلیل جرم و بار صفر، قدرت نفوذ بالایی دارند و به‌طور غیرمستقیم باعث یونیزاسیون در بافت‌های بدن و ساختار سلول‌ها می‌شوند. قرار گرفتن طولانی مدت در معرض فوتون‌های پرانرژی می‌تواند منجر به آسیب سلولی و حتی اختلال در ساختار سلول‌های بدن انسان شود [۳]. برای اطمینان از محافظت ایمن در برابر فوتون‌های پرانرژی، تحقیقات گسترده‌ای انجام شده‌است که منجربه توسعه مواد محافظ متنوع شده‌است. سرب به‌دلیل وجود عدد اتمی بالا که به‌طور طبیعی یافت می‌شود، توانایی نسبتاً مناسبی برای تضعیف پرتوهای گاما دارد [۴]. بتن، آلیاژها، پلیمرها و مواد محافظ سنتی دارای کارایی قابل قبولی هستند، اما محدودیت‌های قابل توجهی از جمله ویژگی‌های ناپایدار و ترک خوردگی به‌دلیل تغییرات حرارتی دارند که محققان را بر آن داشت تا بفکر توسعه مواد محافظ جایگزین باشند [۵-۷]. در کاربردها پزشکی نیاز به مواد محافظ شفاف وجود دارد که بتواند به‌طور موثر در برابر پرتو گاما و ایکس محافظت کند. برای رفع این نیاز، استفاده از ترکیبات شیشه‌ای مناسب با شفافیت بالا، هزینه کم، ماهیت سبک وزن، سهولت ساخت و زیست سازگاری ضروری است [۸]. ترکیب اکسیدهای خاص (به ویژه اکسیدهای فلزات سنگین) در فرمولاسیون شیشه می‌تواند عملکرد تضعیف تشعشع آن را افزایش دهد. چندین نوع شیشه در زمینه حفاظت در برابر تشعشع مورد بررسی قرار گرفته است، مانند سیلیکات، بورات، تلوریت و فسفات [۹، ۱۰]. شیشه‌های مبتنی بر تلوریت اخیراً به‌دلیل ویژگی‌های دوام استثنایی و پایداری شیمیایی مورد توجه قرار گرفته‌اند [۱۱]. علاوه براین، در مقایسه با شیشه‌های سیلیکات، شیشه‌های تلوریت شبکه اتمی بازتر و پیوند Te-O ضعیف‌تری دارند. شیشه‌های تلوریت به‌دلیل ساختار غیرمعمول خود، می‌توانند از عناصر خاکی کمیاب و فلزات سنگین با نرخ واپاشی پایین پشتیبانی کنند که باعث تقویت ساختار این شیشه‌ها می‌شود [۱۲]. در مقایسه با چندین ماده محافظ معمولی، شیشه‌های منتخب دارای قابلیت‌های محافظتی برتر در برابر پرتو گاما و همچنین نوترون‌های سریع هستند [۱۳]. در مجموع، این مطالعات بر اهمیت ترکیبات شیشه‌ای حاوی تلوریم (Te)، تالیم (Tl) و اکسید سرب برای کاربردهای مختلف محافظت در برابر فوتون‌های پرانرژی تاکید می‌کند. هدف اصلی پژوهش کنونی تجزیه و تحلیل ویژگی‌های تضعیف فوتون‌ها توسط شیشه‌های حاوی تلوریم، تالیم و اکسید سرب است.

۲ - روش کار:

این مطالعه شامل محاسبه کمیت‌های محافظ پرتو گاما برای پنج ترکیب شیشه است. این مواد به ترتیبGlass-۱ الی Glass-۵ برچسب گذاری شدند. جدول ۱ سطوح چگالی، غلظت مولی و میانگین وزن مولکولی نمونه‌ها را فهرست می‌کند.

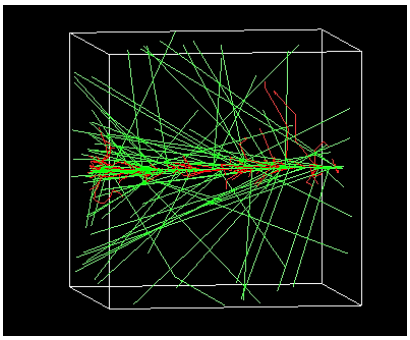
جدول ۱: ترکیبات شیمیایی و چگالی برای نمونه‌های شیشه

نمونه‌ها	کسر مولی ترکیبات) ٪ (mol				چگالی
	TeO_2	PbO	Tl_2O	ZnO	$(g.cm^{-3})$
Glass-۱	۶۸	۱۸	۴	۱۰	۵۵/۶
Glass-۲	۶۸	۱۶	۶	۱۰	۵۶/۶

Glass-۳	۶۸	۱۴	۸	۱۰	۵۸/۶
Glass-٤	۶۸	۱۲	۱۰	۱۰	۶/۶
Glass-٥	۶۸	۱۰	۱۲	۱۰	۶۲/۶

۲-۱- شبیه‌سازی

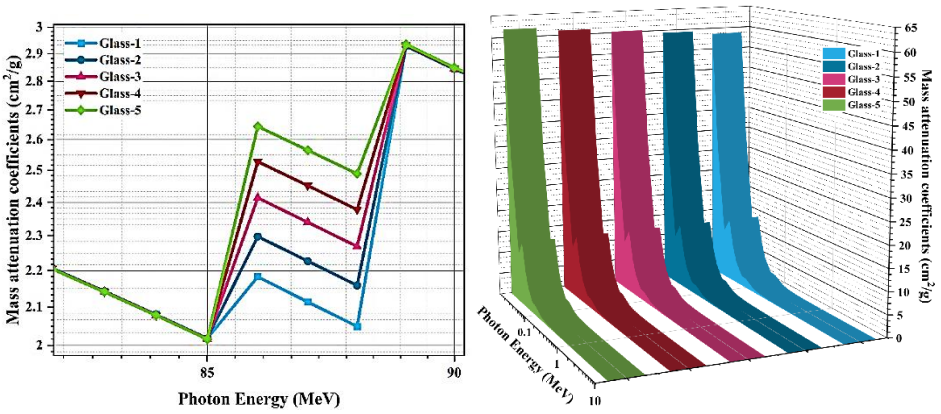
جعبه ابزار ۴Geant با پایگاه داده خود می‌تواند برهمکنش بین ذرات و انرژی‌ها را در طیف انرژی گسترده‌ای شبیه‌سازی کند. شروع این شبیه‌سازی با یک طیف گاما با انرژی ۰/۰۱۵ تا ۱۰ مگا الکترون‌ولت می‌باشد که بر روی نمونه‌ها تابیده می‌شود. در شبیه‌سازی، ماده به صورت مکعب در نظر گرفته شد. درادامه، فوتون‌های خروجی از نمونه‌ها با استفاده از تعریف آشکارساز حساس ثبت شد. برای تحلیل ضریب تضعیف نمونه‌ها، با استفاده از روش انتقال، طبق قانون بیر-لامبرت بر اساس شدت فوتون فرودی و میزان تضعیف به‌دست آمد. سپس، سایر کمیت‌ها توسط ضریب تضعیف خطی محاسبه می‌شوند. تضعیف فوتون‌ها به‌وسیله شبیه‌سازی تمام فرآیندهای فیزیکی احتمالی برای فوتون‌ها (مانند اثرات فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون، پراکندگی ریلی، تولید زوج) و تابش ترمزی، یونیزاسیون و نابودی پوزیترون برای الکترون‌ها و پوزیترون‌ها تعیین می‌شود. این فرآیندها با استفاده از مدل‌های فیزیک الکترومغناطیس در (۴G٤Emstandard_opt) شبیه‌سازی شدند[۱۴].



شکل (۱) شماتیک پیکربندی در شبیه‌ساز ۴Geant

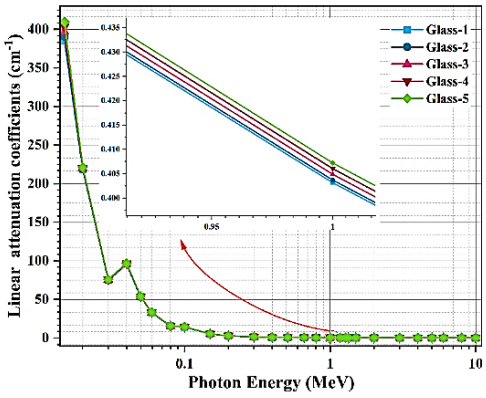
۳ - نتایج:

شکل ۲ نشان می‌دهد که مقادیر ضریب تضعیف جرمی، برای نمونه‌های شیشه تلوریت منتخب، در ناحیه کم انرژی (E < ۱۰۰ keV) بسیار بزرگ است و به‌تدریج با افزایش انرژی کاهش می‌یابد. در ناحیه انرژی میانی (keV۵۰۰ MeV ۱ <E>)، واضح است که مقادیر ضریب تضعیف جرمی با سرعت کمتری کاهش می‌یابد، در حالی که برای E> ۱MeV، مقادیر ضریب تضعیف جرمی تقریباً ثابت می‌شود. شکل ۲ همچنین برخی ناپیوستگی‌های مقادیر ضریب تضعیف جرمی را نشان می‌دهد. انرژی این ناپیوستگی‌ها مطابق با لبه‌های جذب فوتوالکتریک عناصر با عدد اتمی بالا، تالیم و سرب است که در بزرگنمایی شکل ۲ سمت راست نشان داده شده‌است. این افزایش در ناپیوستگی به دلیل افزایش درصد تالیم در ترکیب شیشه می‌باشد.



شکل (۲) ضریب تضعیف جرمی بر حسب انرژی فوتون

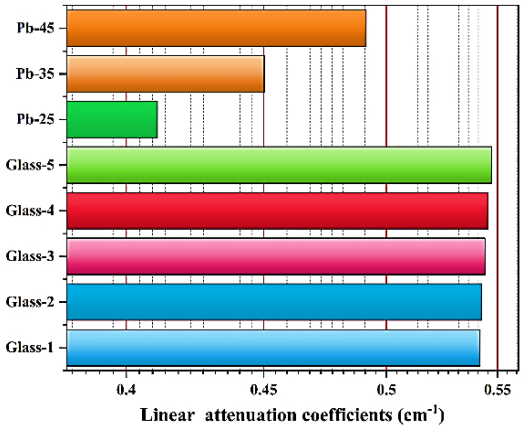
شکل ۳ تغییرات ضریب تضعیف خطی نمونه‌های شیشه‌ای منتخب را به‌عنوان تابعی از انرژی فوتون نشان می‌دهد. با بررسی دقیق مشخص می‌شود که ضریب تضعیف خطی نه تنها تحت تأثیر ترکیب شیمیایی خاص ذاتی نمونه‌های شیشه‌ای است، بلکه به‌طور قابل توجهی تحت تأثیر سطوح انرژی فوتون‌ها نیزاست که با مواد برهمکنش دارند. ضریب تضعیف خطی تحت تأثیر چگالی نمونه‌های شیشه‌ای قرار می‌گیرد و رابطه خطی با این ویژگی را نشان می‌دهد. اثرات برهمکنش‌ها به‌طور معکوس با انرژی و مستقیماً با عدد اتمی تغییر می‌کند که نشان دهنده این است که شیشه‌ها در تضعیف فوتون‌های انرژی پایین‌تر در مقابل فوتون‌های با انرژی بالا مؤثر هستند. در نتیجه، Glass-۵، که به‌عنوان نمونه شیشه‌ای با بالاترین چگالی شناخته می‌شود، بیشترین ضریب تضعیف خطی را نشان می‌دهد. همانطور که سطح انرژی افزایش می‌یابد، ضریب تضعیف خطی روند کاهشی را نشان می‌دهد. ضریب تضعیف خطی نیز مستقیماً تحت تأثیر غلظت اکسید تالیم است که از ۴ تا ۱۲ درصد افزایش می‌یابد. بنابراین، با افزایش محتوای اکسید تالیم در نمونه‌ها، میانگین وزن مولکولی افزایش می‌یابد و در نتیجه اثر تضعیف فوتون در ماتریس شیشه بهبود می‌یابد.



شکل (۳) ضریب تضعیف خطی بر حسب انرژی فوتون

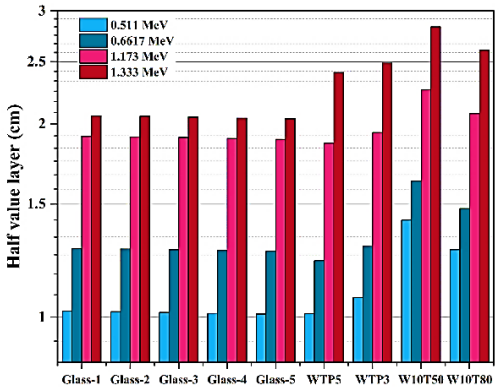
برای ارزیابی اثربخشی شیشه‌های منتخب، شکل ۴ یک تحلیل مقایسه‌ای از مقادیر ضریب تضعیف خطی در ۰/۶۶۲ مگا الکترون‌ولت را نشان می‌دهد. این ارزیابی با نمونه‌های تجربی برای بررسی میزان موفقیت شیشه‌های منتخب برای تضعیف پرتوهای گاما در مقابل شیشه‌های سربی با چگالی بالاتر می‌باشد[۱۵]. شیشه‌های تلوریت با تالیم نشان می‌دهد که جایگزینی

اکسید سرب به با تالیم، مقادیر ضریب تضعیف خطی را به‌دلیل عدد اتمی بالای تالیم، افزایش می‌دهد، که باعث افزایش چگالی و بهبود خواص محافظ پرتو گاما می‌شود. مقادیر ضریب تضعیف خطی برای شیشه‌های منتخب به صورت۰/۵۴۱۷، ۰/۵۴۲۵، ۰/۵۴۴، ۰/۵۴۵۶و ۰/۵۴۷۲ به ترتیب برای شیشه‌های Glass-۱ الی Glass-۵ محاسبه شد. این مقادیر بیشتر از مقادیر گزارش شده برای شیشه‌های سربی با غلظت‌های مول ۲۵، ۳۵ و ۴۰ درصد است. این مقایسه نشان می‌دهد که شیشه‌های تازه توسعه‌یافته دارای ویژگی‌های محافظ تشعشعی ستودنی هستند، در نتیجه آن‌ها را به‌عنوان کاندیدهای مناسب برای استفاده به عنوان محافظ شیشه‌ای جدید بدون سرب قرار می‌دهد.



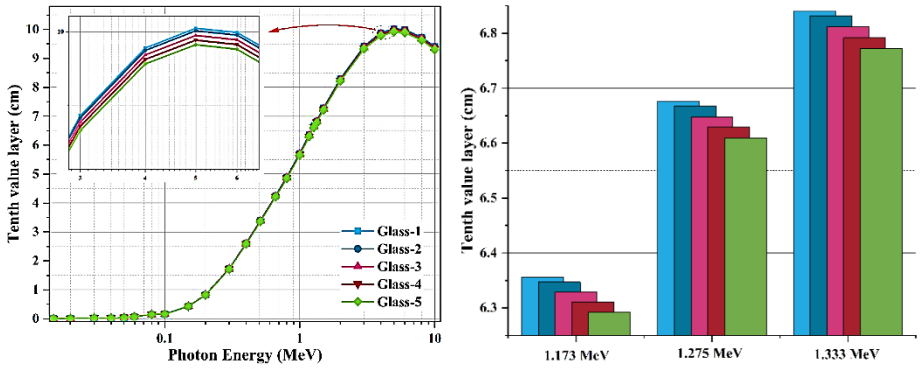
شکل (۴) مقایسه ضریب تضعیف خطی با شیشه‌های استاندارد

در شکل ۵ مقایسه ضخامت لایه نیم‌مقدار در انرژی منتخب برای نمونه‌های شیشه‌ای با مقادیر مطالعات قبلی روی شیشه‌های تلوریت مقایسه شد. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده‌است، مقادیر در انرژی منتخب دارای ضخامت کم‌تری نسبت به نمونه‌های استاندارد قبلی هستند. ضخامت لایه نیم‌مقدار برای شیشه‌های تلوریت در انرژی های فوتون پایین‌تر کمتر است که نشان دهنده اثربخشی آنها در تضعیف پرتو گاما است. برای مثال، سیستم‌های شیشه تلوریت-تنگستن مقادیر متغیر لایه نیم‌مقدار را نشان می‌دهند که با افزایش چگالی و تعداد اتمی اجزا کاهش می‌یابد. به‌طور قابل‌توجه، نمونه‌های شیشه‌ای که مورد بررسی قرار گرفته‌اند، سازگاری با شیشه‌های تلوریت که حاوی جاذب‌های موثر مانند سرب و تنگستن هستند، نشان می‌دهند. با افزایش سطح انرژی، اختلاف ضخامت بین نمونه‌های فعلی و نمونه‌های مطالعات قبلی افزایش می‌یابد، که نشان‌دهنده عملکرد بهبود یافته نمونه‌های منتخب در انرژی های بالا است. در نتیجه کاربرد آن‌ها را نه تنها در انرژی‌های پایین‌تر بلکه در سطوح انرژی بالاتر را نیز نشان می‌دهد.



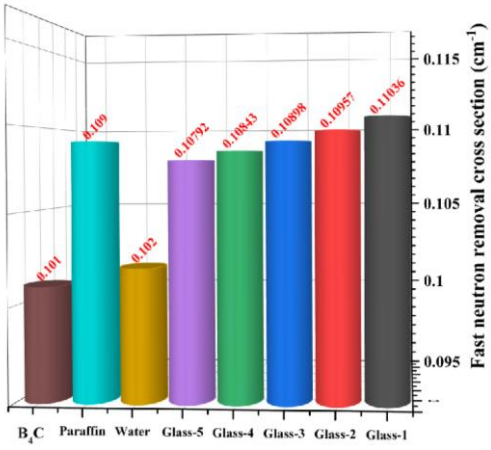
شکل (۵) مقایسه لایه نیم‌مقدار برای انرژی منتخب[۱۵، ۱۶]

شکل ۶ نمایشی از لایه یک‌دهم مقدار (TVL) مرتبط با نمونه‌های منتخب به‌عنوان تابعی از انرژی را نشان می‌دهد. قابل مشاهده است که در سراسر انرژی مورد بررسی، شیشه Glass-۵ به‌طور مداوم کم‌ترین مقادیر لایه یک‌دهم مقدار را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده عملکرد برتر آن در این زمینه است. این مشاهدات قویاً نشان می‌دهد که در هر سطح انرژی مورد بررسی، جایگزینی اکسید تالیم با اکسید سرب به‌طور قابل‌توجهی سودمندتر است، در نتیجه منجر به کاهش در ضخامت محافظ می‌شود که برای جذب مؤثر بسیاری از فوتون‌ها ضروری است. علاوه براین، داده‌ها روند قابل‌توجهی را به سمت افزایش مقادیر لایه یک‌دهم مقدار با افزایش سطوح انرژی نشان می‌دهند، که نشان‌دهنده یک رابطه واضح بین انرژی و ضخامت در این مواد است. در محدوده انرژی پایین‌تر، مقادیر لایه یک‌دهم مقدار در بازه ۰/۰۱ تا ۰/۱ سانتی‌متر است، درحالی که، هنگام در نظر گرفتن فوتون‌های انرژی بالاتر، مقادیر به‌طور قابل توجهی از ۱ تا ۱۱ سانتی‌متر افزایش می‌یابند. چنین تغییر آشکاری در مقادیر لایه یک‌دهم مقدار در انرژی‌های بالا، مزیت قابل توجهی را که نمونه Glass-۵ را دارد، نشان می‌دهد. شکل سمت راست ضخامت لایه یک‌دهم مقدار را در انرژی‌های منتخب نشان می‌دهد که تفاوت ضخامت در این انرژی‌ها برای نمونه‌های بررسی‌شده مشهود است. در بزرگنمایی نشان‌داده‌شده در شکل ۵، کارایی نمونه شیشه‌های Glass-۵ در ظرفیت آن برای حفظ خواص محافظ بهینه بدون نیاز به ضخامت بیش از حد مواد، به‌طوری‌که در انرژی ۴ مگا الکترون‌ولت، ضخامتی۵ میلی‌متر کمتر از نمونه‌های دیگر است.



شکل (۶) لایه یک‌دهم مقدار بر حسب انرژی فوتون

علاوه براین، قابلیت نمونه‌های شیشه‌ای در برابر نوترون‌های سریع نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع نشان می‌دهد که چقدر احتمال دارد که یک نوترون سریع در یک ماده از طریق واکنش هسته‌ای با هسته هدف حذف شود. مقدار سطح مقطع حذف نوترون سریع به ماده هدف و انرژی نوترون‌های فرودی بستگی دارد. سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع برای ترکیبات مختلف، متفاوت است، برخلاف عناصر ساده، ترکیبات از قانون خاصی تبعیت نمی‌کنند. در شکل ۷، مقادیر سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع مشخص شده‌است. این کاهش مقادیر با افزایش درصد اکسید تالیم به جای اکسید بیسموت که سطح مقطع بیشتری نسبت به تالیم دارد، قابل توضیح است. سیستم شیشه‌ای Glass-۱ نسبت به سایرین در جذب نوترون موثرتر است. واضح است که نمونه‌های شیشه‌ای منتخب در کاهش نوترون‌های سریع در مقایسه با آب، پارافین و کاربید بور که کندکننده‌های سنتی نوترون هستند، موفق‌تر است[۱۷].



شکل (۷) سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع

۴ - بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه ترکیب شیشه‌ای تلوریم تالیم، برای اهداف محافظ پرتو گاما مورد مطالعه قرار گرفت. در محدوده انرژی ۰/۰۱۵ تا ۱۰ مگا الکترون‌ولت، کمیت‌های محافظ مانند ضرایب تضعیف خطی و جرمی، لایه نیم و یک‌دهم مقدار و سطح مقطع حذف نوترون‌های سریع با استفاده از شبیه‌سازی Geant۴ تعیین شدند. ضرایب تضعیف خطی و جرمی با افزایش انرژی به‌دلیل قدرت نفوذ بالای فوتون‌ها کاهش یافت. به‌دلیل عدد اتمی بالاتر و کسر مولی بالاتر تالیم، نمونه Glass-۵ دارای بالاترین مقدار ضریب تضعیف خطی و جرمی است. همچنین، کمترین ضخامت لایه یک‌دهم مقدار را دارد، بنابراین عملکرد مناسب‌تری نسبت به دیگر نمونه‌ها در برابر پرتوگاما را داشت. برای ارزیابی عملکرد نمونه‌ها مورد مطالعه، تجزیه و تحلیل مقایسه‌ای نتایج با مطالعات قبلی نیز انجام شد. براساس این نتایج، شیشه‌های تلوریت قابلیت‌های محافظت از تشعشع امیدوارکننده‌ای را نشان داد، به‌ویژه زمانی که اکسید سرب با تالیم جایگزین شد. مقایسه ضخامت لایه نیم‌مقدارنشان داد که شیشه‌های تلوریت می‌توانند به طور موثر تشعشع را کاهش دهند.

۵ - مراجع:

[۱] Khan, N., Rooh, G., Mukamil, S., Khattak, S., Shoaib, et al. (۲۰۲٤). Radiation shielding performance of tellurium–thallium and tellurium–lead oxide glass systems. Radiation Physics and Chemistry, ۲۱۷, ۱۱۱۵۱۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۲٤,۱۱۱۵۱۷

[۲] Mhareb, M., Hamad, M. K., Sayyed, M., Alshamari, A., et al. (۲۰۲٤). The impact of gamma-ray doses on structural, optical, and mechanical features of tellurite glass modified with different oxides for use in radiation shielding field. Radiation Physics and Chemistry, ۲۲٤, ۱۱۲۰۹۰. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۲٤,۱۱۲۰۹۰

[۳] Singh, V. P., Medhat, M., Shirmardi, S. (۲۰۱٤). Comparative studies on shielding properties of some steel alloys using Geant٤, MCNP, WinXCOM and experimental results. Radiation Physics and Chemistry, ۱۰٦, ۲۵۵–۲٦۰. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۱٤,۰۷,۰۰۲

[٤] Kumar, A. (۲۰۱۷). Gamma ray shielding properties of PbO-Li۲O-B۲O۳ glasses. Radiation Physics and Chemistry, ۱۳٦, ۵۰–۵۳. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۱۷,۰۳,۰۲۳

[۵] Hernandez-Murillo, C. G., Contreras, J. R. M., et al. (۲۰۲۰). X-ray and gamma ray shielding behavior of concrete blocks. Nuclear Engineering and Technology, ۵۲(۸), ۱۷۹۲–۱۷۹۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.net.۲۰۲۰,۰۱,۰۰۷

[٦] Al-Buriahi, M. S., Tonguc, B. T. (۲۰۱۹). Mass attenuation coefficients, effective atomic numbers and electron densities of some contrast agents for computed tomography. Radiation Physics and Chemistry, ۱٦٦, ۱۰۸۵۰۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۱۹,۱۰۸۵۰۷

[۷] ALMisned G., Susoy G., Baykal D.S., et al. (۲۰۲٤) A closer-look on W and Pb alloys: In-depth evaluation in elastic modulus, gamma-ray, and neutron attenuation for critical applications. Nuclear Engineering and Design, ٤۲۰:۱۱۳۰٦۳. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.nucengdes.۲۰۲٤,۱۱۳۰٦۳.

[۸] Khan, N., Rooh, G., Khattak, S., Mukamil, S., Fayaz, M., et al. (۲۰۲٤). Assessment of radiation shielding capability of a high-density TeO۲-Tl۲O-Ag۲O glass system: A simulation and theoretical studies. Radiation Physics and Chemistry, ۲۲۲, ۱۱۱۸۳٤. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۲٤,۱۱۱۸۳٤

[۹] Alawaideh, S. E., Sayyed, M., Mahmoud, K., Hanfi, M., Imheidat, et al. (۲۰۲٤). Effect of different metal oxides on the Radiation shielding features of borate glasses. Radiation Physics and Chemistry, ۲۲۰, ۱۱۱۷۲۰. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۲٤,۱۱۱۷۲۰ [۱۰]

[۱۱] Almuqrin, A. H., Mahmoud, K., Rilwan, U., Sayyed, M. (۲۰۲٤). Influence of various metal oxides (PbO, Fe۲O۳, MgO, and Al۲O۳) on the mechanical properties and γ-ray attenuation performance of zinc barium borate glasses. Nuclear Engineering and Technology, ۵٦(۷), ۲۷۱۱–۲۷۱۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.net.۲۰۲٤,۰۲,۰۳۲

[۱۲] Itas, Y. S., Nono, M. M., Trabelsi, Y., Alshdoukhi, I. F., et al. (۲۰۲٤b). Significant improvement in the gamma ray attenuation properties of bismuth tellurite glass using

molybdenum oxide reinforcement. Progress in Nuclear Energy, ۱۷٦, ۱۰۵۳۷٤. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.pnucene.۲۰۲٤,۱۰۵۳۷٤

[۱۳] Imheidat, M. A., Hamad, M. K., Sayyed, M., Alajerami, Y., et al. (۲۰۲۲). Correlation between mechanical, gamma shielding features and tellurium oxide concentrations in molybdenum aluminum strontium borate glass. Optik, ۲۷۲, ۱۷۰۳۳٦. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.ijleo.۲۰۲۲,۱۷۰۳۳٦

[۱٤] Alipoor, M., Eshghi, M., Sever, R. (۲۰۲٤). Monte Carlo Simulation of Gamma and Neutron Shielding with High-performance Ultra-heavy Cement Composite. Journal of Medical Physics, ٤۹(٤), ٦٦۱–٦۷۲. https://doi.org/۱۰,٤۱۰۳/jmp.jmp_۹۱_۲٤

[۱٥] Issa S.A.M. Effective atomic number and mass attenuation coefficient of PbO–BaO–B۲O۳ glass system. Radiation Physics and Chemistry. ۲۰۱٥; ۱۲۰:۳۳–۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۱٥,۱۱,۰۲٥

[۱٦] Ersundu A.E., Büyükyıldız M., Ersundu M.Ç., et al. (۲۰۱۷) The heavy metal oxide glasses within the WO۳-MoO۳-TeO۲ system to investigate the shielding properties of radiation applications. Progress in Nuclear Energy ۱۰٤: ۲۸۰–۷. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.pnucene.۲۰۱۷,۱۰,۰۰۸

[۱۷] Hila F.C., Jecong J.F.M., Dingle CAM, Geraldino GC, Hila AMJ, Guillermo NRD (۲۰۲۱) Generation of fast neutron removal cross sections using a multi-layered spherical shell model. Radiation Physics and Chemistry ۱۸۹: ۱۰۹۷۳٥. https://doi.org/۱۰,۱۰۱٦/j.radphyschem.۲۰۲۱,۱۰۹۷۳٥

مقایسه کمیت‌های دوزیمتری چشمه‌ی BEBIG در دو حالت خطی و استوانه‌ای با کمک ابزار مونت کارلوی GEANT4 (کد مقاله : ۱۰۷۳)

شهناز شفیع[۱]، علی اصغر مولوی[۲]، مهدی ابراهیمی لوشاب[۳]، زهرا سادات سجادی[۱]

۱- دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۶۷-۱۹۳۹۵، گروه فیزیک، تهران، ایران

۲- دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک، سبزوار، ایران

۳- دانشگاه ملی مهارت، گروه فیزیک، تهران، ایران

چکیده:

در این تحقیق، چشمه‌ی استاندارد *BEBIG* را در ابزار مونت کارلوی *GEANT۴* شبیه‌سازی و توزیع دوز دو بُعدی محاسبه شده است. سپس فاکتور هندسی برای چشمه‌ی خطی(تقریب *TG-43U۱*) و چشمه‌ی استوانه‌ای(هندسه‌ی واقعی) محاسبه و نمودار فاکتور هندسی بر حسب زاویه در فواصل متفاوت از چشمه رسم شد. تابع ناهمسانگردی محاسبه و نمودار آن برحسب زاویه در فواصل متفاوت از چشمه رسم گردید. سپس تابع دوز شعاعی محاسبه و نمودار آن به همراه خطا بر حسب فاصله از چشمه محاسبه و رسم شده است. نتایج نشان میدهد که مقدار $r^2G(r,\theta)$ برای زاویای میانی در نزدیک چشمه با هندسه‌ی استوانه‌ای به واحد نزدیک‌تر است؛ و توزیع دوز چشمه در دو انتهای چشمه، نامتقارن و در قسمت میانی آن متقارن است. بنابراین در فواصل دور از چشمه، خطی در نظرگرفتن چشمه بلامانع است. اما در نزدیکی چشمه شکل هندسی آن در مقدار فاکتور هندسی تأثیرگذار بوده و خطی بودن چشمه تقریب مناسبی نیست.

کلمات کلیدی: چشمه‌ی ***BEBIG***، دوز دوبعدی، فاکتور هندسی، تابع دوز شعاعی، تابع ناهمسانگردی، پروتکل ***TG-۱۴۳***، ابزار مونت کارلوی ***GEANT4***

Comparison of dosimetry quantities of BEBIG source in two linear and cylindrical modes with the help of GEANT٤ Monte Carlo tools

Shahnaz Shafi[۱], Ali Asghar Mowlavi[۲*], Mehdi Ebrahimi Loshab[۳], Zahra Sadat Sajjadi[۱]

۱. Department of Physics, Payame Noor Universiy, Po Box ۱۹۳۹٥-۳٦۹۷ Tehran, Iran

۲. Department of Physics, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran

۳. Department of Physics, National University of Skills (NUS), Tehran, Iran)

Abstract:

In this research, the BEBIG standard source has been simulated and calculated in the GEANT٤ Monte Carlo tools. Then, the geometry factor was calculated for the linear source (TG-٤۳U۱ approximation) and the cylindrical source (real geometry) and the graph of the geometry factor was drawn according to the angle at different distances from the source. The anisotropy function was calculated and its graph was drawn according to the angle at different distances

from the source. The results show that the value of $r^{2}G(r,\theta)$ is closer to unity for the middle angle near the source with cylindrical geometry. And the source dose distribution is asymmetrical at both ends of the source and symmetrical in the middle. Therefore, at far distances from the source, it is unobstructed to consider the source as a line. But near the source, its geometry shape is influential in the value of the geometry factor, and the linearity of the source is not a suitable approximation.

Key words: (BEBIG source, Two-D dose, geometry factor, radial dose function, anisotropy function, TG-43U1 protocol, GEANT4 Monte Carlo tools

۱ - مقدمه:

برای درمان تومورهای سرطانی متمرکز و کوچک کردن آنها از روش براکی‌تراپی با دوز بالا که یک تکنیک رو به رشد است، استفاده می‌شود [۱]. در پرتودرمانی براکی‌تراپی با آهنگ دوز بالا از چشمه‌های رادیوم ۲۲۶، سزیم ۱۳۷، کبالت ۶۰، ایریدیوم ۱۹۲ و طلای ۱۹۸ که تابش گاما دارند، استفاده می‌شود. در همه موارد براکیتراپی، منبع تابش داخل محفظه‌ای قرار داده شده، بدین صورت که مواد پرتوزا در داخل کپسول فلزی احاطه می‌شود. معمولا رایجترین چشمه پرتوزا در براکیتراپی با آهنگ دوز بالا، کبالت-۶۰ است؛ که در کپسول‌هایی از جنس فولاد زنگ‌نزن به شکل استوانهای محکم و درزبندی شده قرار می‌گیرد. در این پژوهش چشمه‌ی استاندارد BEBIG [۲] به کمک ابزار مونت کارلوی GEANT4 [۳] شبیه‌سازی و کمیت‌های دوزیمتری آن مطابق توصیه‌های انجمن فیزیک پزشکی آمریکا در پروتکل TG-43U1 [۴] محاسبه شده‌اند. در پروتکل TG-43U1 فاکتور هندسی به صورت خطی تخمین زده شده است. همانطور که می‌دانیم فاکتور هندسی به شکل چشمه وابسته است بنابراین ما با قرار دادن شکل واقعی چشمه، فاکتور هندسی را با مونت کارلو محاسبه کردیم و کمیت‌های دوزیمتری را در دو حالت مقایسه نمودیم. اخیرا جویا و همکارانش [۵] اعتبارسنجی داده‌های دوزیمتری چشمه‌ی فوق با تقریب خطی هندسه‌ی آن را با استفاده از کد مونت کارلو مبتنی بر GATE Geant4 انجام دادند. لوکاس، تابع دوز شعاعی و تابع ناهمسانگردی را برای این چشمه محاسبه کرده است [۶]. بهولا و همکارانش، ثابت آهنگ دوز، تابع دوز شعاعی و تابع ناهمسانگردی را بر پایه فاکتور هندسی خطی با چشمه‌ی نقطه‌ای محاسبه کردند[۷]. سلوان و همکاران، آهنگ توزیع دوز دوبعدی چشمه‌ی BEBIG Co60 را با کد مونت کارلو EGSnrcMP در آب و هوا محاسبه کردند [۸].

۲ - روش کار:

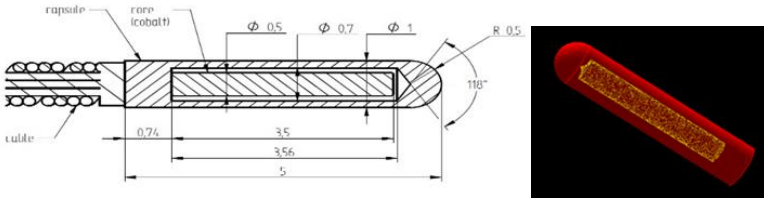
چشمه‌ی استاندارد براکی‌تراپی BEBIG به کمک ابزار مونت کارلوی GEANT4 شبیه سازی شد. کمیت‌های دوزیمتری شامل دوز دوبعدی، فاکتور هندسی، تابع دوز شعاعی و تابع ناهمسانگردی، محاسبه گردید. فاکتور هندسی به دو روش، یکی مطابق پروتکل TG-43U1 به صورت خطی و دیگری با در نظر گرفتن چشمه به صورت واقعی یعنی استوانه‌ای و به کمک مونت کارلو محاسبه شد، که در قسمت فاکتور هندسی به تفصیل توضیح داده شده است.

۱-۲-شبیه‌سازی طراحی چشمه‌ی **BEBIG**

هندسه‌ی چشمه‌ی استاندارد BEBIG شامل کپسول فولاد ضد زنگ، نیم‌کره‌ای به شعاع ۰/۵ mm و یک استوانه به ارتفاع ۴/۵ mm و شعاع ۰/۵ mm است که فاصله‌ی مرکز نیم‌کره تا مرکز استوانه ۲/۲۵ mm است. درون کپسول، حفره‌ای شامل

مخروط و استوانه است که فاصله‌ی مرکز مخروط تا مرکز استوانه ۱/۸۸ mm و ارتفاع مخروط ۰/۲ mm و شعاع مقطع آن mm ۰/۳۵ می‌باشد. چشمه‌ی BEBIG دارای یک هسته‌ی مرکزی استوانه‌ای شکل از جنس کبالت به ارتفاع ۳/۵ mm و شعاع خارجی ۰/۲۵ mm است.

جدول ۱: کسر جرمی عناصر تشکیل‌دهنده‌ی مواد استفاده شده در چشمه BEBIG



شکل (۱) نمایی از چشمه‌ی BEBIG شبیه‌سازی شده توسط ابزار ۴GEANT (شکل سمت راست) و هندسه‌ی چشمه‌ی استاندارد BEBIG(شکل سمت چپ)

۲-۲- محاسبه‌ی دوز دوبعدی

با توجه به اینکه راهکار قدیمی، چشمه‌های همسانگرد نقطه‌ای را در یک بعد در نظر گرفته بود. گزارش ۱TG-۴۳U توسط انجمن فیزیک پزشکی آمریکا چشمه‌ها را استوانه‌ای و متقارن در نظر گرفته است و تقارن استوانه‌ای وجود دارد بنابراین توزیع دوز، دو بعدی است و می‌توان آن را در سیستم مختصات قطبی توصیف کرد. با استفاده از این دستگاه مختصات، برای محاسبه‌ی دوز دوبعدی چشمه‌های براکی تراپی خطی گسیل کننده‌ی فوتون، از معادله‌ی (۱) استفاده می‌شود:

$$\dot{D}(r,\theta) = S_k \Lambda \frac{G_L(r,\theta)}{G_L(r.,\theta.)} g_L(r) F(r,\theta) \qquad (۱)$$

در این معادله، S_k قدرت کرمای هوا، Λ ثابت آهنگ دوز، $G_L(r,\theta)$ فاکتور هندسی، $g_L(r)$ تابع دوز شعاعی و $F(r,\theta)$ تابع ناهمسانگردی هستند. $(r.,\theta.)$ نقطه‌ی مرجع $r. = ۱cm, \theta. = \frac{\pi}{۲}$ انتخاب شده است. در ابزار مونت کارلوی ۴GEANT برای محاسبه‌ی دوز، از مش‌بندی در مختصات قطبی کروی، θ با تقسیمات یک درجه‌ای و r با تقسیمات نیم میلیمتری استفاده نمودیم. فیزیک مورد استفاده شده در قسمت واپاشی هسته‌ای کبالت از G۴RadioactiveDecay استفاده شده و پس از واپاشی ذرات، فرایند الکترومغناطیسی بر اساس مدل Penelope است. محدوده‌ی قطع برد ۰.۰۱ میلیمتر برای الکترون، پوزیترون و گاما تعریف شده است. در مدل BEBIG توزیع دوز در مرکز چشمه متقارن نیست؛ بنابراین محدوده‌ی θ از صفر تا ۱۸۰ است. برنامه برای ۲×۱۰^{۶} ذره اجرا و آهنگ دوز و خطای آن محاسبه شد.

۲-۳- محاسبه‌ی فاکتور هندسی

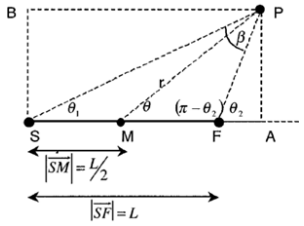
فاکتور هندسی، تغییر نسبی دوز را فقط به دلیل توزیع فضایی ماده‌ی پرتوزا در چشمه‌ی بدون غلاف، با نادیده گرفتن جذب و پراکندگی فوتون در ساختار چشمه، محاسبه می‌کند. فاکتور هندسی، $G_L(r,\theta)$، بر حسب $cm^{-۲}$ می‌باشد که بیانگر کاهش شار فوتونها با افزایش فاصله از چشمه بوده و وابستگی آن به توزیع فضایی مادهی پرتوزا را نشان میدهد. فاکتور هندسی به صورت انتگرال رابطه‌ی (۲) روی حجم چشمه تعریف میشود:

$$G(\vec{r}) = \frac{\int_{V_S} \frac{\rho(\vec{r})d(\acute{v})}{|\vec{r}-\vec{r}|^2}}{\int_{V_S} \rho(\vec{r})d(\acute{v})} \qquad (۲)$$

فاکتور هندسی برای چشمه‌های نقطه‌ای به صورت $G(\vec{r}) = r^{-2}$ تبدیل می‌شود؛ و برای چشمه‌ی خطی، به دلیل وجود تقارن سمتی، مستقل از زاویه ϕ است و به صورت $G(\vec{r}) = G(r,\theta)$ مطابق رابطه‌ی (۳) ساده می‌شود. توزیع سه بعدی $\rho(\overrightarrow{r'})$ در تعیین $G(\overrightarrow{r'})$ موثر است ولی این مقدار برای بسیاری از چشمه‌ها دقیقا مشخص نیست؛ در گزارش ۱TG-۴۳U نیز از تقریب چشمه‌های خطی استفاده شده است [۹,۱۰].

$$G(\vec{r}) = G_L(r,\theta) \approx \frac{\beta}{Lrsinsin\,(\theta)} \qquad (۳)$$

با توجه به شکل (۲) در این رابطه L طول فعال چشمه برحسب سانتی‌متر و $\beta = \theta_2 - \theta_1$ زاویه‌ی متناظر با نقطه‌ی مورد نظر و دو انتهای طول فعال L است.



شکل (۲) هندسه‌ی چشمه‌ی خطی برای محاسبه‌ی فاکتور هندسی در نقطه‌ی P [۱۰].

در نهایت معادله‌ی تقریبی فاکتور هندسی برای یک چشمه‌ی خطی به صورت رابطه‌ی (۴) است:

$$G_L(r,\theta) = \frac{1}{Lrsinsin\,(\theta)} \left(\frac{Lsinsin\left[\left(\frac{rsinsin\,\theta}{rcoscos\,\theta - \frac{L}{2}}\right)\right]}{\sqrt{(rsinsin\,\theta)^2 + \left(rcoscos\,\theta + \frac{L}{2}\right)^2}} \right) \qquad (\theta \neq 0, \pi) \qquad (۴)$$

فاکتور هندسی برای چشمه‌ی استوانه‌ای (انتگرال رابطه‌ی ۲) به روش ریاضی قابل حل نیست، بنابراین مقدار آن از روش مونت کارلو محاسبه شد. در این قسمت به جای این که کپسول چشمه را به صورت خطی تقریب بزنیم و به روش تحلیلی تقریبی حل کنیم؛ هندسه‌ی چشمه را به صورت واقعی در نظر گرفتیم و به روش مونت کارلو انتگرال آن را محاسبه نمودیم.

۴-۲- تابع دوز شعاعی

حال با داشتن آهنگ دوز چشمه و فاکتور هندسی، تابع دوز شعاعی که بدون بعد است، را از رابطه‌ی (۵) محاسبه می‌کنیم.

$$g_x(r) = \frac{\dot{D}(r,\theta.)G_x(r.,\theta.)}{\dot{D}(r.,\theta.)G_x(r,\theta.)} \qquad (۵)$$

تابع دوز شعاعی فقط برای محور عرضی $(\theta_{\cdot} = \frac{\pi}{۲})$ به کار می‌رود و به مکان نقطه‌ی محاسبه در صفحه‌ی عرضی بستگی دارد. مقدار $r_{\cdot}$ در نقطه‌ی $P(r_{\cdot}, \theta_{\cdot})$ (نقطه‌ی مرجع) برابر یک سانتی‌متر است. زیرنویس x که در نسخه‌ی بروزرسانی TG-۴۳ اضافه شده است، اشاره به نوع چشمه از نظر هندسی دارد به گونه‌ای که P برای چشمه‌های نقطه‌ای و L برای چشمه‌های خطی به کار می‌رود.

۵-۲- تابع ناهمسانگردی

با داشتن آهنگ دوز چشمه و فاکتور هندسی، تابع ناهمسانگردی از رابطه‌ی (۶) محاسبه می‌شود:

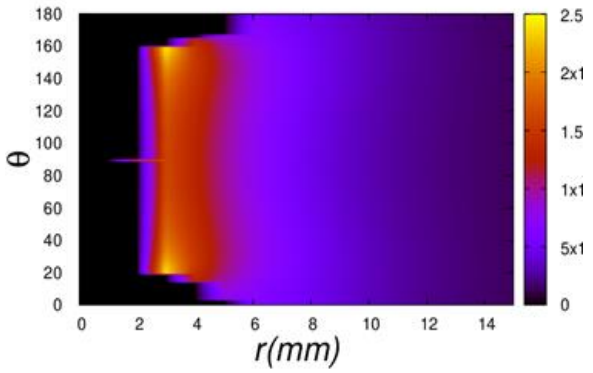
$$F(r,\theta) = \frac{\dot{D}(r,\theta)G_L(r,\theta_{\cdot})}{\dot{D}(r,\theta_{\cdot})G_L(r,\theta)} \qquad (٦)$$

این تابع دوبعدی تغییرات آهنگ دوز در اطراف چشمه در فواصل و زوایای مختلف (به دلیل جذب فوتون توسط غلاف) را نشان می‌دهد. مقدار $F(r,\theta)$ در صفحه‌ی عرضی $(\theta = \frac{\pi}{۲})$ برابر یک است البته این مقدار با تغییر زاویه قطبی به سمت صفر یا ۱۸۰ درجه به دلیل تضعیف فوتون توسط غلاف و هسته‌ی چشمه، کاهش می‌یابد. برای یک زاویه‌ی مشخص، مقدار $F(r,\theta)$ با افزایش فاصله، به دلیل افزایش نسبت تابش پراکنده به تابش اولیه، افزایش می‌یابد.

۳ - نتایج:

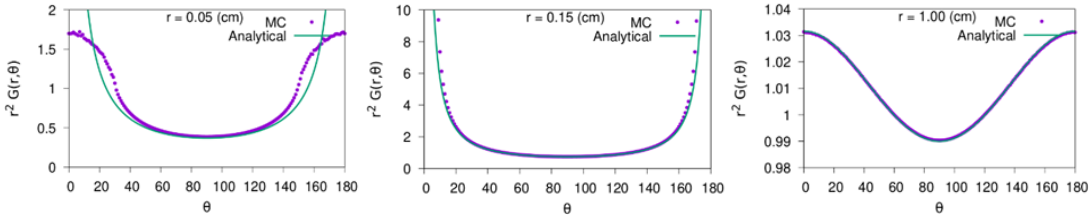
برای مقایسه‌ی کمیت‌های دوزیمتری چشمه‌ی شبیه‌سازی شده پس از محاسبه‌ی دوز دوبعدی، کمیت‌های دوزیمتری چشمه در دو حالت خطی و استوانه‌ای محاسبه و نمودارهای آن رسم و مقایسه شد.

نتایج دوز دوبعدی تا فاصله ۱.۵ سانتیمتری چشمه‌ی BEBIG، مطابق شکل ۳ در نرم‌افزار GNUPLOT رسم شده است. همان طور که دیده میشود؛ مقدار دوز در نزدیکی چشمه خیلی زیاد است و با دور شدن از چشمه مقدار آن کاهش یافته است. همچنین در زوایای نزدیک صفر و صد و هشتاد درجه ناهمسانگردی توزیع دوز کاملا مشهود است.



شکل (۳) نمودار دوز دوبعدی تا فاصله ۱.۵ سانتی متری چشمه در زوایای صفر تا ۱۸۰درجه

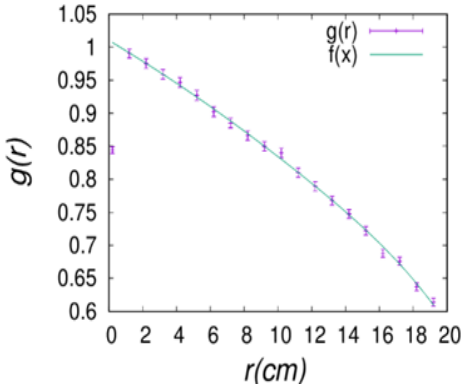
نمودارهای $r^{۲}G(r,\theta)$ بر حسب زاویه برای فواصل مختلف در دو حالت چشمه‌ی خطی (Analytical) و استوانه‌ای (MC) در فواصل $r = ۰.۰۵cm, ۰.۱۵cm, ۱cm$ از چشمه‌ی BEBIG در شکل (۴) رسم و مقایسه شده‌اند.



شکل (۴) نمودار $r^2G(r,\theta)$ بر حسب زاویه در سه شعاع مختلف از چشمه BEBIG

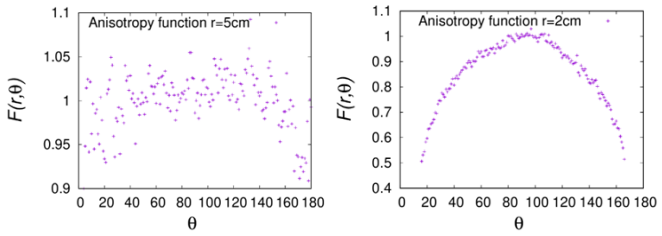
همانطور در نمودارها مشاهده می‌شود در فاصله‌ی بیش از یک میلیمتری چشمه برای حالت استوانه‌ای مقدار $r^2G(r,\theta)$ برای زاویای ۲۰ درجه تا ۵۰ درجه و زوایای ۱۲۰ درجه تا ۱۶۰ درجه به عدد یک نزدیکتر شده است. مقدار $r^2G(r,\theta)$ برای زاویه‌ی ۹۰ درجه در فواصل دور از چشمه برابر یک است؛ اما در نزدیک چشمه این مقدار خیلی کمتر از یک و در ۵ میلیمتری چشمه تقریبا ۰/۵ است. همچنین نمودارها در فواصل دور از چشمه، برای دو حالت خطی و استوانه‌ای کاملا منطبق هستند و تقریب خطی در نظرگرفتن چشمه بلامانع است. در نزدیکی چشمه شکل هندسی آن در مقدار فاکتور هندسی کاملا مشهود بوده و خطی بودن چشمه تقریب مناسبی نیست.

نمودار تابع دوز شعاعی (g(r)) و خطای آن (f(x)) برای چشمه‌ی BEBIG در شکل ۵ رسم شده است. همانطور که انتظار می‌رود با دور شدن از چشمه به علت کم شدن دوز دوبعدی مقدار، $g_L(r)$ نیز کاهش یافته است.



شکل (۵) تابع دوز شعاعی و خطای آن بر حسب فاصله از چشمه‌ی BEBIG

نمودار تابع ناهمسانگردی بر حسب زاویه به کمک نرم افزارGNUPLOT برای, فواصل ۲ سانتی‌متری و ۵ سانتی‌متری از چشمه در شکل ۶ رسم شده است. با داشتن خطای دوز و خطای تابع هندسی مقدار خطای تابع ناهمسانگردی ۴ درصد محاسبه شد. همانطور که انتظار می‌رود به علت خطی بودن چشمه، ناهمسانگردی در زوایای نزدیک به صفر و ۱۸۰ خیلی کمتر از یک، اما در زوایای میانی نزدیک یک است. ناهمسانگردی در زاویه ۹۰ برابر یک است. نتیجه این که توزیع دوز چشمه در دو انتهایش نامتقارن و در قسمت میانی متقارن است.



شکل (۶) نمودار تابع ناهمسانگردی بر حسب زاویه در فاصله ۵cm (شکل سمت چپ) و ۲cm (شکل سمت راست) از چشمه‌ی BEBIG

۴ - بحث و نتیجه گیری:

بحث با توجه به نتایج حاصل از محاسبات فاکتور هندسی و مقایسه‌ی نمودارهای $r^2G(r,\theta)$ برای چشمه‌ی BEBIG در دو حالت شکل هندسی خطی و استوانه‌ای مشاهده می‌شود که مقدار $r^2G(r,\theta)$ برای زاویای میانی در نزدیک چشمه در حالتی که هندسه‌ی آن را استوانه‌ای محاسبه کردیم به عدد یک نزدیک‌تر است. بنابراین در فواصل دور از چشمه، خطی در نظرگرفتن چشمه بلامانع است. اما در نزدیکی چشمه شکل هندسی آن در مقدار فاکتور هندسی تأثیرگذار بوده و خطی بودن چشمه تقریب مناسبی نیست. نمودار تابع دوز شعاعی بر حسب فاصله نشان می‌دهد با دور شدن از چشمه مقدار تابع دوز کاهش می‌یابد. نمودار تابع ناهمسانگردی بر حسب زاویه برای فاصله‌های مشخص از چشمه، نشان می‌دهد ناهمسانگردی در زوایای نزدیک به صفر و ۱۸۰ خیلی کمتر از یک، اما در زوایای میانی نزدیک به یک و در زاویه ۹۰ برابر یک است. نتیجه می‌گیریم توزیع دوز چشمه در دو انتهای چشمه نامتقارن و در قسمت میانی متقارن است.

۵ - مراجع:

[۱] Elboukhari, S., Yamni, K., Ouabi, H., Bouassa, T., & Mlouk, L. A. (۲۰۲۲). Comparative Dosimetric Study between ٦٠Co and ١٩٢Ir BEBIG High Dose Rate Sources, Used in Brachytherapy, Using Monte Carlo N-Particle Extended. In Dosimetry. IntechOpen.

[۲] Granero, D., Perez-Calatayud, J., & Ballester, F. (۲۰۰۷). Dosimetric study of a new Co-٦٠ source used in brachytherapy. Medical physics, ٣٤(٩), ٣٤٨٥-٣٤٨٨.

[۳] Geant٤ Collaboration. (۲۰۱٦, December). Geant٤ user's guide for application developers. Visualization.

[٤] Rivard, M. J., Coursey, B. M., DeWerd, L. A., Hanson, W. F., Saiful Huq, M., Ibbott, G. S., ... & Williamson, J. F. (۲۰۰٤). Update of AAPM Task Group No. ٤٣ Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Medical physics, ٣١(٣), ٦٣٣-٦٧٤.

[٥] Joya, M., Nedaie, H. A., Geraily, G., Ghorbani, M., Sheikhzadeh, P., & Arani, M. N. (۲۰۲۲). BEBIG ٦٠Co HDR brachytherapy source dosimetric parameters validation using GATE Geant٤-based simulation code. Heliyon, ٨(٣).

[٦] Lukasz, K. (۲۰۱٦). Comparison of the physical properties of Co-٦٠ and Ir-١٩٢ sources–Return of cobalt. Physica Medica, ٣٢, ٢٨٤.

[۷] Selvam, T. P., & Bhola, S. (۲۰۱۰). EGSnrc-based dosimetric study of the BEBIG HDR brachytherapy sources. Medical physics, ۳۷(۳), ۱۳۶۵-۱۳۷۰.

[۸] Bhola, S., Selvam, T. P., Sridhar, S., & Vishwakarma, R. S. (۲۰۱۲). An analytic approach to the dosimetry of a new BEBIG ۶۰Co high-dose-rate brachytherapy source. Journal of Medical Physics, ۳۷(۳), ۱۲۹-۱۳۷.

[۹] Baltas, D., Sakelliou, L., & Zamboglou, N. (۲۰۰۶). The physics of modern brachytherapy for oncology. CRC Press.

[۱۰] King, R. P., Anderson, R. S., & Mills, M. D. (۲۰۰۱). Geometry function of a linear brachytherapy source. Journal of Applied Clinical Medical Physics, ۲(۲), ۶۹-۷۲.

نانوذرات فریت منگنز به عنوان نسل جدیدی از حساس‌کننده‌های پرتو در درمان هدفمند سلول های سرطانی (کد مقاله : ۱۰۷۸)

افشار، سودابه - میدانچی، علیرضا*

گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده:

در این پژوهش، نانوذرات فریت منگنز به روش هیدروترمال تک‌مرحله‌ای سنتز شدند. ویژگی‌های ساختاری آن‌ها بوسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی و طیف پراش اشعه ایکس بررسی شد. نتایج آنالیزها نشان دادند که سنتز نانو ذرات به شکل کریستال مکعبی و در اندازههای حدود nm ۳۰ به طور موفقیتآمیزی انجام شده است. تأثیر هم زمان نانوذرات و پرتودرمانی تحت تابش اشعه ایکس با دز ۲گری بر سلول‌های سرطانی MCF-۷ با استفاده از سنجش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های تحقیق نشان می‌دهند که نانوذرات فریت منگنز در غلظت $\mu g/mL$ ۱۰ ، نه تنها حداقل سمیت سلولی را از خود نشان میدهند بلکه افزایش تخریب سلولی را در پرتودرمانی دارند. بنابراین نتایج این نانوذرات پتانسیل قابل توجهی در درمان سلولهای سرطانی به عنوان حساسکننده پرتو دارند. خصوصیت مغناطیسی این نانوذرات موجب سهولت جابجایی آنها توسط یک میدان مغناطیسی و مکان یابی دقیقشان میشود. بنابراین مزایای قابل توجهی برای کاربردهای درمان هدفمند ارائه میدهند.

کلمات کلیدی: فریت منگنز، حساسکننده پرتو ،درمان هدفمند سرطان، نانوپزشکی

Manganese ferrite nanoparticles as A New Generation of Radiosensitizers in Targeted Therapy of Cancer Cells

Afshar, Soudabeh- Meidanchi, Alireza *

Department of Physics, Payame Noor University, Tehran, Iran

Abstract:

In this study, manganese ferrite nanoparticles were synthesized via a one-step hydrothermal method. The structural characteristics, size and shape of the nanoparticles were investigated by scanning electron microscopy (SEM) and X-ray diffraction (XRD). The simultaneous effect of nanoparticles and radiotherapy on MCF-۷ cancer cells was evaluated using the MTT assay. The research findings show that manganese ferrite nanoparticles at a concentration of ۱۰ µg/mL not only exhibit minimal cytotoxicity but also increase cell damage in radiotherapy. Therefore, manganese ferrite nanoparticles have significant potential in the treatment of cancer cells as radiosensitizers. The magnetic property of these nanoparticles facilitates their movement by an external magnetic field and their precise localization. Therefore, they offer significant advantages for targeted therapy applications.

Key words: Manganese Ferrite, Radiosensitizer, Targeted Cancer Therapy, Nanomedicine

۱ - مقدمه:

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان محسوب میشود [۱] و علارغم پیشرفتهای قابل توجه در کشف علائم، جلوگیری از پیشرفت و درمان آن و همچنین افزایش شیوع آن باعث شده است که مدیریت بالینی آن جزء چالشهای بزرگ قرن حاضر محسوب شود. برای درمان سرطان از روشهای متفاوت از قبیل پرتودرمانی، جراحی، شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی و هورمون‌درمانی استفاده میشود. پرتودرمانی جزء مهمترین درمانها میباشد که تقریباً ٪۵۰ از بیماران سرطانی در طول دوره بیماری خود از آن بهره می‌برند [۲-۴]. هدف اصلی استفاده از پرتودرمانی نابودکردن توانایی تکثیر سلول‌های سرطانی است که برای کاهش اندازه تومور قبل از جراحی یا از بین بردن سلول‌های سرطانی باقی‌مانده بعد از جراحی استفاده می‌شود. روش پرتودرمانی میتواند یک درمان مستقل باشد و یا اینکه به‌عنوان بخشی از یک رویکرد ترکیبی با سایر روش‌های درمانی مانند شیمی‌درمانی و ایمنی‌درمانی استفاده شود [۵]. با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در تکنیک‌های درمانی مانند پرتودرمانی با شدت مدوله شده[۲۷] و پرتودرمانی پروتونی در برخی موارد، مشکل آسیب به بافت‌های سالم مجاور و مقاومت تابشی در تومورها، به‌ویژه در شرایط هیپوکسیک، همچنان یکی از چالش‌های عمده در درمان سرطان باقی مانده است. به‌منظور رفع این مشکلات، در سال‌های اخیر توجه ویژه‌ای به استفاده از نانوذرات به‌عنوان تقویت‌کننده‌های تابشی معطوف شده است. نانوذرات به دلیل ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد خود، می‌توانند به‌طور مؤثری اثربخشی پرتودرمانی را افزایش دهند ودرعین حال باعث کاهش عوارض جانبی آن شوند [۶]. این نانوذرات با عدد اتمی بالا هنگامی که در داخل تومورها قرار میگیرند و با تابش ایکس مواجه می‌شوند، الکترون‌های اوژه تولید کرده یا پدیده فوتوالکتریک اتفاق میافتد که هر دو منجر به تخریب سلول‌های سرطانی می‌شوند [۷]. به عنوان مثال نانو ذرات طلا و آهن در درمان سرطان به عنوان حساس کننده تابش شناخته شده اند زیرا اثر پرتودرمانی را به میزان زیاد افزایش دادهاند [۸-۹] . همچنین نانو ذرات منگنز نیز به دلیل خواص مغناطیسی برجسته، پایداری شیمیایی عالی و زیست سازگاری بالای خود، توجه زیادی را جلب کرده‌اند و در درمان سرطان نیز مطرح شده‌اند. نانوذرات MnO_2 به عنوان یک ابزار درمانی با دو عملکرد مختلف (تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش دفاع سلولی) می‌توانند به‌طور همزمان سلول‌های سرطانی را هدف قرار دهند و اثرات درمانی بیشتری نسبت به درمان‌های شیمیایی ساده ایجاد نمایند. MnO_2 به عنوان یک منبع برای تحویل یون‌های منگنز (Mn^{2+}) به داخل سلول‌های سرطانی عمل می‌کند. یون‌های Mn^{2+} با پراکسید هیدروژن واکنش داده و رادیکال‌های آزاد تولید شده که منجر به تخریب سلول‌های سرطانی میگردد [۱۰] .

نانوذرات فریت منگنز به دلیل ساختار اسپینلی ویژه‌ای که از یون‌های Mn^{2+}و Fe^{3+}تشکیل شده است، خواص مغناطیسی منحصر به فردی را بهنمایش می‌گذارد که آن را برای کاربردهای بیومدیکال، به ویژه در مغناطیسی اشباع بالا و کنترل مغناطیسی را می‌دهد، ویژگی‌هایی که آن‌ها را به ابزاری کارآمد برای هدایت و کنترل نانوذرات از طریق میدان مغناطیسی در درمان‌های هدفمند و تقویت تابش درمانی تبدیل می‌کند. علاوه بر این، خواص بیولوژیکی مطلوب این نانوذرات باعث جلب توجه فزاینده‌ای در تحقیقات بالینی و درمان سرطان شده است [۱۱] .

---

[۱] IMRT [۲۷]

در این مطالعه، نانوذرات فریت منگنز به روش هیدروترمال سنتز شد و خواص فیزیک وشیمیایی آن‌ها از جمله مورفولوژی و فاز بلوری با استفاده از تکنیک‌های مختلف مانند میکروسکوپ الکترونی روبشی[۲۸] ، پراش اشعه ایکس[۲۹] ارزیابی گردید، سپس اثربخشی این نانوذرات بر روی سلول‌های سرطانی در غلظت‌های مختلف بررسی شد .هدف اصلی این مطالعه ارزیابی اثرات این ترکیب‌ها بر روی میزان بقاء سلول‌های سرطانی، سمیت سلولی و حساس‌سازی تابش در حضور غلظتهای مختلف نانوذرات فریت منگنز میباشد.

۲ - بخش تجربی :

۲-۱- سنتز

در مرحله اول، سنتز نانوذرات فریت منگنز با استفاده از آب دیونیزه و نیترات آهن و نیترات منگنز در یک واکنش هیدروترمال تک مرحله‌ای انجام شد. برای حل شدن نیترات آهن و نیترات منگنز در آب، مخلوط حاصل با استفاده از همزن مغناطیسی همزده شد. در حین همزدن، محلول هیدروکسید سدیم قطره‌قطره به محلول یون فلزی افزوده تا pH به ۱۱.۵ رسید. واکنش در دمای ثابت ۷۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ ساعت انجام شد. پس از پایان واکنش، محلول حاصل به اتوکلاو منتقل و به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۲۰۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. پس از آن، نمونه در دمای اتاق سرد گردید. سپس محصول تحت سانتریفیوژ و شستشو با آب دیونیزه قرار گرفت و این فرآیند چندین بار تکرار تا ناخالصی‌های باقی‌مانده حذف گردیدند. در نهایت، نمونه به مدت ۱۶ ساعت در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک و آسیاب شد.

۲-۲- شناسایی ویژگی‌های مواد

ریخت شناسی نانوذرات فریت منگنز ، شامل شکل و اندازه ذرات، با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی، شناسایی فازی، اندازه بلور و تجزیه و تحلیل کرنش با استفاده از پراش اشعه ایکس (XRD-RIGAKU-MULTI ۴)،با ولتاژ ۴۰ کیلوولت و جریان ۴۰ میلی‌آمپر انجام شد.

۲-۳- کشت سلولی و انکوباسیون در حضور نانوذرات فریت منگنز

برای کشت سلولی، سلول‌های MCF-۷ در محیط کشت DMEM که با ۱٪ پنی‌سیلین-استرپتومایسین و ده درصد FBS غنی‌شده بود، کشت داده شدند و در محیطی با ۵ درصد CO_2 در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردیدند. تقریباً 10^4 سلول در هر چاهک از دو صفحه ۹۶ چاهکی با ۱۸۰ میکرولیتر محیط کشت، در هر چاهک قرار گرفت. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، ۲۰ میکرولیتر محیط حاوی نانوذرات فریت منگنز به چاهک‌ها اضافه شد. در دو صفحه ۹۶ چاهکی، در هر صفحه۳۲ چاهک در چهار غلظت مختلف ۰.۱، ۱، ۱۰، و ۱۰۰ µg/mL پر شد، یعنی به هر غلظت ، چهار چاهک در هر صفحه اختصاص یافت. همچنین، ۱۶ چاهک در هر صفحه به عنوان شاهد در نظر گرفته و صفحات در محیط ۵ درصد CO_2 در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند.

---

[۲۸] FESEM

[۲۹] XRD

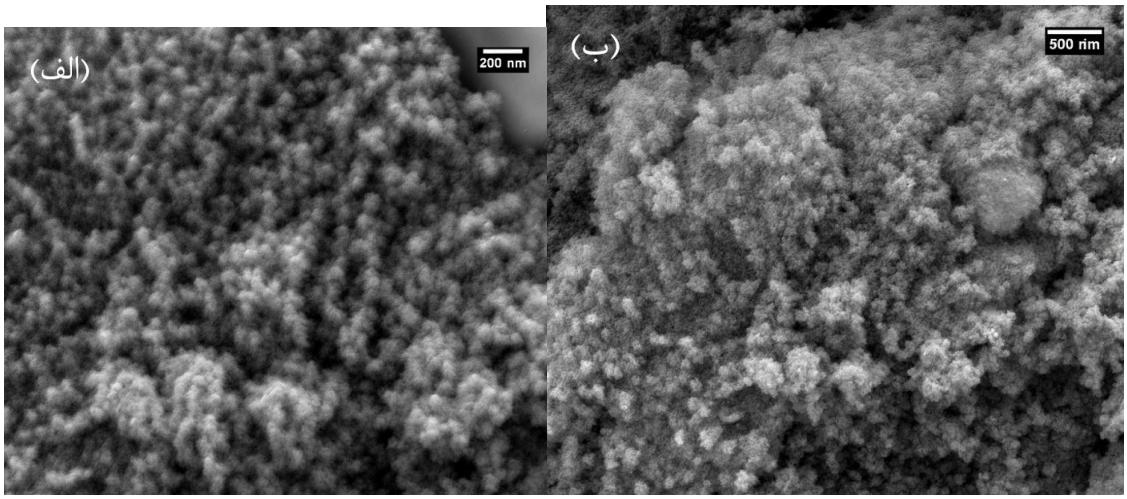
۲-۴- پرتودرمانی

برای پرتودرمانی از سیستم شتاب‌دهنده خطی پرتودرمانی (بیمارستان فیروزگر، تهران، ایران) استفاده گردید. به یکی از صفحات ۹۶ چاهکی اشعه ایکس با دوزهای ۲ گری تابیده و صفحه دیگر به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، محیط کشت از چاهک‌ها حذف و ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT به هر چاهک اضافه و صفحات به مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند.

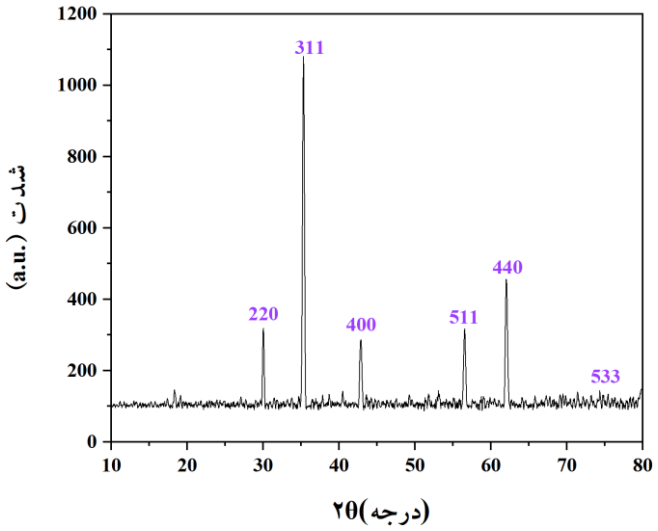
۳ - نتایج و بحث

۳-۱- مطالعه ریخت شناسی

مطالعه ریخت شناسی نانوذرات فریت منگنز با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی انجام شد، که در شکل(۱) نشان داده شده است. نتایج به دست آمده از این ابزار، مطالعات میکروسکوپی با وضوح و بزرگ‌نمایی بالا از نانوذرات را فراهم میکنند. شکل (۱)(الف، ب) تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی در بزرگ‌نمایی‌های مختلف، نانوذرات فریت منگنز را نمایش می‌دهند که از این تصاویر میتوان نتیجه گرفت که اندازه ذرات حدود ۳۰ نانومتر است.



شکل(۱). تصاویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (الف و ب) در بزرگ‌نمایی‌های مختلف



شکل (۲). الگوی پراش اشعه ایکس نانوذرات فریت منگنز تهیه‌شده ازواکنش هیدروترمال یک‌مرحله‌ای.

۳-۲- طیف‌پراش پرتوایکس

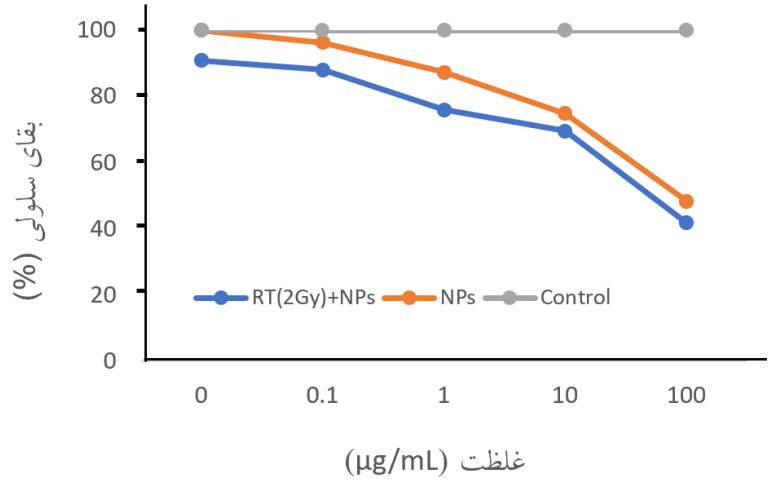
طیف پراش پرتو ایکس نانوذرات فریت منگنز، که در شکل ۲ نشان داده شده است، قله‌های پراش متمایزی را نشان می‌دهد که مطابق باسطوح کریستالی (۲۲۰)، (۳۱۱)،(۴۰۰)،(۵۱۱)،(۴۴۰) و(۵۳۳) میباشند، وزاویه های آنها به ترتیب ۲۹,۹۶،°۳۵,۳۱، ° ۵٦,۷۸، °۶۲.۳۵°٤۳,۰۱ و °۷۳.۷۳ است [۳۳، ۳۴]. الگوی پراش مشاهده شده نشان می‌دهد که نمونه مورد نظر ساختار اسپینلی را اتخاذ کرده است، که تشکیل فاز فریت منگنز را همان‌طور که از مواد اولیه انتخابی انتظار می‌رفت، تایید می‌کند. همچنین هیچ فاز ثانویه‌ای شناسایی نشده است. تمام قله‌های پراش، چه با شدت بالا و چه با شدت پایین، به‌خوبی با کد ۹۶-۰۶۱۹-۲۳۰ مطابقت دارند که به ساختار اسپینل مکعبی خالص نانوذرات فریت منگنز مربوط است و به گروه فضایی Fd-۳m تعلق دارد. علاوه بر این، اندازه دانه کریستالی متوسط آن با استفاده از معادله دِبای- شِرر تقریباً ۳۴.۹۱ نانومتر محاسبه شد(معادله۱). اندازه ذرات محاسبه شده از این فرمول با ابعاد مشاهده شده در تصاویر SEM تطابق دارد.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta cos\theta} \qquad (۱)$$

در این معادله، D اندازه دانه کریستالی، K ثابت شرر (که مقدار معمول آن ۰.۹ است)، λ طول موج تابش اشعه ایکس (۰.۱۵۴ نانومتر)، β پهنای پیک ماکزیمم درنصف ارتفاع وθ زاویه پراش رانشان می‌دهد.

۳-۳- کاربردهای بیولوژیکی

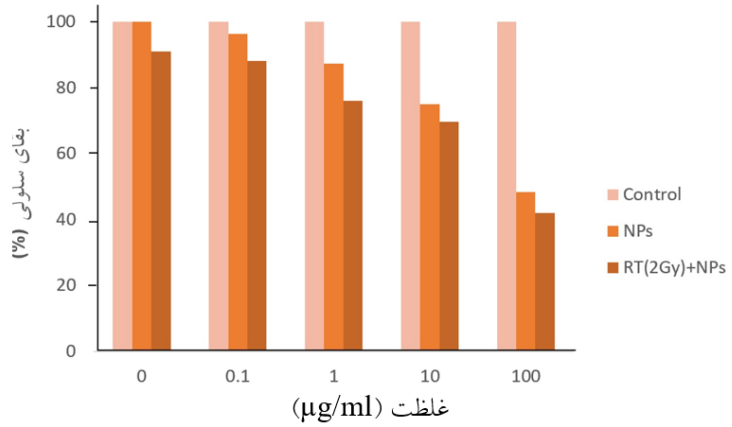
در این مطالعه، سلول‌های سرطانی MCF-۷ با نانوذرات فریت منگنز در غلظت‌های مختلف µg/mL(۰.۱، ۱، ۱۰، و ۱۰۰) بعد از ۴ ساعت انکوباسیون قرارگرفتند که درصدهای بقای سلولی برای نانوذرات فریت منگنز، ۹۶.۳۴٪، ۷٤,۹٤٪، ۸۷,۳۱٪، و۴۸.۴۱٪ اندازه گیری شد. شکل (۳) نتایج تست MTT را نشان میدهد که تاثیر سمی بودن سلولی در غلظتهای مختلف نانوذرات فریت منگنز بررسی شده است. این نتایج نشان میدهند که



شکل (۳). نمودار سمیت سلولی نانوذره $MnFe_2O_4$ در غلظتهای مختلف

برای غلظتهای مختلف نانوفریت منگنز، غلظت µg/mL ۱۰۰ سمیت سلولی زیادی دارد اما در غلظتهای µg/mL ۱، ۰.۱ و ۱۰ سمیت سلولی قابل توجهی وجود ندارد.

شکل (۴) بقاء سلولهای سرطانیMCF-۷ است که در سه حالت بدون اضافه کردن نانوذره (کنترل)، فقط تحت تاثیر نانو ذره فریت منگنز وتحت تاثیر پرتودرمانی با دوز ۲ گری برروی سلولهایی که نانو ذره به آنها تزریق شده، نشان میدهد. میزان زنده ماندن سلولهای MCF-۷ در حالت نهایی یعنی تاثیر نانوذره همراه با پرتودرمانی بر روی این سلولها به‌ترتیب ٪88.11، ٪76.01، ٪۶۹.۶۹ و٪ ۴۱.۹۳ میباشد. بنابراین، براساس یافته‌ها، وجود نانوذرات فریت منگنز میتواند باعث افزایش کارایی پرتودرمانی شود اما باید غلظت بهینه این نانوذرات تعیین شود. بر اساس مقایسه انجام شده بین این دو نتیجه مشخص میگردد که غلظت µg/mL ۱۰۰ بدلیل بالا بودن سمیت سلولی زیاد از لیست بررسی حذف میگردد و از بین مابقی غلظتهای باقیمانده غلظت µg/mL ۱۰ که تحت تاثیر پرتودرمانی با دوز ۲ گری قرار گرفته است بیشترین میزان تاثیر در تخریب سلولهای سرطانی باسمیت سلولی کم دارد. این افزایش بازدهی تحت تاثیر پرتودرمانی در حضورنانوذرات میتواند مرتبط با الکترونهای اوژه واثر فوتوالکتریک ایجاد شده توسط نانوذره فریت منگنز باشد.



شکل (۴). نمودار بقاء سلولیMCF-۷ تحت پرتو درمانی با دوز ۲ گری درحضور و در عدم حضور نانو ذره فریت منگنز

۴ - نتیجه گیری:

در این پروژه، نانوذرات فریت منگنز با استفاده از یک روش هیدروترمال تک‌مرحله‌ای سنتز شدند. برای مطالعه ریخت شناسی، از میکروسکوپ الکترونی روبشی استفاده شد. نتایج پراش اشعه ایکس تأیید کرد که نانوذرات فریت منگنز با اندازه میانگین ۳۰ نانومتر، با همان فرمول $MnFe_2O_4$ ، تشکیل شده‌اند و شکل فریت سنتز شده بصورت کریستال مکعبی میباشد. علاوه بر این، از نانوذرات فریت منگنز به عنوان حساس کننده پرتویی بر روی سلولهای سرطانی MCF-۷ استفاده شد که تحت تابش اشعه ایکس با دز ۲گری قرار گرفت. یافتههای ما نشان دادند: (۱) نانوذرات فریت منگنز با اندازه کوچک حدود ۳۰ نانومتر ساخته شده اند.

(۲) بررسی پراش اشعه ایکس تشکیل مکعب نانوذره فریت منگنز با ساختار اسپینل را تایید کرد و اندازه کریستال نمونه با پراش اشعه ایکس، ۳۴ نانومتر محاسبه شد که با نتایج میکروسکپ الکترونی روبشی مطابقت

دارد. (۳) سمیت سلولی بالا، فقط در غلظت ۱۰۰ µg/ml گزارش شده است. (۴) بهترین گزینه برای پرتودرمانی در حضور نانو ذره فریت منگنز ،غلظت ۱۰ µg/ml میباشد که با وجود سمیت سلولی کم درحضور پرتو درمانی بیشترین بازدهی را دارا میباشد.

۵- مراجع:

[۱] Meidanchi, A., *Mg $_{(1-x)}$ $Cu_xFe_2O_4$ superparamagnetic nanoparticles as nano-radiosensitizer agents in radiotherapy of MCF-7 human breast cancer cells.* Nanotechnology, ۲۰۲۰. ۳۱(۳۲): p. ۳۲۵۷۰۶.

[۲] Hainfeld, J.F., D.N. Slatkin, and H.M. Smilowitz, The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. Physics in Medicine & Biology, ۲۰۰٤. ٤۹(۱۸): p. N۳۰۹.

[۳] Verry, C., et al., *Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial).* Radiotherapy and Oncology, ۲۰۲۱. ۱٦۰: p. ۱٥۹-۱٦٥.

[٤] Anselmo, A.C. and S. Mitragotri, *Nanoparticles in the clinic: An update.* Bioengineering & translational medicine, ۲۰۱۹. ٤(۳): p. e۱۰۱٤۳.

[٥] Lu, K., et al., *Low-dose X-ray radiotherapy–radiodynamic therapy via nanoscale metal–organic frameworks enhances checkpoint blockade immunotherapy.* Nature biomedical engineering, ۲۰۱۸. ۲(۸): p. ٦۰۰-٦۱۰.

[٦] Neufeld, M.J., et al., *High-Z Metal–Organic Frameworks for X-ray Radiation-Based Cancer Theranostics.* Chemistry–A European Journal, ۲۰۲۱. ۲۷(۱۰): p. ۳۲۲۹-۳۲۳۷.

[۷] Meidanchi, A., et al., *$ZnFe_2O_4$ nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy of human prostate cancer cells.* Materials Science and Engineering: C, ۲۰۱٥. ٤٦: p. ۳۹٤-۳۹۹.

[۸] Zhong, D., et al., *Laser-triggered aggregated cubic α-Fe2O3@ Au nanocomposites for magnetic resonance imaging and photothermal/enhanced radiation synergistic therapy.* Biomaterials, ۲۰۱۹. ۲۱۹: p. ۱۱۹۳۶۹.

[۹] Jia, T.-T., et al., *Atomically precise gold–levonorgestrel nanocluster as a radiosensitizer for enhanced cancer therapy.* ACS nano, ۲۰۱۹. ۱۳(۷): p. ۸۳۲۰-۸۳۲۸.

[۱۰] Ding, B., et al., *MnO2-disguised upconversion hybrid nanocomposite: an ideal architecture for tumor microenvironment-triggered UCL/MR bioimaging and enhanced chemodynamic therapy.* Chemistry of Materials, ۲۰۱۹. ۳۱(۷): p. ۲۶۵۱-۲۶۶۰.

[۱۱] Kalaiselvan, C.R., et al., *Manganese ferrite ($MnFe_2O_4$) nanostructures for cancer theranostics.* Coordination Chemistry Reviews, ۲۰۲۲. ٤٧٣: p. ۲۱٤۸۰۹.

بررسی پارامترهای تولید رادیونوکلئید ۱۳۱–Cs در راکتور تحقیقاتی تهران (کد مقاله : ۱۰۷۹)

صیدآبادی، مبینا [۱*]- آقامیری، سید محمود رضا -[۱]پور بیگی، حسین-[۲] روزبهانی، علی - [۲]مرادی، کورش- [۲]
عبودزاده رویس، محمدرضا [۲]

۱. دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی هسته‌ای، گروه پرتو پزشکی
۲. سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

رادیونوکلئید ۱۳۱-Cs با نیمه‌عمر کوتاه (۹/۶۹ روز) و گسیل پرتوهای گاما با انرژی پایین (۳۰ keV) در براکی تراپی تومورهای بدخیم استفاده می شود. این رادیونوکلئید از طریق روش غیر مستقیم با واکنش هسته ای ۱۳۱- Ba (n,γ)130-Ba با سطح مقطع ۱۰ بارن برای نوترون حرارتی قابل تولید می باشد. در این فعالسازی نوترون حرارتی، ۱۳۰-Ba با تابش نوترون حرارتی به ۱۳۱-Ba تبدیل می‌شود و با نیمه عمر ۱۱ روز به رادیونوکلئید ۱۳۱-Cs واپاشی می گردد. بهره تولید به روش محاسباتی برای هدف باریم طبیعی در شارهای نوترون حرارتی مختلف مورد بررسی قرار گرفت و با بهره تولید تجربی مقایسه شد به طوری که فاکتور بهره تجربی ۸۳٪ به دست آمد. نتایج حاکی از آن بود که یافته های این مقاله به ما در تعیین شرایط بهینه برای پرتودهی هدف باریم طبیعی و همچنین زمان مناسب برای جداسازی رادیوشیمیایی ۱۳۱-Cs از ۱۳۱-Ba، در راکتور تحقیقاتی تهران کمک خواهد کرد.

کلمات کلیدی : تولید رادیونوکلئید ۱۳۱-***131-Ba*** □***Cs***، فاکتور تجربی بهره، راکتور تحقیقاتی

Investigation of ۱۳۱-Cs radionuclide production parameters in Tehran Research Reactor

Mobina Seydabadi [۱]* - Seyed Mahmoud Reza Aghamiri [۱] – Hosein Poorbaygi [۲] -Ali Roozbahani [۱] - Korosh Moradi [۲] – Mohammad Reza Aboudzadeh [۲]

۱. Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Department of Radiation medicine
۲. Atomic Energy Organization of Iran, Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School

Abstract:

The radionuclide ۱۳۱-Cs with a short half-life of ۹,٦۹ days and low-energy gamma radiation emission (about ۳۰ keV) is used for brachytherapy of malignant tumors. This radionuclide can be produced indirectly by the nuclear reaction ^{۱۳۰}Ba(n,γ)^{۱۳۱}Ba with thermal neutron cross section of ۱۰ barns. In this thermal neutron activation, ۱۳۰-Ba is converted to ۱۳۱-Ba by thermal neutron irradiation and decays to the radionuclide ۱۳۱-Cs with a half-life of ۱۱ days. The production yield of ^{۱۳۱}Ba was investigated computationally for a natural barium target at thermal neutron fluxes and compared with the experimental yield which the experimental yield factor was obtained ۰,۸۳. The results indicated the activity calculation us to determine the

optimal conditions for target irradiation of natural barium as well as the appropriate time for radiochemical separation of ۱۳۱-Cs from ۱۳۱-Ba at the Tehran Research Reactor.

Key words: Radionuclides, ۱۳۱-Cs, ۱۳۱-Ba, yield factor , Research reactor

۱- مقدمه:

کاربرد رادیوایزوتوپها و رادیوداروها امروزه نقش مهمی در تشخیص و درمان انواع بیماری‌ها و سرطان ایفا می‌کنند. اخیراً، رادیوایزوتوپ ۱۳۱-Cs در درمان تومورهای بدخیم مغزی به روش براکی تراپی مورداستفاده قرارگرفته است. همچنین این رادیونوکلئید به شکل ایمپلنت‌های ۱۳۱-Cs در بازار رادیو داروها و استفاده بالینی آن در براکی تراپی، پیشرفتی در درمان سرطان پروستات هم ایجاد کرده است[۳-۵]. دستیابی به رادیونوکلیئد ۱۳۱-Cs از طریق تولید رادیونوکلیئد ۱۳۱-Ba با نیمه‌عمر ۱۱۶ روز از طریق روش غیر مستقیم با واکنش هسته ای ۱۳۱- Ba (n,γ) 130-Ba[۱-۳]، و در نهایت جداسازی آن به روش رسوبی و استفاده از ستون کروماتوگرافی حاوی رزین، امکان‌پذیر است.

در این تحقیق پارامترهای مؤثر بر تولید ۱۳۱-Ba در مقیاس آزمایشگاهی از طریق راکتور هسته ای و پرتودهی هدف باریم کربنات طبیعی با نوترون‌های حرارتی مورد بررسی قرار می‌گیرد.رادیونوکلئید ۱۳۱-Cs در راکتور تحقیقاتی تهران با تابش نوترون‌های حرارتی به سمت هدف باریم کربنات طبیعی از طریق واکنش زیر تولید می‌شود:

$$\text{۱۳۱-Cs} \rightarrow (\text{EC})\ \text{131-Ba} \rightarrow (\text{n},\gamma)\ \text{130-Ba}$$

جدول ۱: فوتون های گاما گسیل شده از رادیونوکلئید های ۱۳۱-Ba و ۱۳۱-Cs و فراوانی آنها [۶].

فوتون های گسیلی رادیونوکلئید ۱۳۱- Ba (KeV)	درصد فراوانی	فوتون های گسیلی رادیونوکلئید ۱۳۱- Cs (KeV)	درصد فراوانی
۱۲۴	۳۰٪	۲۹	۲۱٪
۲۱۶	۲۰٪		
۳۷۱	۱۴٪	۳۰	۳۹٪
۴۹۶	۴۸٪		

سطح مقطع مؤثر برهمکنش برای نوترون حرارتی ۱۰ بارن می باشد[۷]. باریم کربنات طبیعی پرتودهی شده در راکتور تحقیقاتی تهران، حاوی ۱۳۱-Ba و ۱۳۱-Cs هست که به روش رسوبی از هم جدا می‌گردند و به خلوص قابل قبولی می‌رسد.

هدف از این تحقیق بررسی پارامترهای تولید رادیونوکئیدهای ۱۳۱-Ba و ۱۳۱-Cs و محاسبات اکتیویته آنها در راکتور تحقیقاتی تهران می باشد. برای تاییدیه محاسبات فعالسازی نوترون حرارتی، بهره تولید تجربی برای اولین بار برای تولید رادیونوکلئید۱۳۱-Cs به روش غیر مستقیم در راکتور تحقیقاتی تهران بررسی می گردد.

۲- روش کار:

۲-۱- تعیین بهره تجربی تولید رادیونوکلئید ۱۳۱-**Cs**

در این پژوهش نمونه باریم کربنات طبیعی[۳۰] (شرکت MERCK) به‌صورت پودر در لوله کوارتز قرارگرفته شد و بعد از مسدود شدن درب آن به روش شیشه گری، در داخل کن آلومینیومی قرار گرفت و درب کن با جوشکاری مهروموم شده، سپس تست نشتی صورت پذیرفت. این نمونه به مدت ۴ روز در راکتور تحقیقاتی تهران در شارهای $\times 10^{13}$ cm^{-2} s^{-1} ۷ و cm^{-2} s^{-1} $\times 10^{13}$ ۳ پرتودهی شد. در این فعالسازی نوترون حرارتی، Ba-۱۳۰ با تابش نوترون حرارتی به Ba-۱۳۱ تبدیل می‌شود و با نیمه عمر ۱۱ روز به رادیونوکلئید Cs-۱۳۱ واپاشی می گردد. بعد از خارج کردن نمونه از راکتور، کن آلومینیومی برش داده شد و پودر رادیواکتیو حاوی مخلوط Cs-۱۳۱ و Ba-۱۳۱ برای جداسازی شیمیایی به هود آزمایشگاهی منتقل گردید. رادیونوکلئید Cs-۱۳۱ از Ba-۱۳۱ به روش رسوبی جداسازی گردید و سپس میزان اکتیویته آن مورد بررسی قرار گرفت. بررسی ناخالصی‌ها ی رادیونوکلئیدی با آماده سازی دو نمونه جهت طیف نگاری گاما[۳۱] آماده شد که مرتبط با نمونه قبل از جداسازی رادیوشیمایی و بعد از آن بود. برای تعیین اکتیویته محصول نهایی (Cs-۱۳۱) از طریق کوریمتری با دستگاه مدل در شرکت پارس ایزوتوپ انجام گرفت.

۲-۲- محاسبات فعال‌سازی نوترونی در راکتور تحقیقاتی تهران و اکتیواسیون

در واکنش هسته ای(n,γ)، ایزوتوپ هدف ZAX در راکتور تحت تابش قرار می‌گیرد که می تواند دو فرآیند رخ دهد و رادیونوکلئید $ZA+1Y$ تشکیل می‌شود($ZAX\ (n,\gamma)ZA+1Y$ (و به محض تشکیل، شروع به واپاشی می نماید. نرخ خالص تولید یک رادیونوکلئید با معادله زیر نشان داده می‌شود:

$$\frac{dN_Y}{dt}=(\frac{dN_Y}{dt})_{growth}+(\frac{dN_Y}{dt})_{decay}$$

$$\frac{dN_Y}{dt}=N_x\phi\sigma_x-N_Y\lambda_Y$$

که در آن N_Y تعداد اتم‌های رادیواکتیو Y تشکیل‌شده است، N_X تعداد اتم‌های هدف x است، Ø شار نوترون $(cm^{-2}s^{-1})$، σ_Xسطح مقطع جذب نوترون (λ، cm^2) ثابت واپاشی(s^{-1})،زمان تابش(t_s) هست. و اکتیویته نمونه از طریق واکنش زیر محاسبه می‌شود:

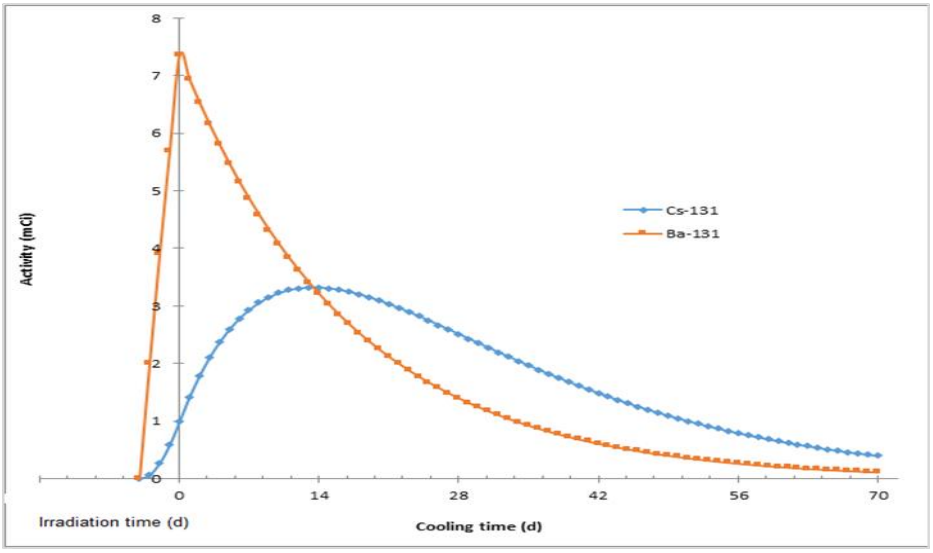
که در آن شاخص X مرتبط با Ba، Y-۱۳۰ برای Ba-۱۳۱ و Z برای Cs-۱۳۱ است. فعالیت Cs-۱۳۱ با استفاده از معادله بالا محاسبه می‌شود. سوختن هدف در مورد واکنش Ba-۱۳۱(n,γ) Ba-130 ناچیز است پس از آن صرفنظر می گردد. بنابراین، فعالیت Cs-۱۳۱تولیدشده در واکنش Ba-۱۳۱(n,γ) Ba-130 → (EC) Ba-131 → Cs را می‌توان با استفاده از معادله فوق محاسبه کرد[۸].

[۳۰] $BaCO_3$
[۳۱] Gamma spectroscopy

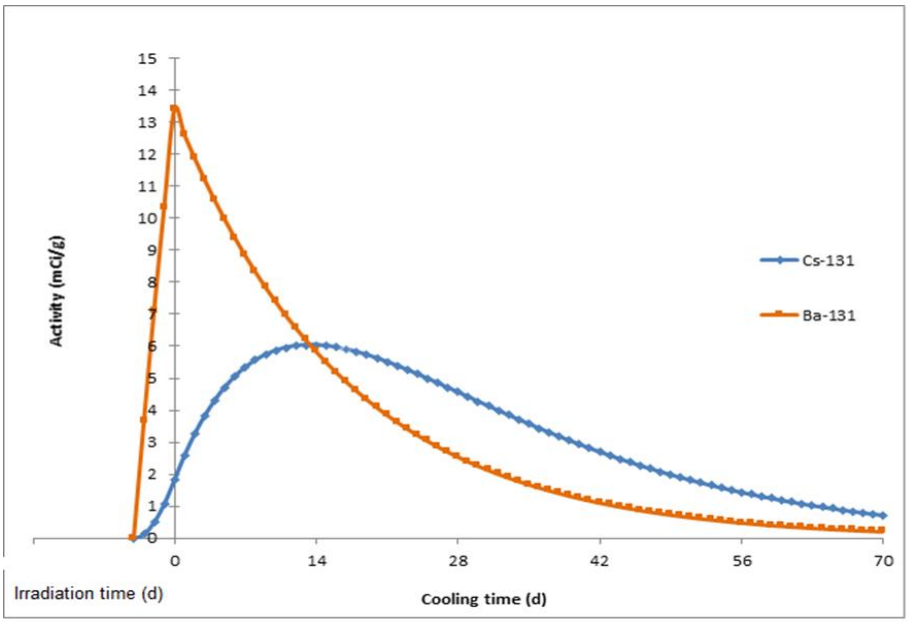
۳- نتایج:

۳-۱- نتایج محاسباتی

با استفاده از رابطه تئوری بیان‌شده، محاسبات فعال‌سازی با نوترون حرارتی برای هدف باریم کربنات طبیعی برای شارهای نوترون حرارتی $\times 10^{13}$ $cm^{-2}s^{-1}$ ۷ و $\times 10^{13}$ $cm^{-2}s^{-1}$ ۳ در راکتور تحقیقاتی تهران انجام گرفت. نتایج محاسبات برای شارهای بالا و پایین در نمودارهای شکل (۲) و (۳) برای محصول (Cs-۱۳۱) و همچنین (Ba-۱۳۱) ارائه‌شده است.



شکل (۲) نمودار اکتیویته(mCi) برحسب زمان سرد شدن(d) برای Ba-۱۳۱ و Cs-۱۳۱ در شار پایین $\times 10^{13}$ $cm^{-2}s^{-1}$



شکل (۳) نمودار اکتیویته(mCi) برحسب زمان سرد شدن(d) برای Ba-۱۳۱ و Cs-۱۳۱ در شار بالا۷× 10^{13} $cm^{-2}s^{-1}$

نمودارهای شکل (۲) و (۳) تغییرات رادیواکتیویته رادیو ایزوتوپ‌های Cs-۱۳۱ و Ba-۱۳۱ را در طول زمان در شار نوترونی پایین و بالا را نشان می‌دهند. نتایج این دو نمودار حاکی آن است که شار نوترون حرارتی، تأثیر قابل‌توجهی بر میزان فعالیت دو رادیوایزوتوپ مذکور دارد. مقدار بیشینه اکتیویته Ba-۱۳۱ (نمودار نارنجی رنگ) برای جرم ۱ گرم و زمان پرتودهی ۴ روز در شار بالا برابر $_1A$ =4/13 ± 10%mCi و در شار پایین برابر $_2A$ = 4/7 ± 10% mCi هست، که $_2A$ = 81/1 mCi / $_1A$ است.

۳-۲- نتایج تجربی

هدف باریم کربنات طبیعی با جرم mg ۱۱۰۰ در شار 10^{13} cm^{-2} s^{-1} × ۳ پرتودهی شد، و ۱۵ روز بعد از پرتودهی مرحله اول رسوب‌گذاری انجام شد و محلول باریم را به محلول $(NH_4)_2CO_3$ اضافه کردیم و تکرار رسوب‌گذاری را روز بعد انجام شد. از نمونه های قبل از جداسازی و همچنین نمونه محصول Cs-۱۳۱ که ۱۰ سی‌سی بود، مقدار ۱۰۰میکرو لیتر تهیه گردید تا از آنها برای طیف‌نگاری فرستاده شد. نتایج طیف نگاری برای محصول نشان دهنده این مطلب بود که برای شرایط پرتودهی فوق الذکر عمده ناخالصی مرتبط با Ba-۱۳۱. بود.

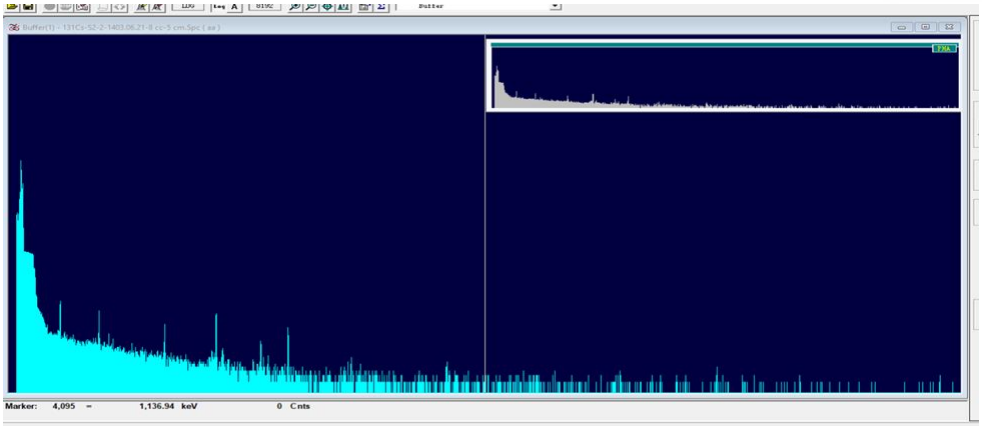
جدول۲: نتایج تعیین اکتیویته Ba-۱۳۱ از طریق طیف‌نگاری نمونه باریم کربنات طبیعی (جرم ۱۱۰۰ میلی‌گرم) در شار پایین.

	نوکلئید		
نمونه	131-Ba(μCi)	131-Cs(μCi)	% 131-Cs
۱	۹۶۱۲۳/۱۱	-	-
۲	۰۰۰۳۱/۰	۴۵/۸	۹۹/۹۹

مقدار اکتیویته نمونه شماره ۲(بعد از جداسازی) بعد از گذشت زمان ۳۱ روز به‌وسیله کوریمتر اندازه‌گیری شد که اکتیویته برابر ± 15% Ciμ ۱۷۵بود.

جدول۳: نتایج کوریمتری به‌وسیله کوریمتر CAPINTEC.INC(CRC-25R).

فاصله زمانی بعد از جداسازی	اکتیویته(μCi) نمونه Cs-۱۳۱	اکتیویته نمونه طیف‌نگاری (μCi)
۳۱	۱۷۵	-
۲۲	۸۴۵	۴۵/۸



شکل (۴) طیف نمونه نهایی برای طیف نگاری. پیک های مشاهده شده مربوط به Cs-۱۳۱ و Ba-۱۳۱ و دو ناخالصی دیگر Cs-۱۳۲ و Sb-۱۲۴ می باشد.

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

آزمایش انجام‌شده که در شار پایین 3×10^{13} $cm^{-2}s^{-1}$ در راکتور تحقیقاتی تهران انجام گرفت، مقادیر اکتیویته تجربی و محاسباتی در زمان انتهای بمباران نوترون حرارتی مورد مقایسه قرار گرفت. پارامتر فاکتور تجربی یعنی نسبت اکتیویته تجربی به اکتیویته محاسباتی در این آزمایش ، به دست آمد که برابر با ۰/۸۳ بود که با توجه به منابع خطای موجود که شمار خطا در شار راکتور، خطای اندازه‌گیری نمونه با کوریمتر ، نتیجه مطلوبی بود. این تفاوت اکتیویته‌ها می‌تواند ناشی از خطاهای مربوط به جرم نمونه هدف ، شار نوترون حرارتی در موقعیت جایگذاری نمونه و خطای کوریمتری باشد. فرایند رادیو شیمیایی مورداستفاده در این تحقیق روش رسوبی بود. با آنالیز مقادیر اکتیویته محصول (Cs-۱۳۱) و Ba-۱۳۱ تولیدشده در زمان جداسازی ، مقدار راندمان جداسازی برابر با مقدار ۷۹٪ به دست آمد. محاسبات فعال‌سازی نشان داد که مقدار بیشینه اکتیویته Cs-۱۳۱ برای جرم ۱ گرم و زمان پرتودهی ۴ روز در شار بالا برابر A_1 = 2/6 ± mCi%10 و در شار پایین برابر = 3/3 ± mCi %10 A_2 هست، که A_2 / A_1 = 87/1 ± %10 mCi است. همچنین زمان رسیدن به بیشینه اکتیویته Cs-۱۳۱ در شار پایین و بالا برابر ۱۴ روز می‌باشد، که از این زمان برای انجام آزمایش‌ها و جداسازی نمونه استفاده نموده‌ایم. نتایج حاکی از آن بود که یافته‌های محاسباتی بعد از اعتبار سنجی از طریق تعیین بهره تجربی، به ما در تعیین شرایط بهینه برای پرتودهی هدف باریم طبیعی و همچنین زمان مناسب برای جداسازی رادیو شیمیایی Cs-۱۳۱ از Ba-۱۳۱ ، در راکتور تحقیقاتی تهران کمک خواهد کرد.

۵- مراجع:

۱. Suwinski, R., et al., *Time factor in postoperative radiotherapy: a multivariate locoregional control analysis in 868 patients.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۰۳. ۵۶(۲): p. ۳۹۹-۴۱۲.

۲. McClelland, S., et al., *Safety and efficacy of GammaTile intracranial brachytherapy implanted during awake craniotomy.* Brachytherapy, ۲۰۲۱. ۲۰(۶): p. ۱۲۶۵-۱۲۶۸.

۳. Ramamoorthy, N., M. Iyer, and R. Mani, *Studies on the preparation of a 131 Ba− 131 Cs generator.* Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, ۱۹۷۸. ۴۲(۱): p. ۹۳-۱۰۳.

٤. Khujaev, S., A. Vasidov, and E. Markelova, Extraction of the ۱۳۱ Cs from neutron irradiated barium oxide under microwave radiation. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, ۲۰۱۳. ۲۹۸: p. ٤۳٥-٤۳۸.

٥. Kulage, Z., et al., *Nuclear data for reactor production of 131Ba and 133Ba.* Applied Radiation and Isotopes, ۲۰۲۱. ۱۷۲: p. ۱۰۹٦٤٥.

٦. Reissig, F., et al., Recent insights in barium-۱۳۱ as a diagnostic match for radium-۲۲۳: Cyclotron production, separation, radiolabeling, and imaging. Pharmaceuticals, ۲۰۲۰. ۱۳(۱۰): p. ۲۷۲.

۷. Khujaev, S., A. Vasidov, and E. Markelova, *Extraction of the 131 Cs from neutron irradiated barium oxide under microwave radiation.* Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, ۲۰۱۳. ۲۹۸: p. ٤۳٥-٤۳۸.

۸. Dvorakova, Z., *Production and chemical processing of Lu-177 for nuclear medicine at the Munich research reactor FRM-II*. ۲۰۰۷, Technische Universität München.

طراحی حفاظ برای یک دستگاه مولد پرتوی ایکس با استفاده از کد مونت‌کارلوی MCNP6

(کد مقاله : ۱۰۸۰)

صیدآبادی، مبینا[۱] - حیدرلو، نعمتالله[۱]- آقامیری، سیدمحمودرضا[۱]

۱. دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی هسته‌ای، گروه پرتو پزشکی

چکیده:

در این پژوهش محاسبه نیمه تجربی یک محافظ رادیولوژیکی برای یک دستگاه مولد اشعه ایکس با استفاده از شبیه‌سازی عددی طیف پرتوایکس به‌عنوان منبع فوتون اولیه ارائه‌شده است. ابتدا محاسباتی تحلیلی برای به دست آوردن مقادیر معادل دز، ضریب عبور و کرما صورت پذیرفت، تا ضخامت محافظ را به دست آورد؛ و سپس در بخش بعدی حل عددی صورت گرفت که در دو مرحله انجام شد. در مرحله اول، طیف تابش ترمزی بدون محافظ تعیین شد؛ و در مرحله دوم، تعیین میزان دز معادل محیط و کرما، در ۲ متر از هدف، پشت محافظ سرب انجام گرفت. نتایج نهایی برای طیف تابش ترمزی بدون محافظ و با اعمال محافظ برای هر دو این کمیت‌ها (کرما و معادل دز) با وزن دادن به نتایج آماری با ضرایب به هنجار سازی به دست آمد؛ که انحراف بیش از ضریب ۲ بین محاسبه نیمه تجربی ($0/5 Sv.h^{-1}\mu$) و محاسبه عددی ($1/2 Sv.h^{-1}\mu$) برای نرخ معادل دز محیطی وجود داشت.

کلمات کلیدی: معادل دز، ضریب عبور، ***MCNP6*** ، طیف تابش ترمزی، ضریب به‌هنجارسازی

Design of Shielding for an X-ray Generator Using the MCNP٦ Monte Carlo Code

Seydabadi, Mobina[۱], Heidarloo, Nematollah[۱*], Aghamiri, S. Mahmoud Reza[۱]

۱. Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Department of Medical Radiation

Abstract:

In this study, a semi-empirical calculation of a radiological shield for an X-ray generator was presented using numerical simulation of the X-ray spectrum as the primary photon source. Initially, analytical calculations were performed to determine the values of equivalent dose, transmission coefficient, and kerma in order to obtain the required shield thickness. Subsequently, numerical solutions were conducted in two stages. In the first stage, the bremsstrahlung spectrum without a shield was determined. In the second stage, the ambient equivalent dose and kerma were calculated at ۲ meters from the target, behind a lead shield. The final results for the bremsstrahlung spectrum, both without and with the shield, were obtained for both quantities (kerma and equivalent dose) by weighting the statistical results with normalization factors. A deviation of more than a factor of ۲ was observed between the semi-empirical calculation (۰٫۵ μSv.h−۱۰٫۵ ۰٫۵μSv.h−۱) and the numerical calculation (۱٫۲ μSv.h−۱۱٫۲ ۱٫۲μSv.h−۱) for the ambient equivalent dose rate.

Keywords: Equivalent Dose, Transmission Coefficient, MCNP٦, Bremsstrahlung Spectrum, Normalization Factor

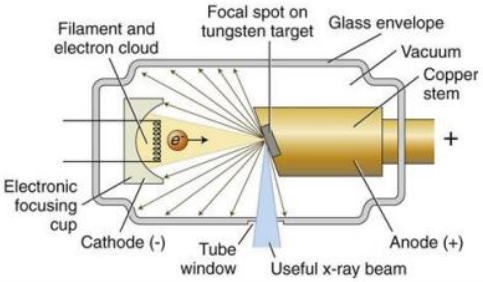
۱- مقدمه:

پرتوهای ایکس یکی از مهم‌ترین ابزارهای تشخیصی در پزشکی و صنایع مختلف هستند. بااین‌حال، به دلیل ماهیت یونیزه کننده این پرتوها و توانایی آن‌ها در ایجاد آسیب به بافت‌های زنده، استفاده از دستگاه‌های مولد پرتوایکس نیازمند رعایت دقیق اصول ایمنی و حفاظت در برابر تابش می‌باشد [۱]. حفاظ‌های پرتویی نقش حیاتی در کاهش مواجهه مستقیم افراد با پرتوهای یونیزه کننده دارند و به‌عنوان عاملی برای تضمین سلامت آن‌ها در برابر خطرات احتمالی ناشی از تابش عمل می‌کنند [۲]. حفاظ‌های پرتویی در انواع مختلفی تولید می‌شوند که هرکدام بسته به ویژگی‌ها و نیازهای خاص، برای کاربردهای ویژه‌ای طراحی‌شده‌اند. این حفاظ‌ها با جذب یا پراکنده کردن پرتوهای ایکس، از رسیدن آن‌ها به بافت‌های زنده جلوگیری می‌کنند. میزان کارایی حفاظ‌ها در محافظت از پرتوهای یونیزه کننده، به عوامل مختلفی مانند ضخامت، جنس مواد به‌کاررفته و انرژی تابش بستگی دارد [۲]. همچنین، انتخاب حفاظ مناسب به عوامل مختلفی ازجمله نوع دستگاه مولد پرتوایکس، روش تصویربرداری، میزان دز اشعه و نواحی بدن که باید محافظت شوند، بستگی دارد [۲]. یکی از نخستین گام‌های حفاظت در برابر پرتوهای یونیزان ناشی از یک دستگاه مولد پرتوایکس، طراحی حفاظ مناسب برای آن است. در این مطالعه، برای طراحی حفاظ موردنظر یک دستگاه مولد پرتوایکس، از روش نیمه تجربی استفاده شد و نتایج آن با نتایج حاصل از شبیه‌سازی مونت‌کارلو مقایسه گردید.

۲- روش کار:

۲-۱- محاسبات تحلیلی:

در این مطالعه فرض بر این بود که دستگاه مولد پرتوی ایکس با ولتاژ قله ۱۰۰ kVp کار می‌کند و هدف مورداستفاده برای تولید پرتوهای فوتونی ناشی از تابش‌ترمزی از جنس تنگستن با زاویه ۴۵ درجه باشد. همچنین بازشدگی پنجره خروجی به‌گونه‌ای تنظیم شد که اندازه میدانی به ابعاد $20\times20\ cm^2$ در فاصله ۱ متری ایجاد کند. علاوه بر این، یک فیلتر ۰/۵ میلی‌متری از آلومینیوم برای فیلتر کردن پرتوهای کم انرژی طیف در نظر گرفته شد. طرحی از یک دستگاه مولد پرتوی ایکس در شکل ۱ نشان داده‌شده است. هدف از طراحی حفاظ، محافظت در برابر تابش این دستگاه مولد پرتو به نحوی است که حد معادل دز محیطی ۰/۵ µSv/h در فاصله ۲ متری از پشت حفاظ حفظ گردد.



شکل)۱(طرحواره یک لوله پرتوی ایکس معمولی شامل دو بخش اصلی است. در این سیستم، الکترون‌ها (e^-) از کاتد ساطع‌شده و تحت تأثیر اختلاف ولتاژ بالا به سمت آند شتاب می‌گیرند. برخورد الکترون‌ها با آند منجر به آزادسازی پرتوهای ایکس می‌شود که ناشی از فرآیند تابش‌ترمزی و همچنین تابش مشخصه در مواد آند است [۳].

نرخ معادل دز محیطی[۳۲] پشت یک حفاظ پرتوی ایکس، می‌تواند از رابطه ۱ محاسبه شود. این مقدار به ضریب عبور $T_m(x,E)$ بستگی دارد [۴]:

$$\dot{H}^*(10) = \left(\frac{\dot{H}_0^*(10)}{d^2}\right) T_m(x,E) \quad (1)$$

$\dot{H}_0^*$ نرخ معادل دز محیطی در ۱ متری از چشمه تابش بدون حفاظ و d فاصله بین چشمه و ناظر است. ضریب عبور با استفاده از رابطهٔ (۱) محاسبه می‌شود [۴]:

$$T_m(x,E) = \frac{\dot{H}^*(10) d^2}{\dot{H}_0^*} \quad (2)$$

مطالعات مبتنی بر محاسبات مونت‌کارلو، امکان محاسبه مقدار اولیه $\dot{H}_0^*(10)$ را فراهم کرده‌اند [۵]. تعداد فوتون‌های تولیدشده توسط یک دستگاه مولد پرتوی ایکس به‌طور مستقیم به تعداد الکترون‌های فرودی بستگی دارد؛ بنابراین، نرخ معادل دز محیطی ناشی از پرتوی ایکس متناسب با جریان الکترونی تولیدشده در دستگاه مولد پرتوی ایکس است. در مرجع [۵] برای دستگاه مولد پرتوی ایکس ۱۰۰ kV با ۰/۵ mm آلومینیوم به‌عنوان فیلتر، نرخ معادل دز محیطی در ۱ متری، به‌صورت تابعی از شدت‌جریان مولد پرتو $\dot{H}^*(10)/i =$ 4/19 μ $Sv.h^{-1}.mA^{-1}$محاسبه‌شده است [۵]. آنان همچنین نرخ کرمای هوا[۳۳] را برای دستگاه مولد پرتوی ایکس ۱۰۰ kV با ۰/۵ mm آلومینیوم به‌عنوان فیلتر به‌عنوان تابعی از شدت الکترون اولیه به‌صورت $\dot{K}_a(1)/i =$ ۲۶ $mGy.h^{-1}.mA^{-1}$ ارائه دادند. ضریب عبور با استفاده از معادله پارامتری توسعه‌یافته آرچر و همکاران محاسبه شد [۶]. برای یک انرژی و ماده، این عبارت تابعی از ضخامت x و سه پارامتر α، β و γ است. در بسیاری از مراجع پارامتر α، β و γ قابل‌دستیابی است [۷].

$$T_m(x,E) = \left[(1+\frac{\beta}{\alpha})e^{(\alpha\gamma x)} - (\frac{\beta}{\alpha})\right]^{-\frac{1}{\gamma}} \quad (3)$$

با استفاده از رابطه (۳)، ضخامت حافظ x به‌دست آمد [۴]:

$$x = \frac{1}{\alpha\gamma}\ln\left[\frac{T_m(x,E)^{-\gamma} + \left(\frac{\beta}{\alpha}\right)}{1+\left(\frac{\beta}{\alpha}\right)}\right] \quad (4)$$

شورای ملی حفاظت و اندازه‌گیری پرتو[۳۴](NCRP)) ضرایب عبور دستگاه‌های مولد پرتوی پزشکی با ولتاژ بین ۲۵ تا ۱۵۰ کیلوولت را برای مواد مختلف مانند سرب، بتن، فولاد، گچ و چوب ارائه می‌دهد [۸]. این ضرایب برای ارزیابی اثربخشی حفاظ‌های مختلف در برابر تابش ایکس و طراحی محافظت‌های رادیولوژیکی به کار می‌روند. برای یک دستگاه مولد پرتوی ایکس ۱۰۰

[۳۲] Ambient dose equivalent rate
[۳۳] Air kerma rate
[۳۴] National Council on Radiation Protection and Measurements

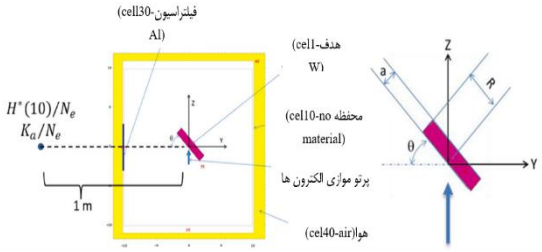
کیلوولت با حفاظ سربی، پارامترهای مربوطه عبارت‌اند از: α=5/2 mm^{-1} و β=28/15 mm^{-1} وγ=0/756 mm^{-1}. ضریب عبوری ناشی از حفاظ سربی که با محدودیت تعیین‌شده سازگار باشد، می‌تواند با استفاده از رابطه (۲) محاسبه شود. با استفاده از رابطه (۴)، ضخامت حفاظ سربی به‌دست‌آمده برابر ۳ میلی‌متر شد.

۲-۲- حل عددی با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو

کد مونت‌کارلوی MCNP۶ یکی از قدرتمندترین کدهای محاسباتی هسته‌ای است که ترابرد ذرات را بر اساس روش مونت‌کارلو شبیه‌سازی می‌کند. این کد در حوزه‌های مختلفی ازجمله طراحی نوترونی راکتورهای هسته‌ای و ارزیابی ایمنی آن‌ها، محاسبات مصرف سوخت، طراحی حفاظ، طراحی آشکارسازها، چاه پیمایی هسته‌ای، طراحی حفاظ و محاسبه دز در شتاب‌دهنده‌ها، دستگاه‌های پرتو پزشکی و دیگر کاربردهای مرتبط استفاده می‌شود [۹]. برای استفاده از این کد لازم است فایل ورودی با ساختار مشخص تهیه شود که شامل اطلاعات مسئله شامل هندسه، مواد، چشمه تابش، نوع خروجی و سایر پارامترهای ضروری باشد. کد MCNP۶ با استفاده از این فایل ورودی و با بهره‌گیری از کتابخانه‌های سطح‌مقطع‌های هسته‌ای و داده‌های شبیه‌سازی، مسئله را حل کرده و نتایج را در قالب یک فایل خروجی تولید می‌کند [۱۰].

شبیه‌سازی مونت‌کارلو برای مدل‌سازی دستگاه مولد پرتوی ایکس و ردیابی الکترون‌ها و فوتون‌های ناشی از تابش‌ترمزی به دو مرحله تقسیم شد. در مرحله نخست، طیف تابش‌ترمزی بدون حفاظ تعیین شد. همچنین، کرمای هوا و نرخ معادل دز محیطی در فاصله ۱ متر از هدف، بدون استفاده از حفاظ محاسبه گردید. در مرحله دوم، حفاظ به مدل اضافه شد و نرخ معادل دز محیطی پشت آن ارزیابی شد. در این مرحله، چشمه تابش در فایل ورودی به‌عنوان طیف تابش‌ترمزی که در مرحله نخست محاسبه‌شده بود، تعریف شد و دیگر الکترون‌ها ترابرد نمی‌شدند. هندسهٔ مدل‌شده در کد ورودی مرحله اول در شکل (۲) نشان داده‌شده است. محفظه[۳۵] دستگاه مولد پرتوی ایکس در برابر فوتون‌های ثانویه کاملاً مات و غیرقابل نفوذ در نظر گرفته شد تا هیچ فوتونی ثانویه‌ای از آن عبور نکند. این محفظه دستگاه بااهمیت صفر در ترابرد فوتون‌ها و الکترون‌ها مدل‌سازی شد. همچنین، از آن‌جاکه ابعاد جانبی فیلتر آلومینیومی تأثیری در نتایج خروجی نداشت به‌طور دلخواه ابعاد آن ۶×۶ cm^2 تعریف شد. چشمه تابش به‌صورت یک باریکه الکترونی تک جهته و موازی تعریف گردید، به‌نحوی‌که شعاع مقطع دایره‌ای آن ۰/۳ سانتی‌متر و در راستای محور z بود. طرح چشمه تابش در شکل (۲) نشان داده‌شده است. هدف (آند) به‌صورت یک استوانه از جنس تنگستن با استفاده از سلول‌های پیشرفته کلان‌سطوح[۳۶] استوانه‌ای شکل RCC مدل شد. برای به دست آوردن طیف تابش‌ترمزی آشکارساز نقطه‌ای F5 Tally استفاده شد؛ به‌طوری‌که این آشکارساز فوتون‌های ناشی از تابش‌ترمزی را در بازه انرژی بین ۰ تا ۱۰۰ keV به ۱۰۰ بازه انرژی تقسیم‌بندی کرد. نرخ معادل دز محیطی در هر بازه انرژی با وزن دهی به طیف شارش[۳۷] فوتونی با اعمال ضرایب تبدیل شار به دز در کد ورودی محاسبه شد.

[۳۵] Housing
[۳۶] Macrobody
[۳۷] Fluence

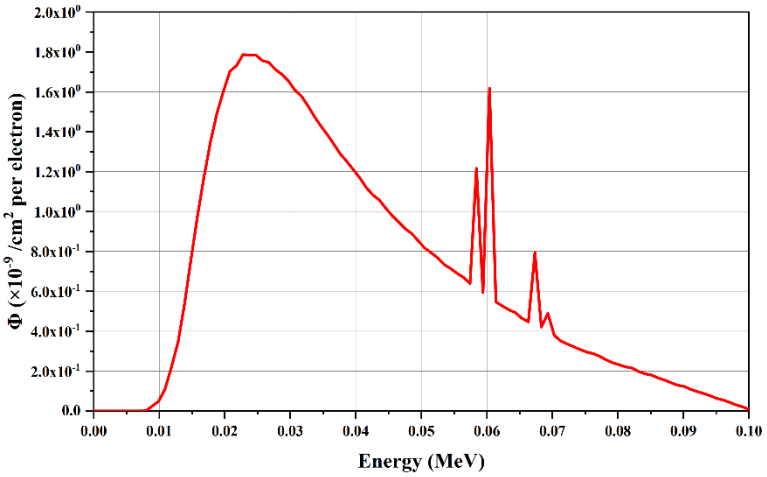


شکل)۲(هندسهٔ مدل‌شده در مرحله اول بدون حافظ

در مرحله دوم شبیه‌سازی، یک ضریب بهنجارش برای تبدیل معادل دز محیط طیف تابش‌ترمزی فوتون به معادل دز محیطی برای دستگاه مولد پرتوی ایکس با شدت ۵۰ میکرو آمپر محاسبه شد. در این مرحله، طیف چشمه فوتونی که از شبیه‌سازی مرحله اول حاصل‌شده بود، به‌عنوان چشمه جدید مورداستفاده قرار گرفت. این چشمه فوتونی به‌صورت نقطه‌ای و همسانگرد تعریف شد. برای محاسبه معادل دز محیط و کرما به ازای هر فوتون ساطع‌شده از چشمه جدید، از تالی F۵ و ضرایب شار به دز [۱۱] استفاده گردید. این محاسبات در فاصله ۲ متری از چشمه فوتونی انجام شد. این روش امکان تخمین دقیق‌تر معادل دز محیطی را برای شرایط عملیاتی دستگاه فراهم می‌کند.

۳- نتایج:

طیف تابش‌ترمزی با استفاده از محاسبات مونت‌کارلو در شکل ۳ نشان داده‌شده است. در این شکل، شارش فوتونی Φ برای هر ذره برحسب انرژی رسم شده است. این طیف نشان‌دهنده توزیع انرژی فوتون‌های ساطع‌شده از دستگاه مولد پرتوی ایکس بوده و اطلاعات مفیدی برای تحلیل تأثیر حفاظ و تخمین معادل دز محیطی ارائه می‌دهد.



شکل)۳(طیف تابش‌ترمزی برای الکترون‌های ۱۰۰ کیلوولت که به هدف تبدیل تنگستن برخورد کردند و سپس غربالگری آلومینیومی ۰/۵ میلی‌متری به دست آمد.

با استفاده از محاسبات مونت‌کارلو معادل دز محیطی فوتون به ازای هر الکترون $H^*(10)/N_e =$ 4/975×10-8 pSv به دست آمد. برای مقدار جریان نوعی ۵۰ میکرو آمپر برای دستگاه مولد پرتوی ایکس، شار الکترون برابر $10^{14}\times$ ۳/۱۲۵#/cm²s¹ محاسبه گردید؛ بنابراین، نرخ معادل دز محیطی در ۱ متری از هدف ۵۶ mSv/h شد. از سویی دیگر، کرمای هوا نیز با استفاده

از محاسبات مونت‌کارلو به ازای هر الکترون برحسب pGy برابر $Ka/Ne = 14/6 \times 10^{-8}$ PGy/e محاسبه شد؛ بنابراین، با توجه به جریان دستگاه مولد پرتو، نرخ کرمای هوا در فاصله ۱ متری از هدف برابر 69 mGy/hبه دست آمد. این نتایج نشان می‌دهند که مقادیر معادل دز محیطی و کرمای هوا در این شرایط به شدت‌جریان الکترونی دستگاه و طیف انرژی فوتون‌های تابشی وابسته هستند.

٤- بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش که به بررسی و طراحی یک حفاظ رادیولوژیکی برای یک دستگاه مولد پرتوی ایکس پرداخته شد. نرخ معادل دز محیطی و کرمای هوا با استفاده از روش نیمه تجربی محاسبه گردید و نتایج به‌دست‌آمده با شبیه‌سازی مونت‌کارلو مقایسه شد. نتایج نهایی برای هر دو کمیت نرخ معادل دز محیطی و کرمای هوا با اعمال ضرایب به‌هنجارسازی به دست آمد. برای معادل دز محیطی مقدار $\times 10^{-3}$ ۱/۲mSv/h و برای کرمای هوا مقدار $\times 10^{-4}$ ۷mGy/h گزارش شد. مقایسه نتایج نشان داد که اختلافی بیش از ضریب ۲ بین محاسبه نیمه تجربی (۰/۵Sv/hμ) و محاسبه عددی (۱/۲Sv/hμ) برای نرخ معادل دز محیطی وجود داشت. این تفاوت عمدتاً به دلیل مفروضاتی است که در محاسبه ضریب عبور اعمال‌شده‌اند. ضریب عبور تنها برای یک بعد پرتو مشخص و یک فیلتر خاص محاسبه‌شده است. از سویی دیگر، مزیت کلیدی شبیه‌سازی مونت‌کارلو، توانایی آن در مدل‌سازی دقیق ساختارهای پیچیده دستگاه‌های رادیولوژیکی است. این روش امکان تخمین دقیق‌تر مقادیر دزیمتریک را در شرایط واقعی فراهم می‌کند و نقش مهمی در بهینه‌سازی طراحی حفاظ ایفا می‌کند.

۵- مراجع:

١. Bearden, J.A., *X-ray wavelengths.* Reviews of Modern Physics, ١٩٦٧. **٣٩**(١): p. ٧٨.
٢. Braestrup, C.B., *X-ray protection in diagnostic radiology.* Radiology, ١٩٤٢. **٣٨**(٢): p. ٢٠٧-٢١٦.
٣. da Cruz Roque, R.J., *X-ray imaging using 100 μm thick Gas Electron Multipliers operating in Kr-CO2 mixtures*. ٢٠١٨, Universidade de Coimbra (Portugal).
٤. Cember, H., *Introduction to health physics.* ١٩٦٩.
٥. Antoni, R. and L. Bourgois, *Applied physics of external radiation exposure*. ٢٠١٧: Springer.
٦. Archer, B.R., J. Thornby, and S.C. Bushong, *Diagnostic x-ray shielding design based on an empirical model of photon attenuation.* Health physics, ١٩٨٣. **٤٤**(٥): p. ٥٠٧-٥١٧.
٧. Archer, B.R., *Recent history of the shielding of medical x-ray imaging facilities.* Health physics, ٢٠٠٥. **٨٨**(٦): p. ٥٧٩-٥٨٦.
٨. NCRP, *Structural Shielding Design for Medical X-ray Imaging Facilities, NCRP Report No. 147*. ٢٠٠٤, National Council on Radiation Protection and Measurements.
٩. Goorley, T., et al., *Features of MCNP6.* Annals of Nuclear Energy, ٢٠١٦. **٨٧, Part ٢**: p. ٧٧٢-٧٨٣.
١٠. Briesmeister, J.F., *MCNP: a general Monte Carlo code for neutron and photon transport. Version 3A. Revision 2*. ١٩٨٦, Los Alamos National Lab., NM (USA).
١١. Pradhan, A., *Evolution of dosimetric quantities of International Commission on Radiological Protection (ICRP): Impact of the forthcoming recommendations*. ٢٠٠٧, Medknow. p. ٨٩-٩١.

مطالعه و ارزیابی عملکرد حفاظتی بتن‌های حاوی ایلمنیت در برابر پرتوهای ایکس و گاما به روش مونت‌کارلو (کد مقاله : ۱۰۹۲)

کامش، علی[۱]- صادقی، احسان[۱و۲]

۱. دانشگاه کاشان ، دانشکده فیزیک ، گروه فیزیک هسته‌ای
۲. دانشگاه کاشان ، پژوهشکده علوم و فناوری نانو

چکیده:

افزایش استفاده از پرتوهای یونیزان در صنایع مختلف، ضرورت اتخاذ تدابیر ایمنی مؤثر برای حفاظت از انسان و محیط زیست را ایجاب می‌کند. بتن، به دلیل دارا بودن سنگ‌دانه‌های سنگین، به عنوان یکی از مؤثرترین مواد برای حفاظت در برابر پرتوهای یونیزان همچون اشعه ایکس و گاما شناخته می‌شود. در این پژوهش، سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی که حاوی مقادیر قابل توجهی اکسید آهن (*III*) و اکسید تیتانیوم (*IV*) هستند، به عنوان افزودنی به بتن، با درصدهای وزنی مختلف بررسی شدند تا کارایی آنها در ساخت حفاظ‌های پرتویی به روش مونت‌کارلو و با استفاده از ابزار *GEANT*۴ ارزیابی گردد. با بهره‌گیری از نتایج شبیه‌سازی‌های انجام گرفته در این پژوهش، مهندسان قادر خواهند بود تا پیش از مرحله ساخت به روش تجربی، عملکرد حفاظتی بتن ایلمنیتی با ویژگی‌های مورد نظر را در شرایط مختلف ارزیابی کرده و با عملکرد سایر بتن‌ها مقایسه نمایند. این امر منجر به کاهش قابل توجه هزینه‌ها و زمان صرف شده در مراحل اولیه طراحی می‌شود.

کلمات کلیدی: حفاظ‌گذاری، شبیه‌سازی مونت‌کارلو، ***GEANT4***، ایلمنیت، بتن، پرتوهای ایکس، پرتوهای گاما

Monte Carlo Study and Evaluation of shielding performance of Ilmenite-Containing Concretes against X-rays and gamma rays

Kamesh, Ali[۱*]- Sadeghi, Ehsan[۱،۲]

۱. University of Kashan, Faculty of Physics, Department of Nuclear Physics
۲. University of Kashan, Institute of Nanoscience and Nanotechnology

Abstract:

The increased use of ionizing radiation in various industries has made it imperative to adopt effective safety measures to protect both humans and the environment. Due to its heavy aggregates, concrete is recognized as one of the most effective materials for shielding against ionizing radiation such as X-rays and gamma rays. In this research, ilmenite aggregates, which contain significant amounts of iron (III) oxide and titanium (IV) oxide, were investigated as an additive to concrete at various weight percentages to evaluate their effectiveness in constructing radiation shields using the Monte Carlo method and the GEANT٤ tool. By utilizing the results of the simulations conducted in this research, engineers will be able to evaluate the protective performance of ilmenite concrete with desired characteristics under different conditions and compare it to the performance of other concretes before the experimental construction phase. This leads to a significant reduction in costs and time spent in the early design stages.

Key words: Radiation shielding, Monte Carlo simulation, GEANT٤, Ilmenite, Concrete, X-rays, Gamma rays

۱ - مقدمه:

تابش‌های یونیزان شامل امواج الکترومغناطیسی یا ذرات زیراتمی هستند که انرژی کافی برای جدا کردن الکترون‌ها از اتم‌ها را دارا بوده و در نتیجه یون‌ها را ایجاد می‌کنند [۱]. خطرات بهداشتی ناشی از قرار گرفتن در معرض تابش یونیزان، در تمامی موقعیت‌های انسانی، از جمله محیط‌های کاری، پزشکی و عمومی، یک نگرانی اصلی محسوب می‌شود و بنابراین برای حفاظت در برابر تابش در این محیط‌ها اهمیت دارد [۲]. برای کاهش خطرات مرتبط با تابش یونیزان، روش‌های مختلفی وجود دارد که شامل افزایش فاصله، کاهش زمان قرارگیری در معرض تابش و استفاده از مواد حفاظ می‌شود [۳]. این تحقیق بر بررسی روش سوم حفاظت در برابر تابش (حفاظ‌گذاری) تمرکز دارد. بسیاری از مواد، از جمله سرب، بتن و آب، می‌توانند به عنوان موانعی برای کاهش شدت انواع مختلفی از تابش‌های یونیزان استفاده شوند. انتخاب بهینه مواد حفاظ به شدت به نوع خاص تابش، انرژی آن و سایر عوامل مانند منبع تابش و محیط بستگی دارد [۴].

خطرات تابش یونیزان برای انسان از طریق تحقیقات گسترده ویلیام هربرت رولینز[۳۸]، دندانپزشک آمریکایی و پیشگام در زمینه حفاظت در برابر تابش، آشکار شد. او نه تنها این خطرات را شناسایی کرد، بلکه روش‌هایی برای محافظت در برابر آن‌ها نیز توسعه داد. نوآوری پیشگامانه رولینز، استفاده از پیشبندهای سربی برای محافظت از بیماران در طول معاینات اشعه ایکس، به طور قابل توجهی ایمنی رادیولوژی را ارتقا بخشید [۵].

پس از کار رولینز و شناسایی خطرات تابش یونیزان، طیف وسیعی از مواد حفاظت رادیولوژیکی، از جمله بتن‌ها و پلیمرها، مورد استفاده قرار گرفتند. بتن یک ماده مرکب است که معمولاً از سیمان، سنگ‌دانه (شن و ماسه) و آب تشکیل شده است. این ماده از طریق فرآیند هیدراتاسیون[۳۹]، که در آن سیمان با آب واکنش شیمیایی می‌دهد و سنگ‌دانه‌ها را به هم متصل می‌کند، شکل می‌گیرد. برای اصلاح خواص محصول نهایی، ممکن است مواد افزودنی دیگری نیز اضافه شوند [۶]. بتن به دلیل توانایی در کاهش موثر شدت تابش یونیزان، به طور گسترده‌ای در کاربردهای حفاظت در برابر تابش استفاده می‌شود [۷]. هنگامی که تابش یونیزان مانند اشعه ایکس و گاما با ماده برخورد می‌کند، از طریق فرآیندهایی مانند اثر فوتوالکتریک[۴۰]، پراکندگی کامپتون[۴۱] و تولید زوج، برهمکنش می‌کند. با استفاده از مواد با عدد اتمی بالاتر در ساخت بتن حفاظ در برابر تابش، می‌توان توانایی آن را در جذب و کاهش شدت این اشعه‌های مضر به طور قابل توجهی افزایش داد [۸]. در این مطالعه، سنگ‌دانه‌های ایلمنیت[۴۲] به عنوان سنگ‌دانه در بتن حفاظ در برابر تابش‌های ایکس و گاما (با انرژی‌های ۳۰، ۶۰، ۱۵۰، ۶۶۱/۷، ۱۱۷۳ و ۱۳۳۳ کیلو

[۳۸] William Herbert Rollins

[۳۹] Hydration

[۴۰] Photoelectric

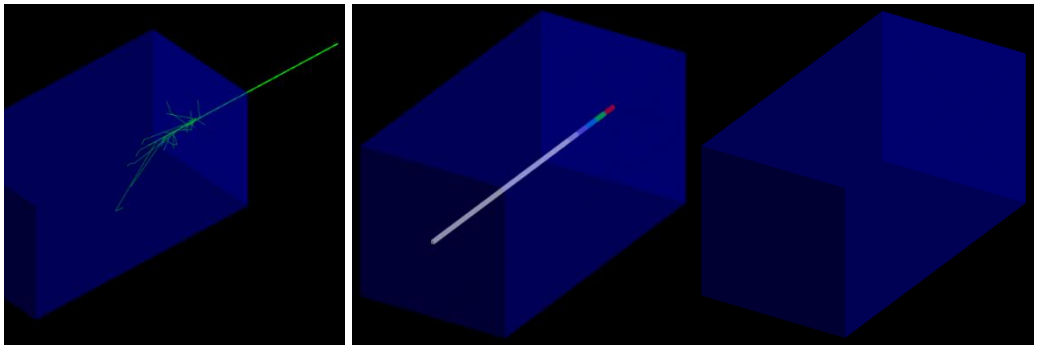
[۴۱] Compton

[۴۲] Ilmenite

الکترون‌ولت) استفاده شدند. برای ارزیابی عملکرد حفاظتی این بتن‌ها، پارامترهای حفاظتی مانند ضریب تضعیف خطی، لایه نیم‌عبور (HVL[۴۳]) و لایه یک‌دهم عبور (TVL[۴۴]) [۹] با استفاده از روش مونت‌کارلو[۴۵] در ابزار GEANT٤ محاسبه شدند.

۲ - روش کار:

شبیه‌سازی مونت‌کارلو شامل اجرای مکرر یک آزمایش به تعداد دفعات بسیار زیاد است که منجر به تولید مجموعه داده عظیمی از نتایج تصادفی می‌شود [۱۰]. GEANT٤ ابزاری است که برای شبیه‌سازی برهمکنش ذرات با ماده از طریق روش مونت‌کارلو طراحی شده و از زبان برنامه‌نویسی C++ برای شبیه‌سازی‌ها استفاده می‌کند. برای طراحی یک چیدمان شبیه‌سازی مناسب در نرم‌افزار GEANT٤، ابتدا باید مواد و هندسه بلوک حفاظ را تعریف کرده، سپس مرجع برهمکنش‌های فیزیکی را مشخص و در نهایت چشمه تابشی و آشکارسازهای مجازی (مش[۴۶]ها) تعریف شوند. در این مطالعه، بلوک‌های حفاظ به صورت مکعب مستطیل با ابعاد ۱۰×۱۰×۲۰ سانتی‌متر طراحی شدند (شکل ۱- الف). مرجع فیزیکی FTFP_BERT [۱۱] به عنوان مرجع برهمکنش‌های فیزیکی در شبیه‌سازی‌ها استفاده شد. یک چشمه نقطه‌ای به گونه‌ای تعریف شد که فوتون‌ها را در امتداد یک خط مستقیم (عمود بر مقطع مربعی بلوک حفاظ) به سمت بلوک حفاظ ساطع کند (شکل ۱- ب) برای اندازه‌گیری شدت فوتون‌ها در عمق‌های مختلف داخل بلوک، ۱۰ هزار سلول مش بسیار کوچک (هر کدام دارای سطح مقطع ۴×۱۰^{-۸} میلی‌متر مربع) با ضخامت ۰/۰۲ میلی‌متر به صورت متوالی در امتداد مسیر پرتو قرار داده شدند (شکل ۱- ج). چشمه تابشی و مش‌ها در یک فایل ماکرو واحد (با پسوند mac.) تعریف شدند.



(الف) (ب) (ج)

[۴۳] Half-value layer

[۴۴] Half-value layer

[۴۵] Monte Carlo

[۴۶] Mesh

شکل (۱) خروجی بصری چیدمان شبیه‌سازی در محیط گرافیکی IDLE. (الف) نمایش گرافیکی یک بلوک حفاظ به ابعاد ۱۰×۱۰×۲۰ سانتی‌متر. (ب) نمایش چشمه تابشی و ترابرد فوتون‌ها. (ج) نمایش مش‌های قرار گرفته در داخل بلوک حفاظ (تعداد و اندازه مش‌ها برای نمایش بهتر به ترتیب کاهش و افزایش یافته است).

خروجی شبیه‌سازی‌های این پژوهش، فایل‌های اکسل هستند که شدت فوتون‌های شناسایی‌شده توسط هر مش را بر اساس موقعیت آن (عمق نفوذ فوتون‌ها) طبقه‌بندی می‌کنند. با رسم نمودار شدت فوتون‌ها بر حسب عمق نفوذ و تطبیق آن با بهترین منحنی نمایی، می‌توان ضریب تضعیف خطی ماده حفاظ را برای انرژی‌های مختلف فوتون‌های ورودی محاسبه کرد. این ضریب، بر اساس قانون بیر-لامبرت[۴۷] [۱۲] به دست می‌آید.

$$I = I_{0} \exp\exp\left(-\mu x\right) \qquad (۱)$$

در رابطه ۱، I_0 شدت اولیه فوتون‌ها و I شدت پرتو عبوری از ضخامت x ماده می‌باشد. ضریب تضعیف خطی ماده (μ)، میزان تضعیف پرتو در واحد طول ماده حفاظ را نشان می‌دهد. محاسبه دقیق این ضریب، هدف اصلی پژوهش حاضر است. با استفاده از قانون بیر-لامبرت، ضخامت لایه‌های نیم‌عبور و یک‌دهم عبور به ترتیب برابر با $\frac{\ln\ln ۲}{\mu}$ و $\frac{\ln\ln ۱۰}{\mu}$ برآورد می‌شوند [۹]. جهت راستی‌آزمایی و تعیین بهینه‌ترین پارامترها برای چیدمان شبیه‌سازی، ۸۸ سناریو مختلف اجرا شدند تا ضرایب تضعیف خطی بلوک‌های فرضی ساخته شده از سرب، آهن، آلومینیوم و آب، تحت تابش پرتوهای ایکس و گاما محاسبه شوند. در هر یک از این سناریوها، پرتوهای ایکس با انرژی‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۵۰ کیلو الکترون‌ولت و پرتوهای گاما با انرژی‌های ۶۶۱/۷، ۱۱۷۳ و ۱۳۳۳ کیلو الکترون‌ولت، با شدت‌های متفاوت (۱۰۰، هزار، ۱۰ هزار، ۱۰۰ هزار، ۲۰۰ هزار و ۱ میلیون فوتون) به بلوک‌های سربی، آهنی، آلومینیومی و بلوک‌های فرضی ساخته شده از آب تابیده شدند. در ابتدا، شبیه‌سازی‌ها با استفاده از هزار مش متوالی (هر یک با ضخامت ۰/۲ میلی‌متر) انجام شد. اما پس از بررسی نتایج اولیه، تعداد مش‌ها به ۱۰ هزار (هر یک با ضخامت ۰/۰۲ میلی‌متر) افزایش یافت تا دقت محاسبات بهبود یابد. نتایج راستی‌آزمایی‌های مذکور نشان دادند که با استفاده از ۱۰۰ هزار فوتون ترابرد شده و ۱۰ هزار مش متوالی (هریک با ضخامت ۰/۰۲ میلی‌متر و سطح ۴×۱۰^{-۸} میلی‌متر مربع)، کمترین انحراف نسبت به داده‌های NIST-XCOM (به طور متوسط ۰/۸۷٪ درصد) حاصل می‌شود؛ لذا چیدمان طراحی شده، برای شبیه‌سازی بتن‌های مورد مطالعه در این پژوهش مناسب بوده و نتایج قابل اعتمادی تولید می‌کند.

در این پژوهش، مخلوط‌های بتنی، به صورت ترکیب خمیر سخت‌شده‌ی سیمان پرتلند[۴۸] و سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی در نسبت‌های وزنی مختلف مدل‌سازی شدند. درصد وزنی اجزای سازنده‌ی خمیر سیمان سخت شده مطابق جدول ۱ [۱۳-۱۵] می‌باشد. برای طراحی واقع‌گرایانه ساختار سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی، از نتایج آنالیز عناصر شیمیایی تشکیل‌دهنده یک نمونه از این سنگ‌دانه‌ها که توسط تامر جی[۴۹] و همکارانش انجام شده [۱۶]، به عنوان پایه‌ای دقیق برای تعریف اجزای سازنده در شبیه‌سازی GEANT٤

[۴۷] Beer–Lambert

[۴۸] Portland cement

[۴۹] Tamer G.

استفاده شده است (مطابق جدول ۲). با این حال، بدیهی است که افزایش عناصر سنگین مانند تیتانیوم و آهن در سنگ‌دانه‌های منابع مختلف منجر به افزایش ضرایب تضعیف خطی و کاهش این عناصر، به کاهش ضریب تضعیف خطی خواهد انجامید. با توجه به مطالعات گسترده در خصوص تأثیر نسبت آب به سیمان بر خواص حفاظتی بتن [۱۷و۱۸]، تمرکز این تحقیق بر روی یک نوع سیمان خاص بوده و از بررسی انواع مختلف سیمان صرف‌نظر شده است.

جدول (۱) اجزای تشکیل‌دهنده‌ی خمیر سخت‌شده‌ی سیمان پرتلند (در جدول زیر حروف H ،$\underline{S}$ ،A ،C و S به ترتیب معرف ترکیبات شیمیایی H_2O ،SO_3 ،Al_2O_3 ،CaO و SiO_2هستند)

اجزای خمیر سخت‌شده سیمان	فرمول مولکولی	درصد وزنی
اتریتینگیت[۵۰]	$C_6A\underline{S}_3H_{32}$	٪۲۰
هیدرات‌های سیلیکات کلسیم	$C_3S_2H_3$	٪۵۰
هیدروکسید کلسیم (آهک)	CH	٪۲۵
حفره‌ها (پرشده با هوا)	-	٪۵

جدول (۲) اجزای تشکیل‌دهنده‌ی سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی (LOI درصد وزنی از دست رفته در اثر احتراق می‌باشد)

فرمول شیمیایی	درصد وزنی	فرمول شیمیایی	درصد وزنی
CaO	۱۵/٪۲	P_2O_5	۰۱/٪۰
SiO_2	۳۷/٪۳	K_2O	۲/٪۰
MgO	۴۱/٪۱	TiO_2	۸/٪۴۲
Na_2O	۲/٪۰	MnO	۸۵/٪۰
Al_2O_3	۳/٪۱	Fe_2O_3	۸/٪۴۴
LOI[۵۱]	۹۱/٪۲		

در هنگام پیاده‌سازی دستورات مربوط به خمیر سخت شده سیمان و سنگ‌دانه‌ها، وارد کردن چگالی این مواد امری ضروری است. چگالی سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی برابر با ۴/۶۴ گرم بر سانتی‌متر مکعب است [۱۶]. چگالی خمیر سیمان سخت‌شده پس از ۳ تا ۷ روز عمل‌آوری از ۲/۱۶ تا ۲/۱۸ گرم بر سانتی‌متر مکعب به ۱/۹۲ تا ۱/۹۵ گرم بر سانتی‌متر مکعب کاهش می‌یابد [۱۹]. خمیر سیمان سخت‌شده مورد استفاده در این پژوهش، چگالی معادل ۱/۹۲ گرم بر سانتی‌متر مکعب دارد.

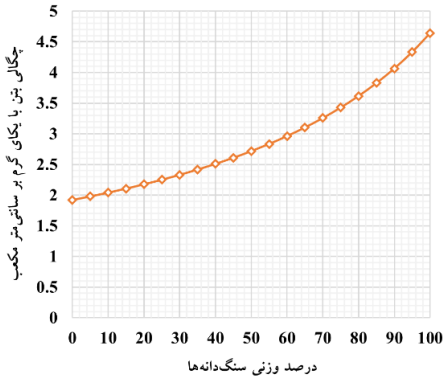
در تمامی شبیه‌سازی‌های انجام شده در این پژوهش، تغییرات میزان سنگ‌دانه‌ها در مخلوط بتنی بر اساس درصد وزنی مشخص شده است. این رویکرد، یعنی مطالعه درصد وزنی سنگ‌دانه‌ها به جای درصد حجمی آن‌ها، سبب می‌شود تا نتایج شبیه‌سازی و

[۵۰] Ettringite

[۵۱] Loss on ignition

ارزیابی پارامترهای حفاظتی، مستقل از شکل و اندازه سنگ‌دانه‌های موجود در مخلوط بتنی باشد. از سوی دیگر، همان‌طور که در نمودارهای ارائه شده در شکل ۳ مشخص است، خمیر سخت شده سیمان (به تنهایی) ضریب تضعیف خطی بالایی ندارد. بنابراین، عواملی نظیر ناهماهنگی در اختلاط سیمان و آب (در طی فرآیند هیدراتاسیون) نمی‌توانند تأثیر قابل توجهی بر نتایج شبیه‌سازی برای بتن‌های ایلمنیتی در درصدهای وزنی بالا داشته باشند. آنچه که نقش اساسی در خواص حفاظتی بتن‌ها ایفا می‌کند، درصد وزنی سنگ‌دانه‌ها است که در واکنش هیدراتاسیون شرکت نمی‌کنند.

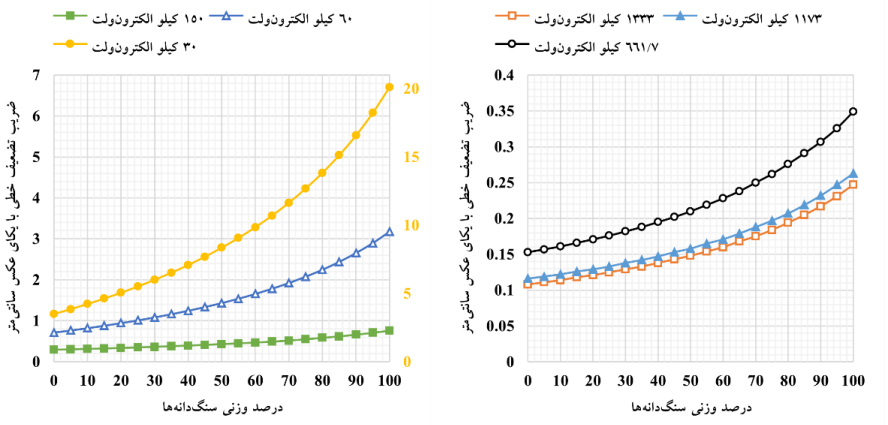
تغییرات در درصد وزنی سنگ‌دانه‌ها در بتن (مخلوط خمیر سیمان سخت‌شده و سنگ‌دانه‌ها)، منجر به تغییر در چگالی بتن (مطابق شکل ۲) می‌شود.



شکل (۲) چگالی بتن‌های ایلمنیتی بر حسب درصد وزنی سنگ‌دانه‌ها

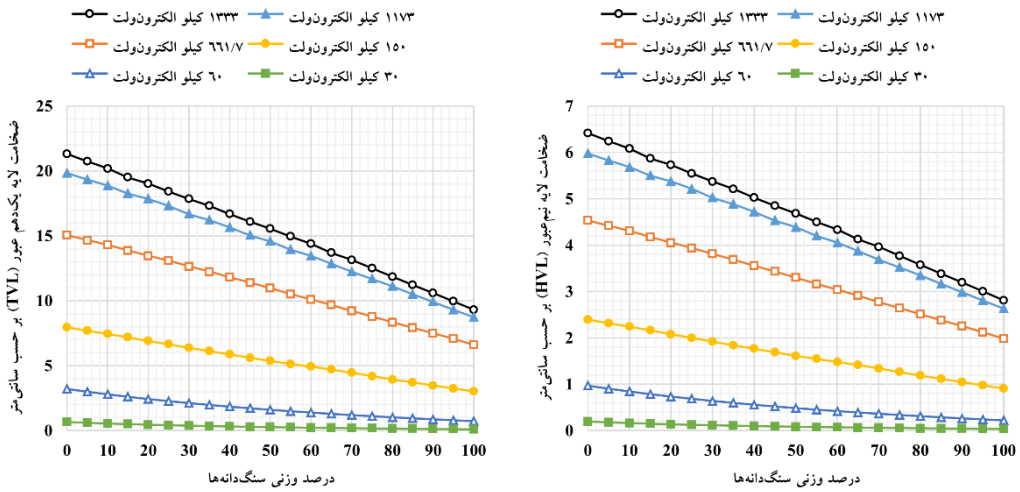
۳ - نتایج:

با بهره‌گیری از مدل شبیه‌سازی راستی‌آزمایی شده (شکل ۱)، مخلوط‌های بتنی حاوی درصدهای مختلف سنگ‌دانه‌های ایلمنیتی شبیه‌سازی شده و ضریب تضعیف خطی و ضخامت HVL و TVL آن‌ها در برابر پرتوهای ایکس و گاما با انرژی‌های متفاوت، محاسبه و در شکل‌های ۳ و ۴ در قالب نمودار ارائه شده است.



(ب) (الف)

شکل (۳) ضرایب تضعیف خطی بتن‌های ایلمنیتی در برابر پرتوهای ایکس (الف) و پرتوهای گاما (ب)



(الف) (ب)

شکل (۴) ضخامت لایه‌های نیم‌عبور (الف) و یک‌دهم عبور (ب) برای بتن‌های ایلمنیتی

پارامترهای ارائه شده در نمودارهای شکل‌های ۲، ۳ و ۴ برای درصد وزنی صفر مربوط به خمیر سخت شده سیمان و برای درصد وزنی ۱۰۰ مربوط به سنگ‌دانه‌ها می‌باشد.

بدیهی است که مخلوط بتنی حاوی ۱۰۰ درصد وزنی سنگ‌دانه و بدون هیچ‌گونه ماده سیمانی، به صورت تجربی قابل طراحی نیست. داده‌های ارائه شده در نمودارهای قبلی برای درصد وزنی ۱۰۰ مربوط به سنگ‌دانه‌های خالص ایلمنیت بوده و به هیچ عنوان نشان‌دهنده یک مخلوط بتنی نیست. دلیل اصلی درج این داده‌ها در نمودارها، ارائه‌ی پارامترهای ضریب تضعیف خطی، HVL و TVL برای سنگ‌دانه‌های خالص ایلمنیت بوده است.

۴ - بحث و نتیجه‌گیری:

در این پژوهش، از یک چیدمان از پیش راستی‌آزمایی شده در نرم‌افزار GEANT۴ برای تعیین پارامترهای حفاظتی بتن‌های ایلمنیتی با درصدهای وزنی مختلف استفاده شد. طبق داده‌های جدول ۲، ترکیبات غالب در این سنگ‌دانه‌ها، اکسیدهای تیتانیوم (TiO_2) (IV) و آهن (Fe_2O_3) (II) هستند. با توجه به محدوده معمول درصد وزنی سنگ‌دانه‌ها در بتن (۷۰ تا ۸۵ درصد) و نتایج حاصل از شبیه‌سازی‌ها، ضخامت لایه نیم‌عبور این بتن‌ها در برابر تابش‌های گاما با انرژی‌های ۱۳۳۳، ۱۱۷۳ و ۶۶۱/۷ کیلو الکترون‌ولت به ترتیب بین ۳/۳۸ تا ۳/۹۶، ۳/۱۷ تا ۳/۶۹ و ۲/۳۸ تا ۲/۷۷ سانتی‌متر و در برابر تابش‌های ایکس با انرژی‌های ۱۵۰، ۶۰ و ۳۰ کیلو الکترون‌ولت به ترتیب بین ۱/۱۲ تا ۱/۳۴، ۰/۲۸ تا ۰/۳۶ و ۰/۰۵ تا ۰/۰۶ سانتی‌متر برآورد شد. نتایج شبیه‌سازی‌ها (نمودارهای ارائه شده در شکل‌های ۳ و ۴)، به مهندسان کمک می‌کنند تا بتن با مشخصات دلخواه را طراحی و هزینه و زمان صرف شده برای طراحی را کاهش دهند.

۵ - مراجع:

[۱] Ray, K., Hudak, K., Citrin, D., & Stick, M. (۲۰۱٤). Biomarkers of radiation injury and response. In R. C. Gupta (Ed.), Biomarkers in Toxicology (pp. ٦٧٣–٦٨٧). Academic Press.

[۲] Tapio, S., et al. (۲۰۲۱). Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. Environment International, ١٤٦, ١٠٦٢٣٥.

[۳] Kim, J. H. (۲۰۱۸). Three principles for radiation safety: Time, distance, and shielding. Korean Journal of Pain, ٣١(٢), ١٤٥–١٤٦.

[٤] Paydar, A. Z., Balgehshiri, S. K. M., & Zohuri, B. (Eds.). (۲۰۲۳). Advanced Reactor Concepts (ARC) (pp. ١٦٥–٢٣٣). Elsevier.

[٥] Kathren, R. (١٩٦٤). William H. Rollins (١٨٥٢–١٩٢٩): X-ray protection pioneer. Journal of the History of Medicine and Allied Sciences, ١٩(٣), ٢٨٧–٢٩٥.

[٦] Zhang, H. (Ed.). (۲۰۱۱). Building Materials in Civil Engineering (pp. ٨١–٤٢٣). Woodhead Publishing.

[۷] Barbhuiya, S., Das, B. B., Norman, P., & Qureshi, T. (۲۰۲٤). A comprehensive review of radiation shielding concrete: Properties, design, evaluation, and applications. Structural Concrete, ۲۰۲٤, ١–٤٧.

[۸] Kharisov, B., & Kharissova, O. (۲۰۱۳). Main ionizing radiation types and their interaction with matter. Data, ٣.

[۹] Büyükünsal, A. (۲۰۱٦). Determination of the tenth and half value layer thickness of concretes with different densities. Acta Physica Polonica A, ١٢٩(٤), ٧٧٠–٧٧٢.

[۱۰] Sousa, A. M., et al. (۲۰۲۰). Stochastic analyses on relative viscosity of water-in-oil emulsions. In S. Pierucci et al. (Eds.), ٣٠th European Symposium on Computer Aided Process Engineering (pp. ١٢١-١٢٦). Elsevier.

[۱۱] Allison, J., et al. (۲۰۱٦). Recent developments in Geant٤. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, ٨٣٥, ١٨٦-٢٢٥.

[۱۲] Mosolov, V. (۲۰۱۷). The Lambert-Beer law in time domain form and its application. Applied Radiation and Isotopes, ١٢٨, ١–٥.

[۱۳] Mindess, S., & Young, J. F. (١٩٨١). Concrete. Prentice-Hall, Inc.

[١٤] Kosmatka, S., & Panarese, W. (١٩٨٨). Design and control of concrete mixes. Portland Cement Association.

[١٥] Mamlouk, M., & Zaniewski, J. (١٩٩٩). Materials for civil and construction engineers. Addison Wesley Longman, Inc.

[١٦] Mohamed, T., et al. (۲۰۲۳). Optimizing the production of a dense magnetite-ilmenite blend with lower radioactivity. Journal of Namibian Studies, ٣٤, ٢١٩٧-٥٥٢٣.

[۱۷] Asadi, H. (۲۰۱۸). Experimental Investigation of Mechanical Properties and Attenuation of Heavy Concrete Used in Nuclear Radiation Shielding. Master's thesis, Tabari Institute of Higher Education, Faculty of Civil Engineering.

[۱۸] Lotfi Omran, A. (۲۰۱۹). Investigation of Factors Affecting the Failure Properties of Heavy Concrete Used in Nuclear Radiation Shielding. Doctoral dissertation, University of Guilan, Faculty of Engineering.

[۱۹] Skripkiunas, G., Sasnauskas, V., Daukšys, M., & Vaičiukynienė-Palubinskaitė, D. (۲۰۰۷). Peculiarities of hydration of cement paste with addition of hydrosodalite. Materials Science-Poland, ٢٥(١), ٦٢٧-٦٣٥.

برآورد دز جذبی انسان از ترکیب [89Zr]Zr-Anti-VEGFR بر اساس داده‌های حیوانی (کد مقاله : ۱۱۰۴)

ذوالقدری، سمانه- محمدپور قاضی، فاطمه- کریمیان، آرزو-یوسف نیا، حسن
پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، گروه رادیوایزوتوپها و رادیوداروهای راکتوری

چکیده:
این مطالعه با هدف بررسی دز جذبی اندام مختلف بدن انسان پس از تزریق ترکیب [^{89}Zr]Zr-Anti-VEGFR انجام شد. این ترکیب نشاندار با خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۹۹٪ و فعالیت ویژه ۷۴ GBq/g تهیه گردید. مطالعات توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موش‌های توموری نشان داد که این ترکیب تجمع بالایی در تومورهای بیان کننده VEGF دارد. نتایج برآورد دز جذبی در اندام مختلف بدن انسان نشان داد که کبد و طحال به‌ترتیب بیشترین دز جذب‌شده را با ۱/۱۲ و۰/۷۲ mGy/MBq دریافت کردند. بر اساس یافته‌ها، این رادیودارو گزینه‌ای مناسب برای تصویربرداری PET از سرطان‌های با بیان بالای گیرنده VEGFR مانند سرطان تخمدان محسوب می‌شود.

کلمات کلیدی: زیرکونیوم-۸۹، تصویربرداری PET، دز جذبی انسان، Anti-VEGFR

Human Absorbed Dose Estimation of [^{89}Zr]Zr-Anti-VEGFR Complex Based on Animal Data

Zolghadri, Samaneh; Mohammadpour Ghazi, Fatemeh; Karimian, Arezou; Yousefnia, Hassan*
Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School, Reactor Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Group

Abstract:

This study aimed to investigate the absorbed dose of different human organs after injection of [۸۹Zr]Zr-Anti-VEGFR. This labeled compound was prepared with a radiochemical purity of more than ۹۹٪ and a specific activity of ۷٤ GBq/g. Biodistribution studies of the labeled compound in tumor-bearing mice showed that this compound has a high accumulation in VEGF-expressing tumors. The results of the absorbed dose estimation in different human organs demonstrated that the liver and spleen received the highest absorbed dose with ۱,۱۲ and ۰,۷۲ mGy/MBq, respectively. Based on the findings, this radiopharmaceutical is considered a suitable option for PET imaging of cancers with high expression of the VEGFR receptor, such as ovarian cancer.

Key words: ۸۹Zr, PET, Anti-VEGFR, Human absorbed dose

۱- مقدمه:

سرطان یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر است و در سال ۲۰۲۰ تقریباً موجب ۱۰ میلیون مرگ شده است [۱]. بقای بیماران و کیفیت زندگی آن‌ها به شدت به مرحله تشخیص بستگی دارد [۲]. تشخیص زودهنگام برای کاهش ابتلا و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان بسیار حیاتی است [۳]. امروزه، رادیوایمونوسینتی‌گرافی[۵۲] با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال[۵۳] که با رادیونوکلئیدهای مناسب نشاندار شده‌اند، به عنوان روشی خاص و دقیق برای تشخیص سرطان‌ها شناخته می‌شود [۴].

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی A[۵۴](VEGF-A) به عنوان یکی از اهداف پرکاربرد، یک عامل آنژیوژنیک قوی است که در تکثیر، بقا، مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و نفوذپذیری عروقی نقش دارد [۵]. این فاکتور در حدود نیمی از کارسینوم‌های کولورکتال بیش از حد بیان می‌شود و همچنین در انواع دیگر سرطان‌ها مانند تومورهای پستان، سرطان پانکراس و سرطان ریه دیده شده است[۹-۶].

در سال‌های اخیر، بیش از ۱۰۰ آنتی‌بادی یا مشتقات آنتی‌بادی توسط سازمان غذا و دارو[۵۵] تأیید شده‌اند [۱۰]. بواسیزومب یک نسخه انسانی‌شده از آنتی‌بادی مونوکلونال ضد VEGF است که به تمام ایزوفرم‌های VEGFR متصل می‌شود [۱۱]. این دارو برای درمان سرطان ریه غیرسلولی کوچک، سرطان کولورکتال متاستاتیک و سرطان تخمدان در ترکیب با شیمی‌درمانی تأیید شده است[۱۱,۱۲].

نشاندار کردن این داروی Anti-VEGF با رادیونوکلئیدهای درمانی (مانند ^{90}Y،^{131}I،^{177}Lu) و تشخیصی (مانند ^{64}Cu، ^{86}Y، ^{89}Zr، ^{99m}Tc، ^{111}In، ^{124}I، ^{125}I) گزارش شده است[۱۳]. در میان رادیونوکلئیدهای تشخیصی(^{89}Zr با نیمه‌عمر طولانی ۷۸/۴۱ ساعت) که با نیمه‌عمر زیستی آنتی‌بادی‌ها سازگار است، و از طریق جذب الکترون و انتشار پوزیترون فروپاشی می‌شود، گزینه جذابی برای تصویربرداری ایمنی به روش PET محسوب می‌شود [۱۴]. با توجه به ویژگی‌های مطلوب آن، ترکیبات نشاندار مختلفی از ^{89}Zr معرفی شده‌اند که نتایج امیدوارکننده‌ای در آزمایش‌های بالینی نشان داده‌اند [۱۸-۱۵].

هرچند نیمه‌عمر فیزیکی طولانی ^{89}Zr گاهی به عنوان مشکلی برای توسعه داروهای تشخیصی مطرح می‌شود، این مشکل را می‌توان با استفاده از حامل‌هایی با نیمه‌عمر زیستی کوتاه مانند پپتیدها حل کرد. به عنوان مثال، ارزیابی زیستی ^{89}Zr]Zr-۶۱۷-PSMA] در بیماران مبتلا به سرطان پروستات توزیع زیستی بسیار مناسب و نسبت‌های هدف به غیرهدف خوبی نشان داده است [۱۹]. اخیراً ترکیب ^{89}Zr]Zr-Anti-VEGF] حساسیت بالایی برای تشخیص سرطان‌های اولیه پستان [۲۰] و ارسینومای ریه غیرسلولی کوچک نشان داده است [۲۱].

دزیمتری در پزشکی هسته‌ای برای ارزیابی میزان دز جذب‌شده تابش توسط بیماران استفاده می‌شود. سازمان‌های غذا دارو آمریکا (FDA) و آژانس دارویی اروپا (EMA[۵۶]) برای صدور مجوز رادیوداروهای جدید، انجام آزمایش‌های دزیمتری را به‌منظور ارزیابی میزان تابش به اندام‌ها و بخش‌های کلیدی بدن ضروری می‌دانند تا خطرات احتمالی کاهش یابد. همچنین، ارزیابی فارماکوکینتیک و توزیع زیستی به پزشکان در تصمیم‌گیری‌های آگاهانه کمک می‌کند. رعایت دستورالعمل‌های کمیسیون بین‌المللی حفاظت در برابر پرتوها[۵۷] و دزسنجی پرتوی داخلی پزشکی[۵۸] دقت و اطمینان این ارزیابی‌ها را تضمین می‌کند. تفاوت‌های فیزیولوژیکی و متابولیکی بین گونه‌ها و انسان‌ها وجود دارد که می‌تواند بر توزیع و حذف رادیوفارماکولوژیک‌ها تأثیر

---

[۵۲] Radioimmunoscintigraphy (RIS)

[۵۳] monoclonal antibodies (mAbs)

[۵۴] vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)

[۵۵] Food and Drug Administration (FDA)

[۵۶] European Medicines Agency (EMA)

[۵۷] international commission on Radiological Protection (ICRP)

[۵۸] Medical internal radiation dosimetry (MIRD)

بگذارد. اگرچه این تفاوت‌ها ممکن است بر دقت برآورد دز تأثیر گذار باشند، مطالعه به عنوان ارزیابی اولیه پیش‌بینی دزیمتری در نظر گرفته می‌شود. این رویکرد با توصیه‌های کمیسیون بین المللی حفاظت رادیولوژیکی(ICRP ٦٢) سازگار است و از داده‌های حیوانی برای پیش‌بینی نتایج انسانی استفاده می‌کند. روش جرم نسبی ارگان به تفاوت‌های اندازه ارگان‌ها توجه دارد و برآوردی عملی برای ارزیابی ریسک و هدایت آزمایش‌های انسانی فراهم می‌کند [۲۲]. هدف دقیق از این مطالعه تخمین دز جذب‌شده اندام‌های مختلف انسان پس از تزریق ترکیب نشاندار ^{89}Zr]Zr-Anti-VEGF[به منظور تصویربرداری از تومورهای با بیان بالای VEGFR به روش PET است.

۲- روش کار:

۲-۱- تولید و کنترل کیفی ^{89}Zr

ایزوتوپ ^{89}Zr با استفاده از سیکلوترون ۳۰ مگاالکترون ولت IBA تولید شد. در این فرآیند، قرص $^{89}Y_2O_3$ به وزن ۳۳۰ میلی‌گرم تحت تابش پروتون با انرژی ۱۴ مگاالکترون ولت و شدت جریان ۲۵ میکروآمپر به مدت ۵ ساعت قرار گرفت. سپس هدف حل شده در محلول ۶ مولار اسید هیدروکلریک از طریق ستونی که با رزین ZR (۲۰۰ میلی‌گرم) آماده شده بود، عبور داده شد تا هدف و ناخالصی‌های احتمالی از ^{89}Zr جدا شوند. ستون طی چند مرحله با محلول اسید هیدروکلریک و آب شسته شد و در نهایت با ۱/۵ میلی‌لیتر محلول ۰/۱ مولار اسید اگزالیک، ^{89}Zr به صورت اگزالات استخراج گردید. خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی و رادیونوکلئیدی محصول نهایی به ترتیب با روش‌های طیف‌سنجی جرمی پلاسمای جفت‌شده القایی[۵۹]، رادیوکروماتوگرافی لایه‌نازک[۶۰] و اسپکترومتری گاما ارزیابی شد.

۲-۲- تهیه، کنترل کیفی و بررسی پایداری ترکیب نشاندار

در این مطالعه، آنتی‌بادی مونوکلونال از شرکت Roche خریداری و با فیلتر ۳۰ کیلو دالتونی آمیکون (مرک، آلمان) خالص‌سازی شد. برای اتصال دفروکسامین به آنتی‌بادی، نسبت مولی ۱:۱۰ استفاده و واکنش در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. جهت نشان‌دارسازی، ۱ میلی‌گرم از آنتی بادی کنژوگه شده با ۷۴ مگابکرل ^{89}Zr در اسیدیته ۷ ترکیب، و به مدت ۶۰ دقیقه تا ۳۷ درجه سانتی‌گراد گرما داده شد. خلوص رادیوشیمیایی با کروماتوگرافی لایه‌نازک روی کاغذ واتمن بررسی گردید. پایداری رادیوایمونوکونژوگه در بافر فسفات سالین[۶۱] و سرم خون انسان در مدت ۴۸ ساعت با روش کروماتوگرافی ارزیابی شد.

۲-۳- توزیع زیستی ترکیب نهایی در موش‌های توموری

توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موش‌های دارای تومور بیان کننده VEGFR بررسی گردید. موش‌ها در فواصل زمانی مشخص تشریح شده و فعالیت پرتوی هر اندام بر اساس پیک انرژی گامای ۹۰۸/۹ کیلوالکترون ولت مطابق با معادله(۱) زیر اندازه‌گیری شد [۲۳]:

$$A = \frac{N}{\varepsilon \gamma t_s k_1 k_2 k_3 k_4 k_5} \qquad (1)$$

[۵۹] plasma mass spectrometry (ICP-MS)

[۶۰] radio thin-layer chromatography (RTLC)

[۶۱] Phosphate-Buffered Saline (PBS)

در این معادله ، ε بازده آشکارسازی، γ احتمال انتشار گاما، t_s زمان جمع‌آوری طیف و k_1 تا k_0 ضرایب تصحیح برای واپاشی، تضعیف و از دست رفتن پالس است. N سطح زیر پیک خالص تصحیح‌شده می‌باشد که به‌صورت زیر محاسبه شد [۲۳] (معادله (۲)):

$$N = N_s - \frac{t_s}{t_b} N_b \qquad (۲)$$

در این رابطه، N_s سطح زیر پیک خالص نمونه، N_b سطح زیر پیک خالص پس‌زمینه، و t_b زمان جمع‌آوری طیف پس‌زمینه است. میزان ٪ID/g با تقسیم اکتیویته هر بافت بر اکتیویته تزریق‌شده و جرم اندام محاسبه شد. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شدند [۲۳] (معادله (۳)).

$$\%ID/g = \frac{A}{\text{injected activity} \times \text{Tissue mass}_{(g)}} \times ۱۰۰ \qquad (۳)$$

۲-۴- محاسبه اکتیویته تجمعی در اندام انسان

برای محاسبه اکتیویته تجمعی در اندام هدف، درصد دز تزریق‌شده (تصحیح‌نشده برای واپاشی) در هر اندام حیوان نسبت به زمان رسم شد. اکتیویته تجمعی هر اندام بر اساس معادله زیر محاسبه گردید [۲۳] (معادله(۴)):

$$\tilde{A} = \int_0^\infty A(t)\, dt \qquad (۴)$$

در این معادله، $A(t)$ بیانگر اکتیویته هر اندام در زمان t است. بین دو نقطه آزمایشی، یک تقریب خطی در نظر گرفته شد و آخرین نقطه آزمایشی برای هر اندام هدف به‌سمت بی‌نهایت بر اساس یک منحنی نمایی با ضریب نمایی برابر با ثابت واپاشی فیزیکی ^{89}Zr برون‌یابی شد.

جهت برون‌یابی اکتیویته تجمعی اندام‌های حیوان به اکتیویته تجمعی در اندام‌های انسان، روش برون‌یابی جرم نسبی اندام به‌کار گرفته شد [۲۳] (معادله (۵)):

$$\tilde{A}_{\text{Human organ}} = \tilde{A}_{\text{Animal organ}} \times \frac{\text{Organ mass}_{\text{human}}/\text{Body mass}_{\text{human}}}{\text{Organ mass}_{\text{animal}}/\text{Body mass}_{\text{animal}}} \qquad (۵)$$

۲-۶- محاسبه دز جذب‌شده معادل

در این روش از معادله رادار[۶۲] دز جذب‌شده در اندام‌های انسان محاسبه شد [۲۳] (معادله (۶)):

[۶۲] Radiation Dose Assessment Resource (RADAR)

$$D=\tilde{A}\times DF \qquad (۶)$$

DFs به مقادیر ثابت فاکتورهای دز اشاره دارند که در نرم‌افزار **OLINDA/EXM** در دسترس هستند. OLINDA/EXM نرم‌افزاری استاندارد برای دزیمتری پزشکی هسته‌ای است که دز جذب‌شده و S-value را بر اساس مدل MIRD و داده‌ها محاسبه می‌کند. در این مطالعه به دلیل عدم دسترسی به نرم افزار، تنها از ثابت فاکتورهای دز این نرم افزار استفاده شد.

۲-۷- تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها، در هر بازه سه موش کشته شدند. در نهایت برای مقایسه داده‌ها از آزمون تی دانشجویی(Student T-test)استفاده شد و تمام مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شد.

۳- نتایج

۳-۱- تولید و ارزیابی خلوص ^{89}Zr

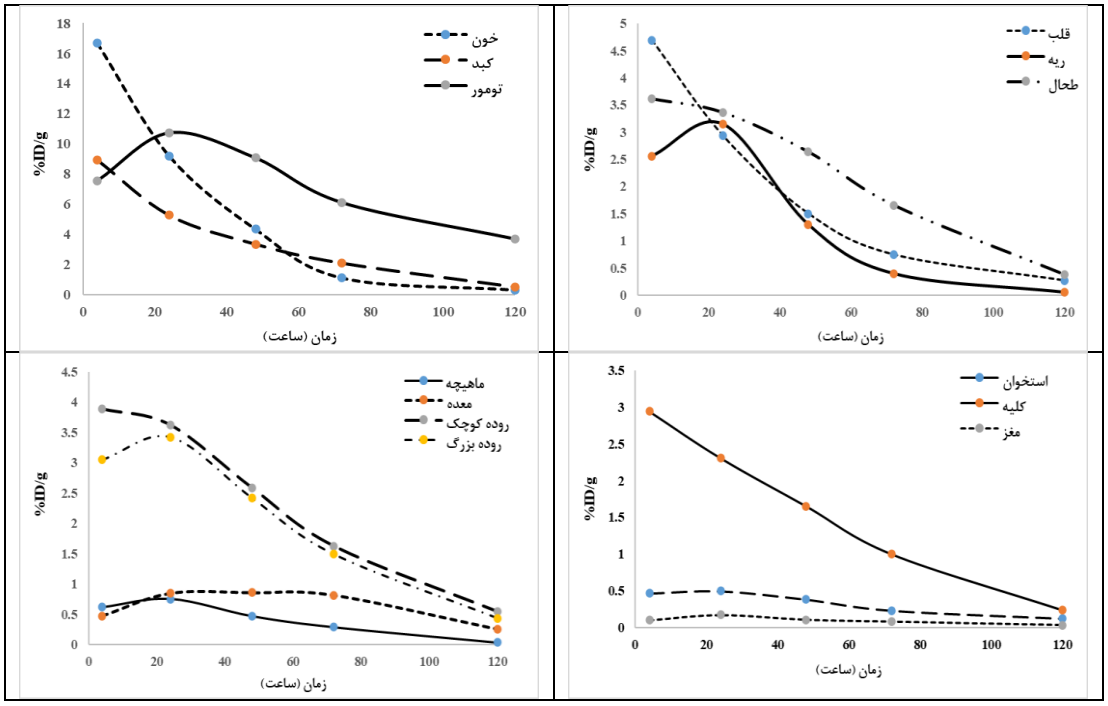
^{89}Zr با بمباران $^{89}Y_2O_3$ در سیکلوترون و شستشو با اسید اگزالیک به‌صورت زیرکونیوم اگزالات تولید شد. آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا وجود دو پرتو گامای اصلی ^{89}Zr را تأیید کرد. خلوص رادیوشیمیایی محلول بیش از ٪۹۹ بود. خلوص شیمیایی نیز با روش طیف‌سنجی پلاسمای القایی، ناخالصی‌های فلزی کمتر از ppm ۰/۱ را نشان داد.

۳-۲- تهیه و کنترل کیفی و پایداری ترکیب$[^{89}Zr]Zr$-Anti-VEGF

ترکیب $[^{89}Zr]Zr$-Anti-VEGF تحت شرایط بهینه با نسبت دفروکسامین به آنتی‌بادی ۱:۱۰، نسبت ^{89}Zr به آنتی‌بادی MBq/g ۷۴، دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و اسیدیته ۷ در شرایط بهینه نشاندارسازی تهیه شد. خلوص رادیوشیمیایی اولیه با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک اندازه گیری شد و پس از ۱ ساعت انکوباسیون بیش از ٪۹۹ بود. ترکیب نشاندار به علت وزن سنگین در ابتدای کاغذ باقی می‌ماند و زیرکونیوم آزاد در جبهه حلال به بالای کاغذ کروماتوگرافی می‌رود. این ترکیب نشاندار در بافر فسفات سالین و سرم انسانی پس از ۴۸ ساعت خلوص رادیوشیمیایی بالای ٪۹۱ را نشان داد که هنوز پایداری مناسبی (بالاتر از ٪۹۰) برای بررسی توزیع زیستی محسوب می‌گردد.

۳-۳- توزیع زیستی ترکیب $[^{89}Zr]Zr$-Anti-VEGF

توزیع‌زیستی ترکیب نشاندار در موش‌های توموری مورد ارزیابی قرار گرفت. منحنی‌های توزیع زیستی تصحیح نشده به واپاشی، پس از تزریق ترکیب نشاندار در شکل ۱ ارائه شده است. همانطور که مشاهده می شود اکتیویته با سرعت نسبتا کمی از خون پاک شده و در اندام متفاوت جذب می‌شود. بیشترین تجمع اکتیویته در تومور و کبد مشاهده می‌شود. بیشترین تجمع در تومور ۲۴ ساعت پس از تزریق مشاهده می‌گردد. این الگوی توزیع زیستی با توزیع زیستی سایر آنتی بادی‌ها در تطابق است.



شکل (۱) نمودار توزیع‌زیستی ترکیب نشاندار در موش توموری در ساعت‌های مختلف

۳-۵- دز جذب‌شده در اندام‌های انسان

اکتیویته تجمعی در اندام‌های انسان پس از تزریق ترکیب نهایی محاسبه گردید. دز جذب‌شده در هر یک از اندام‌های انسان پس از تزریق ترکیب ^{89}Zr]Zr-Anti-VEGF[^{89}] در جدول ۱ نمایش داده شده است.

جدول۱: دز جذبی ترکیب نشاندار در اندام های مختلف و مقایسه آن با ترکیبات مشابه

اندام	دز جذب شده (mGy/MBq)		
	^{89}Zr-Anti-VEGFR	^{89}Zr-Cetuximab	^{89}Zr-Trastuzumab
صفرا	۰/۵۷	–	۰/۸۶
روده بزرگ	۰/۵۹	–	۰/۵۸
روده کوچک	۰/۶	–	۰/۵۷
معده	۰/۳۶	–	۰/۶۳
قلب	۰/۳۸	–	۱/۱۱
کلیه	۰/۶۱	۱/۰۴	۱/۲۳
کبد	۱/۱۲	۲/۶۰	۱/۶۳
ریه	۰/۴۲	۰/۶۶	۰/۵۹
مغز استخوان	۰/۳۹	۰/۵۱	۰/۶۹
استخوان	۰/۴۲	–	۰/۷۹
طحال	۰/۷۲	۰/۸۹	۰/۸۶
بدن	۰/۳۱	۰/۵۰	۰/۵۵
منبع	[این مطالعه]	[۲۴]	[۲۵]

۴-بحث و نتیجه گیری

برآورد دز جذبی در انسان بر اساس داده‌های حیوانی با محدودیت‌هایی همراه است، زیرا تفاوت‌هایی در فارماکوکینتیک دارو، از جمله میزان جذب و دفع آن در اندام‌ها، میان گونه‌های مختلف و حتی بین افراد وجود دارد. این تفاوت‌ها ممکن است منجر به تخمین کمتر یا بیشتر از مقدار واقعی دز جذبی در انسان شود .با این حال، مطالعات حیوانی همچنان مرحله اولیه پذیرفته‌شده‌ای برای ارزیابی دزیمتری انسانی محسوب می‌شوند. این روش با توصیه‌های ICRP Publication ٦٢ سازگار است و نقش مهمی در هدایت مطالعات به سمت آزمایش‌های بالینی انسانی دارد. در مطالعات آینده، دقت این برآوردها از طریق مقایسه با داده‌های انسانی و نتایج منتشرشده از رادیوداروهای مشابه بررسی و اصلاح خواهد شد تا کاربرد بالینی آن‌ها دقیق‌تر و معتبرتر شود.

نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب [^{89}Zr]Zr-Anti-VEGF در اندام‌های مختلف توزیع شده و بیشترین جذب در کبد، طحال و کلیه‌ها مشاهده شد. با توجه به نمودار، جذب در محل تومور به طور مداوم افزایش یافت و در زمان‌های بیشتر از ۲۴ ساعت سطح بالایی از تجمع حفظ شد و بعد از آن روند نزولی دارد. این یافته‌ها نشان‌دهنده توانایی بالای این رادیودارو برای هدف‌گیری و شناسایی تومورهای بیان کننده VEGF است. به طور کلی هر چه نیمه عمر فیزیکی رادیوایزوتوپ و نیمه عمر بیولوژیکی رادیودارو کمتر باشد نیمه عمر موثر رادیودارو کوچک‌تر می‌باشد که این امر مستقیما بر روی توزیع زیستی و دز جذب شده اندام‌های مختلف تاثیر خواهد گذاشت. دز جذبی به‌دست‌آمده نشان داد که بالاترین میزان دز جذب شده در کبد (۱/۱۲ mGy/MBq)، طحال (۰/۷۲ mGy/MBq) و کلیه‌ها (۰/۶۱ mGy/MBq) بوده که مطابق با نتایج مطالعات قبلی است [۲۶، ۲۷]. کاهش تدریجی جذب در سایر بافت‌ها همراه با افزایش انتخابی در تومور، کارایی این ترکیب را برای تصویربرداری طولانی‌مدت را تأیید می‌کند.

۵- مراجع:

[۱] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F.,۲۰۲۱. Global cancer statistics ۲۰۲۰: GLOBOCAN estimates of incidence andmortality worldwide for ۳٦ cancers in ۱۸٥ countries. CA A Cancer J. Clin. ۷۱,۲۰۹–۲٤۹.

[۲] Hawkes, N., ۲۰۱۹. Cancer survival data emphasise importance of early diagnosis. BMJ ۳٦٤, l٤۰۸.

[۳] Tobore, T.O., ۲۰۱۹. On the need for the development of a cancer early detection, diagnostic, prognosis, and treatment response system. Future Sci OA ٦, FSO٤۳۹.

[٤] Abbas Abadi, S., Alirezapour, B., Kert´esz, I., Rasaee, M.J., Mohammadnejad, J., Paknejad, M., Yousefnia, H., Zolghadri, S., ۲۰۲۱. Preparation, quality control, and biodistribution assessment of [۱۱۱In]In-DOTA-PR۸۱ in BALB/c mice bearing breast
tumors. J. Label. Compd. Radiopharm. ٦٤, ۱٦۸–۱۸۰.

[٥]Yoon, J.K., Park, B.N., Ryu, E.K., An, Y.S., Lee, S.J., ۲۰۲۰. Current perspectives on ۸۹ZrPET imaging. Int. J. Mol. Sci. ۲۱, ٤۳۰۹.

[٦] Zhang, C., Hao, L., Wang, L., Xiao, Y., Ge, H., Zhu, Z., Luo, Y., Zhang, Y., Zhang, Y., ۲۰۱۰. Elevated IGFIR expression regulating VEGF and VEGF-C predicts lymph node metastasis in human colorectal cancer. BMC Cancer ۱۰, ۱۸٤.

[۷]Shokri, A., Pirouzpanah, S., Foroutan-Ghaznavi, M., Montazeri, V., Fakhrjou, A., NozadCharoudeh, H., Tavoosidana, G., ۲۰۱۹. Dietary protein sources and tumoral overexpression of RhoA, VEGF-A and VEGFR۲ genes among breast cancer patients. Genes Nutr ۱٤, ۲۲.

[۸] Costache, M.I., Ioana, M., Iordache, S., Ene, D., Costache, C.A., S˘ aftoiu, A., ۲۰۱۵. VEGF expression in pancreatic cancer and other malignancies: a review of the literature. Rom. J. Intern. Med. ۵۳, ۱۹۹–۲۰۸.
[۹] Frezzetti, D., Gallo, M., Maiello, M.R., D'Alessio, A., Esposito, C., Chicchinelli, N., Normanno, N., De Luca, A., ۲۰۱۷. VEGF as a potential target in lung cancer. Expert Opin. Ther. Targets ۲۱, ۹۵۹–۹۶۶.
[۱۰] Jin, S., Sun, Y., Liang, X., Gu, X., Ning, J., Xu, Y., Chen, S., Pan, L., ۲۰۲۲. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. Sig Transduct Target Ther ۷, ۳۹.
[۱۱] Stollman, T.H., Scheer, M.G., Leenders, W.P., Verrijp, K.C., Soede, A.C., Oyen, W.J., Ruers, T.J., Boerman, O.C., ۲۰۰۸. Specific imaging of VEGF-A expression with radiolabeled anti-VEGF monoclonal antibody. Int. J. Cancer ۱۲۲, ۲۳۱۰–۲۳۱۴.
[۱۲] Koukourakis, M.I., Mavanis, I., Kouklakis, G., Pitiakoudis, M., Minopoulos, G., Manolas, C., Simopoulos, C., ۲۰۰۷. Early antivascular effects of bevacizumab antiVEGF monoclonal antibody on colorectal carcinomas assessed with functional CT imaging. Am. J. Clin. Oncol. ۳۰, ۳۱۵–۳۱۸.
[۱۳] Masłowska, K., Halik, P.K., Tymecka, D., Misicka, A., Gniazdowska, E., ۲۰۲۱. The role of VEGF receptors as molecular target in nuclear medicine for cancer diagnosis and combination therapy. Cancers ۱۳, ۱۰۷۲.
[۱۴] Heskamp, S., Raav´e, R., Boerman, O., Rijpkema, M., Goncalves, V., Denat, F., ۲۰۱۷. ۸۹ZrImmuno-Positron emission tomography in oncology: state-of-the-art ۸۹Zr radiochemistry. Bioconjugate Chem. ۲۸, ۲۲۱۱–۲۲۲۳.
[۱۵] Mohammadpour-Ghazi, F., Yousefnia, H., Divband, G., zolghadri, S., alirezapour, B., shakeri, F., ۲۰۲۳a. Development and evaluation of [۸۹Zr]Zr-trastuzumab for clinical applications. Asia Ocean J Nucl Med Biol ۱۱, ۱۳۵–۱۴۴.
[۱۶]Ulaner, G.A., Hyman, D.M., Lyashchenko, S.K., Lewis, J.S., Carrasquillo, J.A., ۲۰۱۷. ۸۹Zrtrastuzumab PET/CT for detection of human epidermal growth factor receptor ۲- positive metastases in patients with human epidermal growth factor receptor ۲- negative primary breast cancer. Clin. Nucl. Med. ۴۲, ۹۱۲–۹۱۷.
[۱۷] Adams, H., Van de Garde, E.M., Van Moorsel, C.H., Vugts, D.J., Van Dongen, G.A., Grutters, J.C., Keijsers, R.G., ۲۰۱۹. [۸۹Zr]Zr-rituximab PET/CT activity in patients with therapy refractory interstitial pneumonitis: a feasibility study. Am J Nucl Med Mol Imaging ۹, ۲۹۶–۳۰۸.
[۱۸] Mohammadpour-Ghazi, F., Yousefnia, H., Zolghadri, S., Yarmohammadi, M., Alirezapour, B., Rahiminejad, A., Aslani, G., ۲۰۲۳b. Production of radioimmunoPET grade zirconium-۸۹. Iran. J. Nucl. Med. ۳۱, ۲۰–۲۸.
[۱۹] Rosar, F., Schaefer-Schuler, A., Bartholoma, ¨ M., Maus, S., Petto, S., Burgard, C., Priv´e, B. M., Franssen, G.M., Derks, Y.H., Nagarajah, J., Khreish, F., ۲۰۲۲. [۸۹Zr] Zr-PSMA-۶۱۷ PET/CT in biochemical recurrence of prostate cancer: first clinical experience from a pilot study including biodistribution and dose estimates. Eur J Nucl Med Mol Imaging ۴۹, ۴۷۳۶–۴۷۴۷.

[۲۰] Gaykema, S.B., Brouwers, A.H., Lub-de Hooge, M.N., Pleijhuis, R.G., TimmerBosscha, H., Pot, L., van Dam, G.M., van der Meulen, S.B., de Jong, J.R., Bart, J., de Vries, J., Jansen, L., de Vries, E.G., Schroder, ¨ C.P., ۲۰۱۳. ۸۹Zr-bevacizumab PET
imaging in primary breast cancer. J. Nucl. Med. ٥٤, ١٠١٤–١٠١٨.
[۲۱] Bahce, I., Huisman, M.C., Verwer, E.E., Ooijevaar, R., Boutkourt, F., Vugts, D.J., Van Dongen, G.A., Boellaard, R., Smit, E.F., ۲۰۱٤. Pilot study of (٨٩)Zr-bevacizumab positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer. EJNMMI Res. ٤, ٣٥.
[۲۲] ICRP, ١٩٩٢. Radiological Protection in Biomedical Research. ICRP Publication ٦٢. Ann. ICRP ٢٢ (٣).
[۲۳] Yousefnia H, Zolghadri S. Estimated human absorbed dose of a new ١٥٣Sm bone seeking agent based on biodistribution data in mice: Comparison with ١٥٣Sm-EDTMP. Physica Medica. ٢٠١٥ Nov ١;٣١(٧):٧١٤-٩.
[۲٤] Makris NE, Boellaard R, van Lingen A, Lammertsma AA, van Dongen GA, Verheul HM, Menke CW, Huisman MC. PET/CT-derived whole-body and bone marrow dosimetry of ٨٩Zr-cetuximab. Journal of Nuclear Medicine. ٢٠١٥ Feb ١;٥٦(٢):٢٤٩-٥٤.
[۲٥] Laforest R, Lapi SE, Oyama R, Bose R, Tabchy A, Marquez-Nostra BV. Zr٨٩. Trastuzumab: evaluation of radiation dosimetry, safety, and optimal imaging parameters in women with HER٢-positive breast cancer. Mol Imaging Biol. ٢٠١٦;١٨(٦):٩٥٢-٩.
[۲٦] Jauw, Y.W.S.; Bensch, F.; Brouwers, A.H.; et al. Interobserver reproducibility of tumor uptake quantification with ٨٩Zr-immuno-PET: A multicenter analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, ٢٠١٩, ٤٦(٩), ١٨٤٠-١٨٤٩
[۲٦] Pippin, C.G.; Parker, T.A.; McMurry, T.J.; Brechbiel, M.W. Spectrophotometric method for the determination of a bifunctional DTPA ligand in DTPA-monoclonal antibody conjugates. *Bioconjug. Chem.,* ١٩٩٢, *3*(٤), ٣٤٢-٣٤٥ .

بررسی پتانسیل آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 نشاندار شده با زیرکونیوم-۸۹ جهت تصویربرداری مولکولی از لنفوم غیرهوچکین (کد مقاله : ۱۱۰۵)

ذوالقدری، سمانه- محمدپور قاضی، فاطمه- طاعتی، فاطمه-یوسف نیا، حسن
پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، گروه رادیوایزوتوپها و رادیوداروهای راکتوری

چکیده:
در این مطالعه، ترکیب نشاندار ^{89}Zr-Anti-CD۲۰ با خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۹۹٪ و فعالیت ویژه بالا تهیه شد. نتایج مطالعات پایداری نشان داد این ترکیب در سرم انسانی و بافر فسفات سالین تا ۴۸ ساعت پایدار باقی می‌ماند. بررسی توزیع زیستی در موش‌های توموری نشان داد که بیشترین تجمع در تومور و کبد مشاهده شد که با سایر مطالعات مشابه در تطابق است. این ترکیب توانایی بالایی در هدف‌گیری سلول‌های B دارای گیرنده CD۲۰ و تصویربرداری دقیق از لنفوم غیرهوچکین را نشان داد. علاوه بر تشخیص، این ترکیب می‌تواند به‌عنوان ابزاری کارآمد برای ارزیابی پاسخ به درمان و توسعه رادیوایمونوتراپی هدفمند در کشور مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: زیرکونیوم-۸۹، تصویربرداری PET، لنفوم غیرهوچکین، Anti-CD۲۰

Investigating the potential of anti-CD۲۰ monoclonal antibody labeled with ^{89}Zr for molecular imaging of non-Hodgkin lymphoma

Zolghadri, Samaneh; Mohammadpour Ghazi, Fatemeh; Taati, Fateme; Yousefnia, Hassan*
Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School, Reactor Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Group

Abstract:
In this study, the ^{89}Zr-Anti-CD۲۰ labeled compound with a radiochemical purity of more than ۹۹٪ and high specific activity was prepared. The results of stability studies showed that this compound remained stable in human serum and phosphate buffered saline for up to ٤٨ h. Biodistribution studies in tumor-bearing mice showed that the highest accumulation was observed in the tumor and liver, which is consistent with other similar studies. This compound showed a high ability to target CD۲۰ receptor-positive B cells and accurate imaging of non-Hodgkin lymphoma. In addition to diagnosis, this compound can be used as an efficient tool for assessing response to treatment and developing targeted radioimmunotherapy in the country.

Key words: ^{89}Zr, PET scan, non-Hodgkin lymphoma, Anti-CD۲۰

۱- مقدمه:

سرطان لنفوم غیرهوچکین[۱] یکی از شایع‌ترین انواع بدخیمی‌های مرتبط با سیستم ایمنی بوده و حدود ۹۰٪ از موارد لنفوم را شامل می‌شوند. این سرطان عمدتاً به مراحل مختلف تکامل سلول‌های B مربوط است. تشخیص زودهنگام این بیماری می‌تواند منجر به بهبود نتایج درمانی شود [۲،۱]. روش‌های پزشکی هسته‌ای از جمله ابزارهایی هستند که می‌توانند در مراحل اولیه

سرطان به تشخیص کمک کنند [۳]. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال[۶۳] در سال ۱۹۷۵ معرفی شده و در دهه‌های اخیر به پیشرفت‌های زیادی دست یافته‌اند. آنتی‌بادی ریتوکسیمب به عنوان یک آنتی بادی ضد CD۲۰ ، از پرکاربردترین آنتی‌بادی های مونوکلونال در درمان سرطان‌ها لنفوم غیر هوچکین است که به پروتئین CD۲۰ که بر روی سطح سلول‌های B قرار داردمتصل میشود. ترکیب این آنتی‌بادی با رادیونوکلیدها، مانند ^{131}I،^{99m}Tcو ^{188}Re رویکرد مؤثری در درمان و تصویربرداری سرطان‌های مرتبط با سیستم ایمنی است [۴-۸].

اولین رادیونوکلیدهای استفاده‌شده در تصویربرداری برش‌نگاری با گسیل پوزیترون[۶۴] شامل^{11}C (نیمه‌عمر ۲۴ دقیقه)، ^{13}N(نیمه‌عمر ۱۰ دقیقه) و ^{15}O (نیمه‌عمر ۲ دقیقه) بودند. بعدها ^{18}F با نیمه‌عمر ۱۱۰ دقیقه و حامل‌های زیستی مانند فلوئور دئوکسی گلوکز[۶۵] معرفی شد. با این حال، برای کاربردهای خاص مانند نشاندار سازی با آنتی‌بادی مونوکلونال، رادیونوکلیدهای جدیدتری مانند ^{89}Zr (نیمه‌عمر ۷۸/۴ ساعت)، ^{64}Cu (نیمه‌عمر ۱۲/۷ساعت)، و ^{124}I (نیمه‌عمر ۴/۲ روز) بررسی شدند [۹،۱۰]. تصویربرداری PET به عنوان یک ابزار قدرتمند در تصویربرداری مولکولی است. در این میان، رادیونوکلید ^{89}Zr با ویژگی‌های فیزیکی خاص از جمله نیمه‌عمر طولانی (حدود ۷۸/۴ ساعت) موجب می‌شود این رادیونوکلید مدت زمان طولانی‌تری در بدن باقی بماند و نسبت به دیگر ایزوتوپ‌ها کمتر تجزیه شود در نتیجه پایداری بالایی دارد، بنابراین گزینه مناسبی برای نشاندارسازی آنتی‌بادی‌ها است. این روش که به عنوان Immuno-PET شناخته می‌شود، حساسیت و ویژگی‌های هدف‌گیری خاص دارد. ^{89}Zrنسبت به ^{124}I به دلیل جذب پایین در بافت‌های غیرهدف، تولید اقتصادی، پایداری شیمیایی بالا و رزولوشن فضایی برتر، مزایای بیشتری ارائه می‌دهد [۱۱،۱۲].

آنتی‌بادی ریتوکسیمب با ^{89}Zr نشان دار شده و نتایج امیدوارکننده‌ای در تصویربرداری بیماران مبتلا به غیر هوچکین نشان داده است. این ترکیب نشاندار قادر است تصاویری با وضوح بالا ایجاد کند که تشخیص ضایعات اولیه و متاستاتیک را تسهیل کرده و اطلاعات حیاتی در مورد مرحله‌بندی بیماری و هدایت تصمیمات درمانی ارائه دهد. این تکنیک همچنین امکان ارزیابی غیرتهاجمی پاسخ به درمان و پایش مؤثر باقی‌مانده‌های بیماری را فراهم می‌کند[۱۳-۱۶]. لذا با توجه به اهمیت رادیوداروی Zr-Anti-CD20 [۸۹] در هدف‌گیریCD20 ، هدف از این پژوهش، تولید این رادیودارو در کشور و ارائه جنبه‌های پیش‌بالینی این رادیودارو است. این پژوهش شامل تهیه، بررسی خلوص رادیوشیمیایی و توزیع زیستی رادیودارو در موش‌های توموری است.

۲- روش کار:

پی-ایزوتیوسیانات-بنزیل-دفروکسامین[۶۶] از شرکت ماکروسایکلیکز[۶۷] (ایالات متحده) خریداری شد. اکسید ایتریوم (با خلوص شیمیایی ۹۹.۹٪)، آنتی‌بادی ضد CD20 و سایر مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلدریچ[۶۸] (ایالات متحده) تهیه شدند.

---

۱ Non-Hodgkin lymphoma (NHL)

۶۳ Monoclonal antibody (mAb)

۶۴ Positron emission tomography (PET)

۶۵ Fluorodeoxyglucose (FDG)

۶۶ p-SCN-Bn-deferoxamine

۶۷ Macrocyclics Inc

۶۸ Sigma Aldrich Co

۲-۱- تولید و کنترل کیفی زیرکونیوم-۸۹

هدف $^{89}Y_2O_3$ با پروتون‌های ۱۵مگا الکترون ولت و جریان ۱۲۵ میکروآمپر بر ساعت در سیکلوترون ۳۰ مگا الکترون ولت (IBA) از طریق واکنش $^{89}Y(p,n)^{89}Zr$ تولید شد. هدف پرتودهی شده با اسید کلریدریک ۶ مولار حل شد و از ستون حاوی رزین ZR عبور داده شد. خلوص شیمیایی، رادیوشیمیایی و رادیونوکلیدی محلول نهایی با روش‌های رادیوکروماتوگرافی لایه نازک[۶۹]، طیف‌سنجی گاما (آشکارساز ژرمانیمی با خلوص بالا[۷۰] مدل EGPC 80-200R) و طیف‌سنجی جرمی پلاسمای القایی (مدل Varian Inc. ES - ۷۳۰، ایالات متحده) تعیین شد.

۲-۲- کانژوگاسیون دفروکسامین، و تهیه و کنترل کیفی ترکیب نشاندار

اتصال دفروکسامین به آنتی‌بادی ضد CD20 (۵ میلی گرم بر میلی لیتر) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و اسیدیته ۹ با استفاده از بافر کربنات سدیم ۰/۱ مولار انجام شد. برای حذف باقی‌مانده‌های دفروکسامین از فیلترهای مخصوص استفاده گردید. غلظت‌های نهایی دفروکسامین با روش استاندارد تعیین شد [۱۷]. جهت تهیه ترکیب نشاندار ابتدا ۲۰۰ میکرو لیتر اسید اگزالیک ۱ مولار ، ۱۰۰ میکرولیتر کربنات سدیم ۲ مولار به محلول ^{89}Zr-oxalic acid] (۱۸۵ مگابکرل) اضافه شد. سپس مقادیر مختلفی از DFO-Anti-CD20 (۰/۵ تا ۲ میلی‌گرم) به مخلوط اضافه گردید. خلوص رادیوشیمیایی محصول نهایی با روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک و محلول اسید سیتریک ۲۰ میلی مولار با اسیدیته ۴/۵ مورد بررسی قرار گرفت.

۲-۳- مطالعات پایداری

پایداری ترکیب در سرم انسانی (۳۷ درجه سانتی‌گراد) و بافرفسفات سالین[۷۱] (۴ درجه سانتی‌گراد) به مدت ۴۸ ساعت بررسی شد. بدین منظور ترکیب به سرم تازه انسانی (۵۰۰ میکرولیتر) اضافه شده و خلوص رادیو شیمیایی با روش کروماتوگرافی لایه نازک در فواصل زمانی مختلف تا ۴۸ ساعت پس از انکوباسیون اندازه‌گیری شد. پایداری ترکیب در بافر سدیم فسفات سالین پس از نگهداری در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در فواصل زمانی مختلف بررسی شد.

۲-۴- توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موشهای توموری

ترکیب نشاندار(۱۰۰ میکرولیتر؛ ۷/۴ مگا بکرل) با اسیدیته ۷ به موش های توموری از طریق ورید دمی تزریق شد و توزیع زیستی ترکیب در بافت‌های مختلف شامل قلب، طحال، معده، روده، کلیه‌ها، استخوان، عضلات، ریه، مغز، پوست و کبد در فواصل زمانی ۴، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۲۰ ساعت بررسی شد (n=3). در ادامه فعالیت بافت‌ها اندازه‌گیری شده و به صورت درصد تجمعی به ازای هر گرم (%ID/g) گزارش شد.

۳- نتایج:

۳-۱- اتصال دفروکسامین به آنتی‌بادی ضد CD20

نسبت شلاتور به آنتی‌بادی و زمان انکوباسیون طی چندین آزمایش بهینه‌سازی گردید. بهترین عملکرد در نسبت ۱:۱۰ و زمان انکوباسیون ۶۰ دقیقه مشاهده شد. در این شرایط، اسیدیته روی ۹/۰ تنظیم گردید و دما در ۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ شد.

---

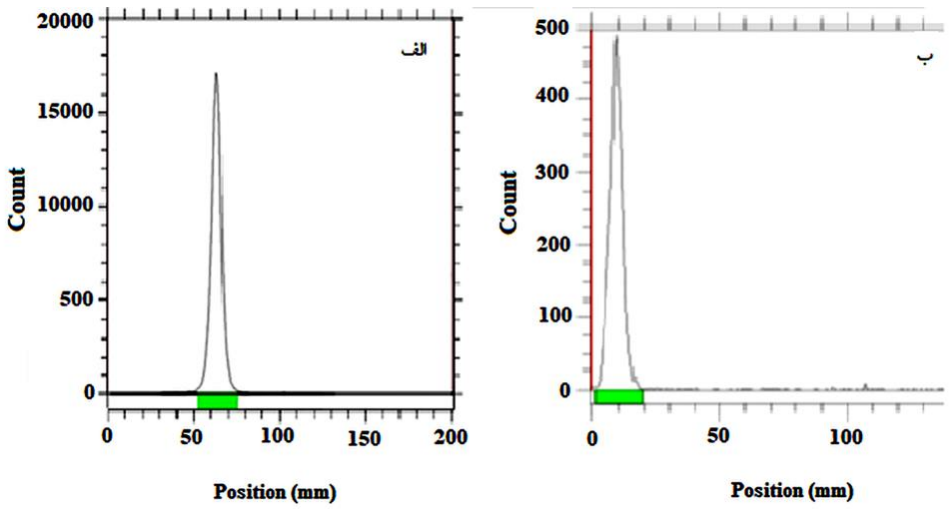
[۶۹] Radio-Thin Layer Chromatography (RTLC)

[۷۰] High-Purity Germanium (HPGe)

[۷۱] Phosphate-Buffered Saline (PBS)

۲-۳- تهیه و کنترل کیفی ترکیب نشاندار

بهترین روش برای نشاندارسازی پس از انجام آزمایش‌های مختلف گزارش شد: ۱ میلی‌گرم ترکیب نشاندار به ویال حاوی ^{89}Zr با اسیدیته حدود ۷/۲-۶/۸ اضافه شد و واکنش به مدت ۵۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد ادامه یافت. بعد از تهیه ترکیب نشاندار در شرایط بهینه که مطابق بالا ذکر شد، خلوص رادیو شیمیایی ارزیابی گردید که بالاتر از ٪۹۹ بود شکل (۱).



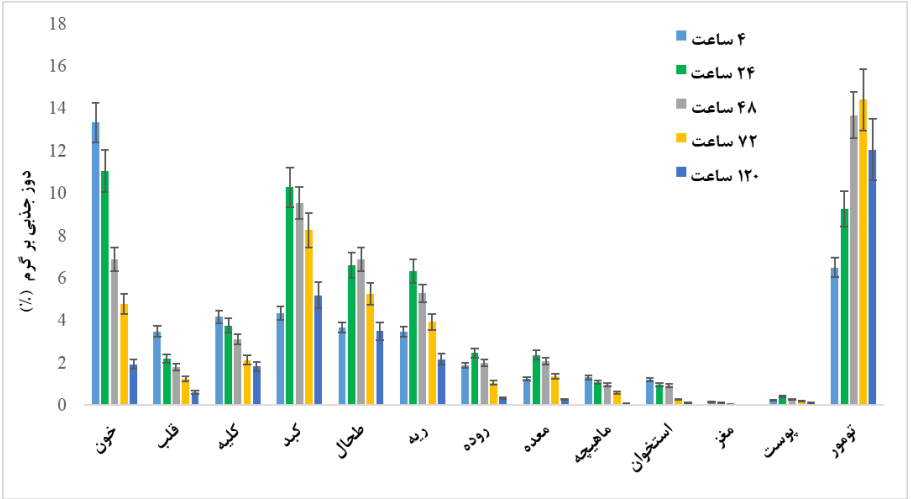
شکل (۱) کروماتوگراغی لایه نازک از ^{89}Zr (الف) و ^{89}Zr-Anti-CD۲۰ (ب) با استفاده از اسید سیتریک ۲۰ میلی‌مولار.

۳-۳- مطالعات پایداری

پایداری ترکیب در سرم انسانی و بافر فسفات سالین به مدت ۴۸ ساعت پس از آماده‌سازی بررسی شد. نتایج نشان‌دهنده پایداری بالای ٪۹۶ این ترکیب نشاندار را پس از ۴۸ ساعت نشان داد.

۴-۳- توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موش‌های توموری

توزیع زیستی در زمان‌های ۴، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۱۲۰ ساعت در موش‌های سالم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که این ترکیب به طور خاص در بافت‌های هدف تجمع پیدا می‌کند و توزیع زیستی مطلوبی دارد.



شکل (۲) نمودار توزیع زیستی در اندام‌های مختلف موشهای توموری در بازه های زمانی متفاوت

۴- بحث و نتیجه‌گیری

امروزه، تصویربرداری PET با استفاده از ^{89}Zr به‌عنوان ابزاری جالب و قدرتمند در پزشکی دقیق شناخته می‌شود. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال نشان‌دار شده با ^{89}Zr به‌طور پیش‌بالینی و بالینی در مراکز تحقیقاتی مختلف مورد استفاده قرار گرفته‌اند. آنتی‌بادی ضد CD20 با ^{89}Zr می‌تواند برای اهداف متعددی مانند طراحی دارو، ارزیابی رفتار دارو، پیش‌بینی سمیت دارو به‌کار رود [۱۸]. آنتی‌بادی نشاندار شده یک آنتی بادی مونوکلونال ضد CD20 با قابلیت هدف‌گیری لنفوسیت‌های بدخیم نوع B بوده و سال‌ها به‌طور مؤثر برای درمان بیماران مبتلا به بدخیمی‌های لنفوئیدی مورد استفاده قرار گرفته است. همچنین ترکیب نشاندار-^{89}Zr Anti-CD20 به‌عنوان ابزاری قدرتمند برای هدف‌گیری بدخیمی‌های لنفوئیدی، از جمله لنفوم غیرهوچکین شناخته شده و کارآزمایی‌های بالینی مختلفی با استفاده از این ترکیب نشاندار انجام شده است [۱۶].

در این مطالعه، ترکیب نشاندار با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۹٪ تولید شد. توزیع زیستی ترکیب نشاندار در موش‌های توموری نشان داد که بالاترین میزان تجمع آن در تومور خواهد بود. در میان اندام‌های دیگر، کبد، کلیه و طحال بالاترین تجمع را نشان داده‌اند که به‌ویژه در ساعات اولیه قابل‌توجه است؛ این موضوع منعکس‌کننده نقش این اندام‌ها در فرآیندهای تصفیه و ذخیره‌سازی مواد است. از سوی دیگر، مغز و پوست کمترین میزان تجمع را نشان داده‌اند که می‌تواند ناشی از محدودیت عبور ماده از سد خونی-مغزی و نفوذپذیری اندک در پوست باشد. همچنین، پاکسازی سریع از بافت‌های عضلانی و استخوان‌ها مشاهده شد که حاکی از عدم تمایل ماده به تجمع طولانی‌مدت در این بافت‌هاست. به‌طورکلی، این نتایج نشان داد که این ترکیب قابلیت بالایی در شناسایی اهداف دارای گیرنده CD20 دارد. این ویژگی امکان تصویربرداری دقیق از لنفوم غیرهوچکین را فراهم کرده و به تشخیص بهتر پایش دقیق پاسخ به درمان کمک می‌نماید.

۵- مراجع:

[۱] Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Wagle, N.S.; Jemal, A. Cancer statistics,۲۰۲۳. *CA Cancer J. Clin.,* ۲۰۲۳, *73*(۱), ۱۷-٤۸.

[۲] Whitaker, K. Earlier diagnosis: The importance of cancer symptoms. *Lancet Oncol.,* ۲۰۲۰, ۲۱(۱), ٦-۸.

[۳] Kramer-Marek, G.; Capala, J. The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumour Biol.,* ۲۰۱۲, *33*(۳), ٦۲۹-٦٤۰.

[٤] Liu, J.K.H. The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations. *Ann. Med. Surg. (Lond.),* ۲۰۱٤, *3*(٤), ۱۱۳-۱۱٦.

[٥] Selewski, D.T.; Shah, G.V.; Mody, R.J.; Rajdev, P.A.; Mukherji, S.K. Rituximab (Rituxan). *AJNR Am. J. Neuroradiol.,* ۲۰۱۰, *31*(۷), ۱۱۷۸-۱۱۸۰.

[٦] Pierpont, T.M.; Limper, C.B.; Richards, K.L. Past, present, and future of rituximab—the world's first oncology monoclonal antibody therapy. *Front. Oncol.,* ۲۰۱۸, *8*, ۱٦۳.

[۷] Dias, C.R.; Jeger, S.; Osso, J.A., Jr; Müller, C.; De Pasquale, C.; Hohn, A.; Waibel, R.; Schibli, R. Radiolabeling of rituximab with ^{188}Re and ^{99m}Tc using the tricarbonyl technology. *Nucl. Med. Biol.,* ۲۰۱۱, *38*(۱), ۱۹-۲۸.

[۸] Tran, L.; Baars, J.W.; Maessen, H.J.; Hoefnagel, C.A.; Beijnen, J.H.; Huitema, A.D.R. A simple and safe method for ^{131}I radiolabeling of rituximab for myeloablative high-dose radioimmunotherapy. *Cancer Biother. Radiopharm.,* ۲۰۰۹, *24*(۱), ۱۰۳-۱۱۰.

[۹]Miele, E.; Spinelli, G.P.; Tomao, F.; Zullo, A.; De Marinis, F.; Pasciuti, G.; Rossi, L.; Zoratto, F.; Tomao, S. Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology – utility of ۱۸FFluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J. Exp. Clin. Cancer Res.,* ۲۰۰۸, *27*(۱), ۵۲.

[۱۰] Pruszyński, M.; Majkowska-Pilip, A.; Loktionova, N.S.; Eppard, E.; Roesch, F. Radiolabeling of DOTATOC with the long-lived positron emitter ۴۴Sc. *Appl. Radiat. Isot.,* ۲۰۱۲, *70*(۶), ۹۷۴-۹۷۹.

[۱۱] Yoon, J.K.; Park, B.N.; Ryu, E.K.; An, Y.S.; Lee, S.J. Current perspectives on ۸۹Zr-PET imaging. *Int. J. Mol. Sci.,* ۲۰۲۰, *21*(۱۲), ۴۳۰۹.

[۱۲] Bhatt, N.; Pandya, D.; Wadas, T. Recent a in zirconium-۸۹ chelator development. *Molecules,* ۲۰۱۸, *23*(۳), ۶۳۸

[۱۳] van Es, S.C.; Brouwers, A.H.; Mahesh, S.V.K.; Leliveld-Kors, A.M.; de Jong, I.J.; Lub-de Hooge, M.N.; de Vries, E.G.E.; Gietema, J.A.; Oosting, S.F. ۸۹Zr-bevacizumab PET: Potential early indicator of everolimus efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Nucl. Med.,* ۲۰۱۷, *58*(۶), ۹۰۵-۹۱۰.

[۱۴] van Helden, E.J.; Elias, S.G.; Gerritse, S.L.; van Es, S.C.; Boon, E.; Huisman, M.C.; van Grieken, N.C.T.; Dekker, H.; van Dongen, G.A.M.S.; Vugts, D.J.; Boellaard, R.; van Herpen, C.M.L.; de Vries, E.G.E. [۸۹Zr]Zrcetuximab PET/CT as biomarker for cetuximab monotherapy in patients with RAS wild-type advanced colorectal cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging,* ۲۰۲۰, *47*(۴), ۸۴۹-۸۵۹.

[۱۵] Mohammadpour-Ghazi, F.; Yousefnia, H.; Divband, G.; Zolghadri, S.; Alirezapour, B.; Shakeri, F. Development and evaluation of ۸۹Zr-trastuzumab for clinical applications. *Asia Ocean. J. Nucl. Med. Biol.,* ۲۰۲۳, *11*(۲), ۱۳۵-۱۴۴. PMID: ۳۷۳۲۴۲۲۸

[۱۶] Bruijnen, S.; Tsang-A-Sjoe, M.; Raterman, H.; Ramwadhdoebe, T.; Vugts, D.; van Dongen, G.; Huisman, M.; Hoekstra, O.; Tak, P.P.; Voskuyl, A.; van der Laken, C. B-cell imaging with zirconium-۸۹ labelled rituximab PET-CT at baseline is associated with therapeutic response ۲۴ weeks after initiation of rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res. Ther.,* ۲۰۱۶, *18*(۱), ۲۶۶.

[۱۸] Pippin, C.G.; Parker, T.A.; McMurry, T.J.; Brechbiel, M.W. Spectrophotometric method for the determination of a bifunctional DTPA ligand in DTPA-monoclonal antibody conjugates. *Bioconjug. Chem.,* ۱۹۹۲, *3*(۴), ۳۴۲-۳۴۵

[۱۸] van Dongen, G.A.M.S.; Beaino, W.; Windhorst, A.D.; Zwezerijnen, G.J.C.; Oprea-Lager, D.E.; Hendrikse, N.H. The role of ۸۹Zr-immuno-PET in navigating and derisking the development of biopharmaceuticals. *J. Nucl. Med.,* ۲۰۲۱, *62*(۴), ۴۳۸-۴۴۵.

تهیه، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی مشتق هورمون محرک ملانوسیت نشاندار شده با گالیوم–۶۸ به منظور تصویربرداری از ملانوم متاستایک (کد مقاله : ۱۱۰۶)

شفیعی، سپیده– ذوالقدری، سمانه–صابری، زهرا–یوسف نیا، حسن
پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، گروه رادیوایزوتوپها و رادیوداروهای راکتوری

چکیده:
ملانوما نوعی سرطان پوست است که به دلیل تهاجم بالا و مقاومت به درمان، نیازمند تشخیص زودهنگام است. این مطالعه بر توسعه رادیوداروی جدید بر پایه مشتق هورمون محرک ملانوسیت نشاندار شده با گالیوم-۶۸ جهت تصویربرداری PET از ملانوم متاستاتیک تمرکز دارد. این ترکیب با هدف‌یابی گیرندهMC۱R ، دقت بالایی در شناسایی ملانوماهای بدخیم نشان داده است. این رادیودارو با خلوص بالای ۹۹٪ و پایداری مناسب، عملکرد مطلوبی در آزمایش‌های حیوانی داشته و به سرعت از بدن دفع می‌شود. نتایج این پژوهش، کاربرد این رادیودارو را برای مطالعات بالینی آینده و تشخیص زودهنگام ملانوما نوید می‌دهد.

کلمات کلیدی: ملانوما، هورمون محرک ملانوسیت، گالیوم-۶۸، گیرنده MC۱

Preparation, Quality Control and Biodistibution Study of a Melanocyte-Stimulating Hormone Derivative Labeled with Gallium-٦٨ for Imaging of Metastatic Melanoma

Shafiei, Sepideh; Zolghadri, Samaneh; Saberi, Zahra; Yousefnia, Hassan*
Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School, Reactor Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Group

Abstract:

Melanoma is a type of skin cancer that requires early detection due to its high invasiveness and resistance to treatment. This study focuses on the development of a novel radiopharmaceutical based on a melanocyte-stimulating hormone derivative labeled with gallium-٦٨ for PET imaging of metastatic melanoma. This compound with targeting the MC۱R receptor, has shown high accuracy in identifying malignant melanomas. This radiopharmaceutical, with a purity of ٩٩٪ and good stability, performs well in animal experiments and is rapidly cleared from the body. The results of this study promise the use of this radiopharmaceutical for future clinical studies and early diagnosis of melanoma.

Keywords: Melanoma, melanocyte-stimulating hormone, gallium-٦٨, MC۱ receptor

۱- مقدمه:

ملانوما ناشی از جهش‌های ژنتیکی در ملانوسیت‌ها است و تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی ممکن است رخ دهد [۱]. این سرطان به دلیل تهاجمی بودن، مقاومت بالا به درمان‌های سیتوتوکسیک و نرخ مرگ‌ومیر قابل‌توجه، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۵-۲]. با وجود اینکه تنها ٪۱ از سرطان‌های پوست را شامل می‌شود، مسئول بیش از ٪۵۰ مرگ‌های ناشی از این نوع سرطان است [۶]. درمان‌های رایج شامل جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، ایمنی‌درمانی و درمان هدفمند هستند [۷]. تشخیص زودهنگام و مرحله‌بندی دقیق، به‌ویژه با تصویربرداری PET، برای مدیریت این بیماری حیاتی است [۸,۹].

گیرنده MC۱ که در ملانوما و متاستازهای آن بیش‌ازحد بیان می‌شود [۱۲,۱۳]، به‌عنوان هدفی مناسب برای تصویربرداری شناخته شده است [۴,۱۰,۱۱]. پپتیدهای α-MSH، با اتصال به MC۱R، برای بهبود پایداری و تمایل اتصال بهینه‌سازی شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که پپتیدهای حلقوی α-MSH نسبت به انواع خطی، تمایل اتصال بهتری دارند[۱۴,۱۵]. این پپتیدها با رادیوایزوتوپ‌هایی مانند ^{68}Ga نشاندار شده‌اند تا تصویربرداری PET با کنتراست بالا و دقت بیشتر را امکان‌پذیر سازند[۱۶,۱۸]. رادیوداروی رایج ^{18}F]FDG] در تشخیص ضایعات متاستاتیک کوچک محدودیت‌هایی دارد [۱۹]. لذا پپتیدهای نشاندار با ایزوتوپ‌های جدید مانند ^{68}Ga به‌عنوان جایگزین مطرح شده‌اند [۲۰] و قابلیت استفاده ترانوستیک با ^{177}Lu را ایجاد کرده اند [۲۱].

سرطان پوست یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران است و سالانه حدود ۷۰۰۰ مورد جدید ثبت می‌شود[۲۳,۲۲]. ملانوما، با شیوع رو به افزایش، به دلیل مقاومت به درمان‌های رایج، نیازمند تشخیص زودهنگام و مداخلات سریع است [۲۵-۲۳]. در این پژوهش آنالوگ حلقوی α-MSH با گالیوم-۶۸ نشاندار شده و در مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی، پایداری و عملکرد مطلوبی را نشان داد.

۲-روش کار:

ژنراتور $^{68}Ge/^{68}Ga$ با فعالیت اسمی ۱۴۸۰ مگابکرل ساخت شرکت پارس ایزوتوپ (تهران، ایران)، به عنوان منبع ^{68}Ga استفاده شد. سایر مواد شیمیایی از شرکت Sigma Aldrich Chemical Co، انگلستان خریداری شدند.

۲-۱-تهیه و کنترل کیفی ترکیب نشاندار ^{68}Ga-α-MSH

جهت تهیه ترکیب نشاندار در شرایط بهینه، چندین آزمایش انجام شد. در حالی که اسیدیته واکنش از ۲/۸ به ۴ تغییر کرد، سایر پارامترها ثابت نگه داشته شدند. در بهترین اسیدیته، دما ۵۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد و غلظت پپتید (۱۰-۳۰ میکروگرم) تغییر کردند. برای یافتن بهترین زمان واکنش، خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشاندارشده در فواصل مختلف (۵-۳۰ دقیقه) بررسی شد. در نهایت، محلول از طریق یک ستون C_{18} Sep- Pak تخلیص شد. خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش‌های رادیوکروماتوگرافی لایه نازک[۷۲] و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا تعیین شد.

۲-۲-تست‌های پایداری

پایداری ترکیب نشاندار در دمای اتاق و در بافر فسفات-سالین[۷۳] در فواصل زمانی مشخص (۱۵، ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه) بررسی شد. علاوه بر این، برای ارزیابی پایداری در سرم انسانی، حجم ۵۰۰ میکرولیتر از سرم تازه به دست آمده به نمونه‌ای از ماده اضافه شد. سپس مخلوط در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت تقریباً ۱۲۰ دقیقه نگهداری وخلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش رادیوکرماتوگرافی لایه نازک تحلیل شد.

---

۷۲ Radio-Thin Layer Chromatography (RTLC)

۷۳ Phosphate-Buffered Saline (PBS)

۲-۳- مطالعات توزیع‌زیستی

۱۰۰ میکرولیتر از محلول نهایی ^{68}Ga-α-MSH با حدود ۵ مگابکرل رادیواکتیویته به صورت وریدی از طریق ورید دمی به موش‌های توموری تزریق شد. توزیع‌زیستی در میان بافت‌ها با تشریح کردن سه موش به وسیله خفگی با CO_2 در هر فاصله زمانی مشخص (۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه) پس از تزریق تعیین شد. نمونه‌های خون بلافاصله پس از کشتن گرفته شدند. نمونه‌های اعضای مورد نظر حذف، وزن و با نرمال‌سالین شسته شدند. اکتیویته و درصد دوز تجمعی به ازای هر گرم (%ID/g) ابا استفاده از یک آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا و فرمولهای مربوطه، تعیین شد.

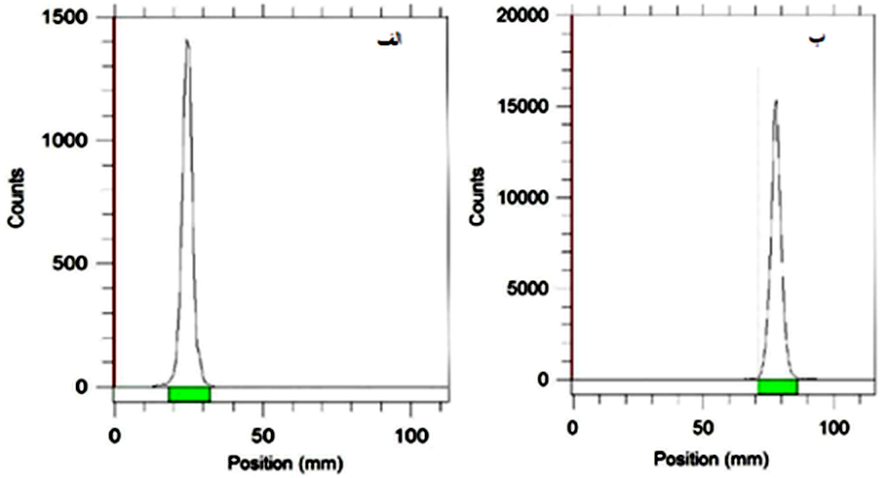
۲-۴- تحلیل آماری

تمام آزمایش‌ها حداقل سه بار تکرار شدند و تمام مقادیر به صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان شدند. $P < ۰,۰۵$ به عنوان معنی‌دار از نظر آماری در نظر گرفته شد.

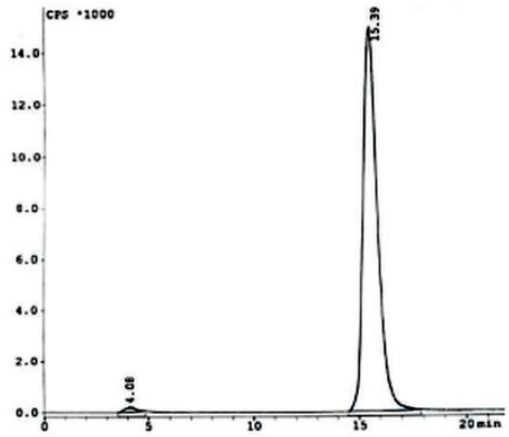
۳-نتایج:

۳-۱-تهیه و کنترل کیفی ترکیب نشاندار ^{68}Ga-α-MSH

ترکیب نشاندار با خلوص رادیوشیمیایی بیش از ٪۹۹ در شرایط بهینه تهیه شد. نتایج خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از روش‌های رادیوکرماتوگرافی لایه نازک و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا در اشکال ۱ و ۲ نشان داده شده است.



شکل (۱) رادیوکرماتوگرافی لایه نازک از ^{68}Ga]GaCl$_3$] (الف) و ^{68}Ga-α-MSH (ب) با استفاده از مخلوط متانول:سالین (۵:۱) و کاغذ واتمن شماره ۲



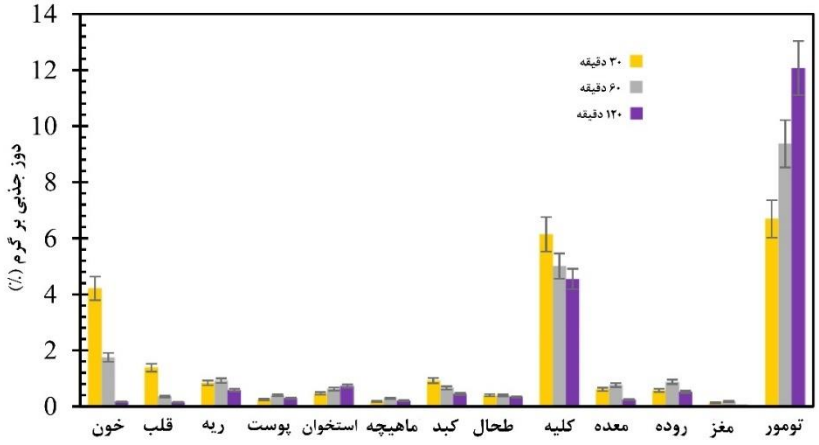
شکل(۲) کروماتوگرام ^{68}Ga-α-MSH حاصل از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا

۳-۲- تست‌های پایداری

پایداری ترکیب نشاندار پس از انکوباسیون به مدت ۱۲۰ دقیقه در دمای اتاق، در محلول بافر فسفات-سالین[۷۴] و سرم خون انسانی مورد مطالعه قرار گرفت که نشان‌دهنده خلوص رادیوشیمیایی به ترتیب ٪ ۲/۳±۹۵/۷، ٪۲/۱±۹۶/۱ و ٪ ۲/۱ ±۹۴/۵۹ بود.

۳-۳- مطالعات توزیع‌زیستی

توزیع زیستی ترکیب نشاندار ^{68}Ga-α-MSH در موش‌های توموری بررسی شد. نتایج بررسی توزیع زیستی در ساعتهای مختلف پس از تزریق در شکل (۳) آورده شده است.



شکل(۳) توزیع زیستی ^{68}Ga-α-MSH در موش‌های توموری(n = ۳)

۴ بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه، به دلیل مزایای مختلف PET نسبت به تصاویر توموگرافی انتشار تک فوتون (SPECT)، ترکیب نشاندارشده ^{68}Ga-α-MSH با خلوص رادیوشیمیایی بالای ٪۹۹ در شرایط بهینه با استفاده از یک ژنراتور ^{68}Ge/^{68}Ga داخلی تهیه شد.

[۷۴] Phosphate-Buffered Salin (PBS)

این مطالعه نشـان داد که این رادیودارو پایدار بالایی دارد. مطالعه حاضـر نشـان داد که رادیوداروی ^{68}Ga-α-MSH سـریعا از خون پاک شده و در یک ساعت به زیر ۲ درصد در خون می رسد. مسیر اصلی دفع رادیودارو از کلیه ها بوده و بیشتر اکتیویته باقی مانده در بدن موش در تومور تجمع می یابد (حدود ۱۲ درصـد پس از ۲ سـاعت). لذا این ترکیب پس از تزریق، به سـرعت از خون پاک‌سازی شده و نشان‌دهنده متابولیسم و دفع سریع دارو از طریق مسیر کلیوی بود. این پپتید نشاندار الگوی توزیع زیسـتی نسـبتا مشابه با سـایر پپتیدهای نشـاندار با گالیوم-۶۸ برای تصـویربرداری از تومورها [۲۷-۲۶]، از جمله دفع کلیوی و حذف سـریع از خون را نشـان می‌دهد. با توجه به نتایج بسـیار درخشـان اولیه این رادیودارو از جمله خلوص رادیوشـیمیایی و پایداری بالا، دفع سریع از بدن، و عدم جذب در ارگانهای غیرهدف، مطالعات تکمیلی این رادیودارو جهت استفاده در تشخیص ملانوم متاستاتیک پیشنهاد می شود.

۵-مراجع:

[۱] Miller AJ, Mihm MC Jr. Melanoma. N Engl J Med. ۲۰۰۶ Jul ٦;۳٥٥(۱):٥۱-٦٥.
[۲] Raposinho PD, Correia JD, Oliveira MC, Santos I. Melanocortin-۱ receptor-targeting with radiolabeled cyclic α-melanocyte- stimulating hormone analogs for melanoma imaging. Biopolymers. ۲۰۱۰;۹٤(٦):۸۲۰-۹.
[۳] Miao Y, Quinn TP. Advances in receptor-targeted radiolabeled peptides for melanoma imaging and therapy. J Nucl Med. ۲۰۲۱ Mar;٦۲(۳):۳۱۳-۸.
[٤] Kálmán-Szabó I, Bunda S, Lihi N, Szaniszló Z, Szikra D, Szabó Péliné J, Fekete A, Gyuricza B, Szücs D, Papp G, Trencsényi G, Kálmán FK. ٦۱Cu-Labelled radiodiagnostics of melanoma with NAPamide-targeted radiopharmaceutical. Int J Pharm. ۲۰۲۳ Feb ٥; ٦۳۲:۱۲۲٥۲۷.
[٥]Ahmed B, Qadir MI, Ghafoor S. Malignant melanoma: skin cancer-diagnosis, prevention, and treatment. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. ۲۰۲۰;۳۰(٤):۲۹۱-۷ .
[٦] Zhang C, Lin KS, Bénard F. Molecular imaging and radionuclide therapy of melanoma targeting the melanocortin ۱ receptor. Mol Imaging. ۲۰۱۷ JanDec;۱٦:۱٥۳٦۰۱۲۱۱۷۷۳۷۹۱۹.
[۷] Domingues B, Lopes JM, Soares P, Pópulo H. Melanoma treatment in review. Immunotargets Ther. ۲۰۱۸ Jun ۷;۷:۳٥- ٤۹.
[۸] Zhang C, Zhang Z, Lin KS, Lau J, Zeisler J, Colpo N, Perrin DM, Bénard F. Melanoma imaging using ۱۸F-Labeled α- melanocyte-stimulating hormone derivatives with positron emission tomography. Mol Pharm. ۲۰۱۸ Jun ٤;۱٥(٦):۲۱۱٦- ۲۲.
[۹] Gai Y, Yuan L, Sun L, Li H, Li M, Fang H, Altine B, Liu Q, Zhang Y, Zeng D, Lan X. Comparison of Al۱۸F- and ٦۸Ga-labeled NOTA-PEG٤-LLP۲A for PET imaging of very late antigen-٤ in melanoma. J Biol Inorg Chem. ۲۰۲۰ Feb;۲٥(۱):۹۹-۱۰۸.
[۱۰] Zhang C, Zhang Z, Merkens H, Zeisler J, Colpo N, HundalJabal N, Perrin DM, Lin KS, Bénard F. ۱۸F-Labeled cyclized α- melanocyte-stimulating hormone derivatives for imaging

human melanoma xenograft with positron emission tomography. Sci Rep. ۲۰۱۹ Sep ۱۹;۹(۱):۱۳۵۷۵.
[۱۱] Rodriguez Rivera AM, Alabbas H, Ramjaun A, Meguerditchian AN. Value of positron emission tomography scan in stage III cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis. Surg Oncol. ۲۰۱٤ Mar;۲۳(۱):۱۱-٦.
[۱۲] Chung H, Lee JH, Jeong D, Han IO, Oh ES. Melanocortin ۱ receptor regulates melanoma cell migration by controlling syndecan-۲ expression. J Biol Chem. ۲۰۱۲ Jun ۱;۲۸۷(۲۳):۱۹۳۲٦-۳٥
[۱۳] Rosenkranz AA, Slastnikova TA, Durymanov MO, Sobolev AS. Malignant melanoma and melanocortin ۱ receptor. Biochemistry (Mosc). ۲۰۱۳ Nov;۷۸(۱۱):۱۲۲۸-۳۷.
[۱٤] Froidevaux S, Calame-Christe M, Schuhmacher J, Tanner H, Saffrich R, Henze M, Eberle AN. A gallium-labeled DOTAalpha-melanocyte- stimulating hormone analog for PET imaging of melanoma metastases. J Nucl Med. ۲۰۰٤ Jan;٤٥(۱):۱۱٦-۲۳.
[۱٥] Cody WL, Mahoney M, Knittel JJ, Hruby VJ, Castrucci AM, Hadley ME. Cyclic melanotropins. ۹. ۷-D-Phenylalanine analogues of the active-site sequence. J Med Chem. ۱۹۸٥ May;۲۸(٥):٥۸۳-۸
[۱٦] Guo H, Yang J, Gallazzi F, Miao Y. Effects of the amino acid linkers on the melanoma-targeting and pharmacokinetic properties of ۱۱۱In-labeled lactam bridge-cyclized alphaMSH peptides. J Nucl Med. ۲۰۱۱ Apr;٥۲(٤):٦۰۸-۱٦.
[۱۷] Guo H, Gallazzi F, Miao Y. Gallium-٦۷-labeled lactam bridge-cyclized alpha-MSH peptides with enhanced melanoma uptake and reduced renal uptake. Bioconjug Chem. ۲۰۱۲ Jun ۲۰;۲۳(٦):۱۳٤۱-۸ .
[۱۸] Morais M, Oliveira BL, Correia JD, Oliveira MC, Jiménez MA, Santos I, Raposinho PD. Influence of the bifunctional chelator on the pharmacokinetic properties of ۹۹mTc(CO)۳-labeled cyclic α-melanocyte stimulating hormone analog. J Med Chem. ۲۰۱۳ Mar ۱٤;٥٦(٥):۱۹٦۱-۷۳.
[۱۹] Wei W, Ehlerding EB, Lan X, Luo Q, Cai W. PET and SPECT imaging of melanoma: the state of the art. Eur J Nucl Med Mol Imaging. ۲۰۱۸ Jan;٤٥(۱):۱۳۲-٥۰.
[۲۰] Khan MU, Khan S, El-Refaie S, Win Z, Rubello D, Al-Nahhas A. Clinical indications for Gallium-٦۸ positron emission tomography imaging. Eur J Surg Oncol. ۲۰۰۹ Jun;۳٥(٦):٥٦۱-۷.
[۲۱] Burke BP, Archibald SJ. Labeling with Gallium-٦۸. Scott P, Kilbourn M, editors. Handbook of radiopharmaceuticals: methodology and applications. ۱st ed. John Wiley & Sons. ۲۰۲۰ Dec ۲۱. P. ۲۹۱-۳۲۳.
[۲۲] Ghoncheh M, Koohi F, Salehiniya H. Epidemiology and trend of skin cancer incidence in southern Iran. J Dermatol Cosmet. ۲۰۱٥ Jul ۱۰;٦(۲):۸٥-۹۲.
[۲۳] Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and mortality of various cancers in Iran and compare to other countries: a review article. Iran J Public Health. ۲۰۱۸ Mar;٤۷(۳):۳۰۹-۱٦.
[۲٤] Pakzad R, Soltani S, Salehiniya H. Epidemiology and trend in skin cancer mortality in Iran. J Res Med Sci. ۲۰۱٥ Sep;۲۰(۹):۹۲۱
[۲٥] Afzali M, Mirzaei M, Saadati H, Mazloomi-Mahmood-Abadi SS. Epidemiology of skin cancer and changes in its trends in Iran. Feyz Med Sci J. ۲۰۱۳ Nov ۱;۱۷(٥): ٥۰۱.
[۲٦] Sharifi M, Yousefnia H, Bahrami-Samani A, Jalilian AR, Zolghadri S, Alirezapour B, Geramifar P, Maus S, Beiki D. Optimized production, quality control, biological evaluation

and PET/CT imaging of ٦٨Ga-PSMA-٦١٧ in breast adenocarcinoma model. Radiochimica Acta. ٢٠١٧ May ١;١٠٥(٥):٣٩٩-٤٠٧.
[٢٧] Aghanejad A, Jalilian AR, Maus S, Yousefnia H, Geramifar P, Beiki D. Optimized production and quality control of ٦٨Ga-DOTATATE. Iranian Journal of Nuclear Medicine. ٢٠١٦;٢٤(١):٢٩.

اثر نانو ذرات فریت بیسموت به عنوان حساس کننده پرتو در درمان سلول های سرطانی (کد مقاله : ۱۱۰۸)

نراقیان، وجیهه - میدانچی، علیرضا
گروه فیزیک، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

چکیده:

در این پژوهش، نانوذرات فریت بیسموت به روش هیدروترمال به طور موفقیت آمیزی سنتز شدند. اثر آن‌ها به عنوان حساس‌کننده پرتوی اشعه ایکس بر سلول‌های سرطان سینه (MCF-۷) مورد بررسی قرارگرفت. ریخت‌شناسی و ساختار نانوذرات به وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی SEMو همچنین طیف سنج پراش پرتوی ایکس XRDو طیف سنج پراش انرژی پرتوی ایکس EDAX تحلیل شدند. نتایج حاصل از طیف سنج پراش پرتوی ایکس نشان دادند نانوذرات ساختار مکعبی با گروه فضایی $Fd-3m$ دارند و همچنین اندازه کریستالیته متوسط تخمین زده شده حدود ۲۱ nm بدست آمد. نتایج حاصل از ریخت شناسی بیانگر این بودند که اندازه نانوذرات در محدوده ۱۰-۴۰nm با شکل کروی است. سمیت سلولی و بقای سلول‌ها در معرض نانوذرات در غلظت‌های مختلف، با استفاده از تست MTTارزیابی شد. نتایج نشان دادند که نانوذرات فریت بیسموت علاوه بر تخریب قابل‌توجه سلول‌های سرطانی تحت تابش اشعه ایکس، در غلظت‌های پایین سمیت کمی دارند و به‌عنوان گزینه‌ای امیدبخش برای درمان سرطان سینه با پرتودرمانی مطرح هستند.

کلمات کلیدی: نانو ذرات، فریت، هیدروترمال، سرطان، پرتوی ایکس، پرتودرمانی

The Effect of Bismuth Ferrite Nanoparticles as a Radiosensitizer in the Treatment of Cancer Cells

Naraghian, Vajiheh; Meidanchi, Alireza*
Department of Physics, Payame Noor University, Tehran, Iran

Abstract:

In this study, bismuth ferrite (BFO) nanoparticles were successfully synthesized using the hydrothermal method. Their effects as X-ray radiosensitizers on breast cancer cells (MCF-۷) were investigated. The morphology and structure of the nanoparticles were analyzed using SEM and XRD methods. The X-ray diffraction (XRD) results showed that the nanoparticles had a cubic structure with the Fd-۳m space group, and the average crystallite size was estimated to be around ۲۱ nm. The morphological results indicated that the size of the nanoparticles ranged from ۱۰-٤۰ nm with a spherical shape. Cytotoxicity and cell viability in the presence of nanoparticles at various concentrations were assessed using the MTT assay. The results showed that bismuth ferrite nanoparticles, in addition to significantly destroying cancer cells under X-ray irradiation, exhibited low cytotoxicity at lower concentrations and are proposed as a promising option for breast cancer treatment through radiotherapy.

Keywords: Nanoparticles, Ferrite, Hydrothermal, Cancer, X-ray, Radiotherapy

۱ - مقدمه:

سرطان یک قاتل شناخته‌شده برای انسان‌ها در سراسر جهان است و درمان‌های آن متنوع و به طور پراکنده موفقیت‌آمیز است. چهار نوع اصلی درمان سرطان وجود دارد که عبارتند از جراحی، شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمنوتراپی. در این تحقیق، ما فقط درمان سرطان با پرتودرمانی را در نظر میگیریم. ثابت شده است که پرتودرمانی به عنوان یک استراتژی درمانی اولیه، یک ابزار مؤثر در مبارزه با سرطان است [۱]. پرتودرمانی یک روش درمانی است که از پرتو برای از بین بردن سلول‌های بدخیم استفاده می‌کند. این درمان، سلول‌های در حال بازتولید سریع مانند سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهد [۲]. این روش، درمانی رایج برای ضایعات سرطانی است که با یونیزه کردن ماده در بافت آسیب‌دیده عمل می‌کند و باعث مرگ سلولی می‌شود. نقطه‌ضعف پرتودرمانی، استفاده از پرتوی خارجی است. این پرتو باید از بافتهای سالم بدن عبور کرده و به محل هدف برسد. برای رفع این مشکل روشهایی توسعه یافتهاند که در آنها از نانوذرات برای افزایش مرگ سلولی در بافت هدف و کمینه کردن آسیب به بافتهای سالم بدن استفاده میشود و به این صورت اثر پرتو درمانی را بهبود میبخشند. این اثر به عنوان افزایش دوز تشعشع شناخته می‌شود [۳-۵]. امروزه علم نانو با کاربردهای شگفت‌انگیز خود توجه بسیاری از محققان در صنعت، پزشکی و کشاورزی را به خود جلب کرده است و می‌تواند تأثیرات زیادی بر افزایش کارایی پرتودرمانی داشته باشد. اثر نامطلوب پرتودرمانی، تحریک فرآیند التهابی بافت است. این یک فرآیند تجمعی وابسته به دوز است و اگر استفاده از تکنیک‌های جدید منجر به کاهش دوز تابش شود، اثرات نامطلوب پرتودرمانی به میزان قابل‌توجهی کاهش پیدا می‌کند [۶, ۷]. مواد فریت مغناطیسی کاربردهای مختلفی در تجهیزات الکترونیکی، زیست‌پزشکی، تصفیه آب و صنعتی ارائه می‌دهند که توجه زیادی را به خود جلب کرده است. بیسموت از تمامی فلزات مغناطیسیتر است. از ترکیبات بیسموت در ساخت لوازمآرایش، رنگدانه‌ها و کاربردهای دارویی استفاده می‌شود. بیسموت در مقایسه با دیگر فلزات سنگین، به طرز غیرعادی سمیت پایینی دارد و از زمانی که سمیت سرب برای انسان مشخص شده، آلیاژهای بیسموت به عنوان جایگزین سرب کاربرد پیدا کرده‌اند. بیسموت از دوران باستان برای بشر شناخته‌شده بود. نانوذرات فریت بیسموت در درمان سرطان، به‌ویژه در پرتودرمانی توجه بسیاری را به خود جلب کرده‌اند. این نانوذرات به دلیل خواص مغناطیسی و فروالکتریک در دمای محیط، قابلیت‌های چندمنظوره‌ای از خود نشان می‌دهند [۸-۱۰]. با توجه به خصوصیت‌هایی که درباره نانوذرات فریت مغناطیسی گفته شد و همچنین خواص جذابی که ماده بیسموت دارد، درنظرداریم از نانوذره فریت بیسموت در راستای افزایش کارایی پرتودرمانی استفاده کنیم. تحقیقات زیادی در رابطه با این نانوذره، به‌ویژه در زمینه‌های پزشکی و به‌عنوان حساس‌کننده پرتویی، مشاهده نمی‌شود. ناچیز بودن میزان سمیت سلولی و خواص فیزیکی فریت بیسموت باعث شده است که به‌عنوان حساس‌کننده پرتویی آن را مورد توجه قرار دهیم. در این تحقیق، ابتدا نانوفریت بیسموت توسط روش هیدروترمال سنتز شده و خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آن توسط طیف‌سنجی پرتوی ایکس و میکروسکوپ الکترونی روبشی وطیفسنجی پراش انرژی پرتوی ایکس، برای شناختن گروه‌های عاملی و ریخت‌شناسی اندازه و شکل ذرات بررسی می‌شود. سپس میزان بقای سلول‌های سرطان سینه انسانی MCF-۷ و درجه سمی بودن سلول‌ها و نقش حساس‌کنندگی پرتویی در حضور غلظت‌های مختلف نانوفریت مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

۲- مواد و روشها:

۲-۱- مواد

در بخش آزمایشی این مطالعه، محیط کشت سرم جنین گاوی (FBS) و پنی‌سیلین-استرپتومایسین ساخت شرکت آتوسل (اتریش) تهیه شدند. دی‌متیل سولفوکسید (DMSO) شرکت سیگما (آلمان)، محیط کشت سلولی، با خلوص بیشتر از ۹۹٪ ساخت شرکت مرک (آلمان) برای تهیه محلول ذخیره دارو و انجام آزمون MTT خریداری شد. سلول‌های سرطانی سینه انسانی MCF-۷) مورد استفاده در این مطالعه از انستیتو پاستور ایران تأمین گردید. همچنین، نیترات بیسموت پنج‌آبه

$Bi(NO_3)_2{\cdot}^5H_2O$)) ، نیترات آهن نه‌آبه ($Fe(NO_3)_3{\cdot}^9H_2O$) و سدیم هیدروکسید (NaOH) ساخت شرکت مرک (آلمان) تهیه شدند.

۲-۲- دستگاه ها

شناسایی فازو اندازه کریستال با طیف پراش اشعه ایکس (XRD Ultima iv ، ریگاکو، ژاپن) مورد مطالعه قرار گرفت. از دستگاه میکروسکوپ الکترونی روبشی((QUANTA۲۰۰-EDAX SE-LICON DR-IFT SEM برای بررسی ریخت شناسی نمونه استفاده گردید.

۲-۳- روش ها

سنتز نانوذرات فریت بیسموت با استفاده از آب دی‌یونیزه به عنوان حلال و با رسوب همزمان نیترات‌های بیسموت و آهن در یک واکنش هیدروترمال تک‌مرحله‌ای تهیه شد. نانوفریت به‌دست‌آمده چندین بار با آب دی‌یونیزه شسته شد و در نهایت در دمای ۶۰ °C در طول شب خشک گردید. شناسایی فاز و اندازه کریستال توسط پراش اشعه ایکس مورد مطالعه

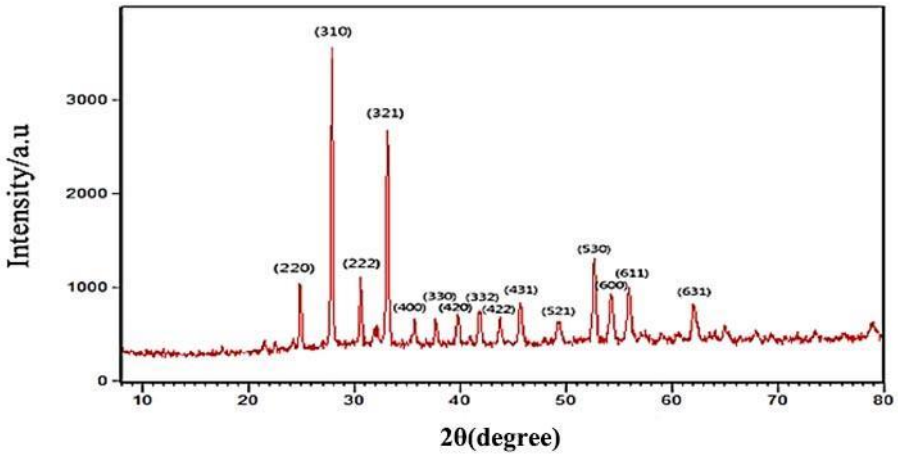
قرار گرفت. از معادله دبای شرر برای تخمین اندازه کریستال استفاده گردید. ریخت‌شناسی نانوفریت، از قبیل شکل و اندازه ذرات، با میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی گردید. برای کشت سلولی سلول‌های سرطان سینه انسان MCF-۷، از محیط کشت RPMI-۱۶۴۰ ،٪۱۰ FBS و ۱٪ پنسیلین-استرپتومایسین در حضور ۵٪ دی‌اکسیدکربن در انکوباتور در دمای ۳۷ °C استفاده گردید. برای انکوباسیون سلولی در حضور نانوفریت بیسموت، سلول‌های سرطانی با ۱۰۴ سلول در هر چاهک در ۱۸۰ µL محیط کشت در دو پلات ۹۶ چاهکی مشابه ریخته شدند و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه گردیدند.

۳ - نتایج:

شکل۱، طیف پراش پرتوی ایکس را برای نانوفریت بیسموت نشان میدهد. این طیف دارای پیکهای تیزی، مطابق با صفحات کریستالی با اندیسهای مشخص شده در جدول۱ برای نانوفریت بیسموت است. پیکهای با شدت کم نیز مشاهده میشود. همه پیک‌ها، از جمله پیک‌های با شدت بالاوپایین، با فایل استاندارد JCPDS NO ۴۶-۰۴۱۶ مطابقت دارند و اشاره به ساختار مکعبی ترکیب باگروه فضایی Fd-۳m می کند. پیکهای تیز در الگوی پراش نشان میدهد که نانوذرات به خوبی متبلور شده اند. اندازه گیری کریستالی میانگین برای نانوذرات فریت بیسموت با استفاده از فرمول شرر ($D=(K\lambda/(\beta\cos\theta))$ تخمین زده شد [۱۱]. اندازه کریستالی متوسط تخمین زده شده برای پیک (۳۱۰)، ۲۱/۲۱ nm بود.

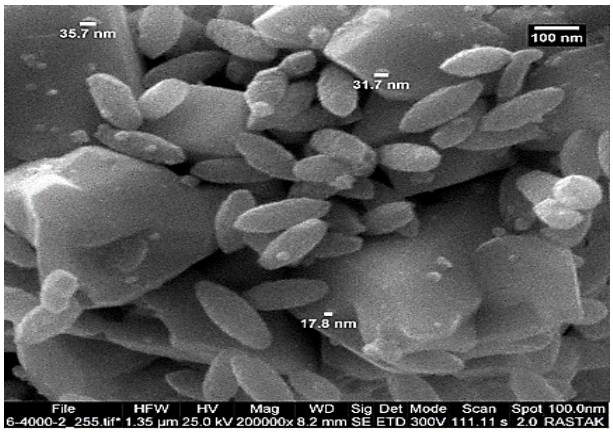
جدول(۱) مشخصات پیک های بدستآمده از طیف سنجی پراش پرتوی ایکس

۲θ	۹۲/۲۴	۸۹/۲۷	۵۹/۳۰	۱۳/۳۳	۷۵/۳۵	۸۴/۴۱	۶۵/۴۵	۶۴/۵۲	۸۹/۵۵	۰۶/۶۲
اندیس	۲۲۰	۳۱۰	۲۲۲	۳۲۱	۴۰۰	۳۳۲	۴۳۱	۵۲۱	۵۳۰	۶۳۱
شدت	۸۸/۶۶۸	۲۷/۳۶۳۷	۰۹/۷۱۸	۸۱/۲۳۳۹	۸۰/۲۴۳	۸۷/۳۵۳	۴۷/۴۱۸	۶۵/۸۸۲	۱۴/۵۲۸	۶۴/۳۵۲

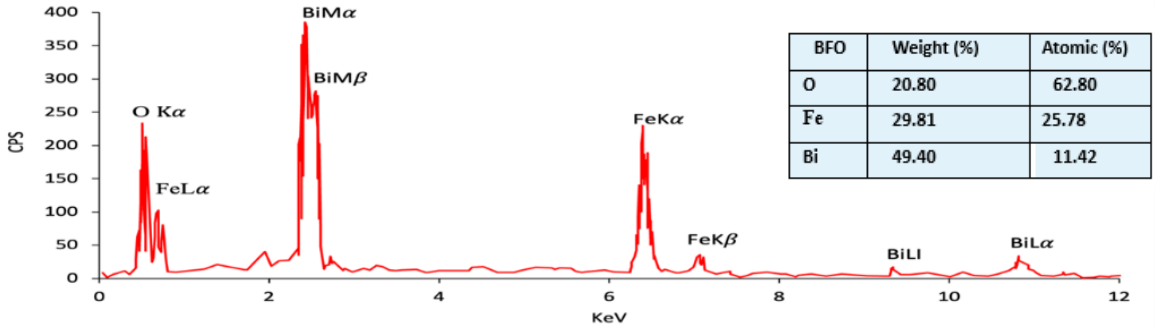


شکل(۱) طیف پراش پرتوی ایکس نانوفریت بیسموت

شکل۲، تصویرمیکروسکوپ الکترونی روبشی را برای بررسی ریخت‌شناسی نانوفریت بیسموت نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل نشان داده شده است، اندازه نانوذرات در محدوده ۴۰-۱۰ nm است. خوشه‌های نانوذرات و تجمع آن‌ها در ابعاد بزرگ‌تر، می‌تواند در فرآیند خشک شدن و در نتیجه روی هم افتادن ذرات و همچنین خاصیت مغناطیسی نانوذرات ایجاد شده باشد. مطابق انتظار، همان‌طور که مشاهده می‌شود، نتایج میکروسکوپ الکترونی روبشی با نتایج حاصل از طیف‌سنجی پرتو ایکس درخصوص اندازه ذرات مطابقت دارد. ریخت‌شناسی مشاهده شده در این تصاویر حاکی از یک فرآیند سنتز موفق است، زیرا ذرات ساختار منظم و ثابتی از خود نشان می‌دهند. در شکل۳، نتایج طیف سنجی پراش انرژی پرتوی ایکس نشان داده شده‌است. با توجه به نتایج فقط عناصر بیسموت، اکسیژن و آهن در نمونه یافت میشود که دلیل بر خلوص ماده سنتز شده است.



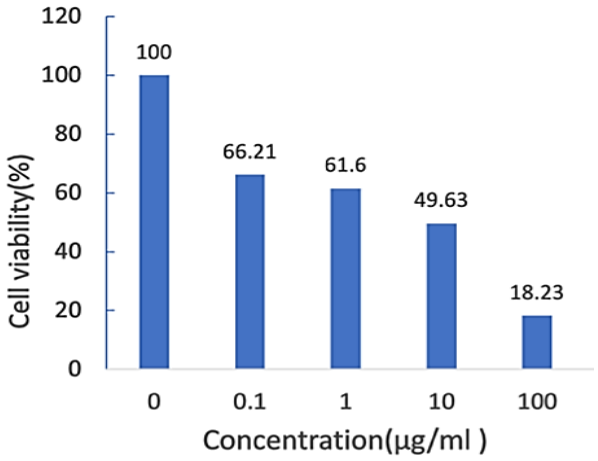
شکل(۲) تصویر میکروسکوپ الکترون روبشی نانوفریت بیسموت



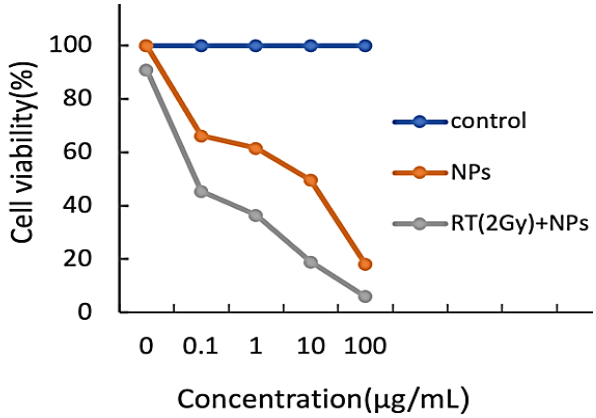
BFO	Weight (%)	Atomic (%)
O	20.80	62.80
Fe	29.81	25.78
Bi	49.40	11.42

شکل(۳) طیف سنجی پراش انرژی پرتوی ایکس نانو فریت بیسموت

شکل ۴و۵ نتایج تست MTT را برای مشخص کردن تاثیر سمی بودن سلولی نانوفریت بیسموت در غلظتهای مختلف نشان می دهد. با توجه به شکل۴، سلولهای سرطانی MCF-۷ که در معرض نانوفریت بیسموت در غلظتهای مختلف ۰ µg/mL، ۰/۱، ۱، ۱۰ و ۱۰۰ بعداز۴ ساعت انکوباسیون قرار گرفته اند، به ترتیب بقاء سلولی به میزان ۱۰۰٪، ۶۶/۲۱٪، ۶۳/۶۶٪، ۴۹/۶۱٪ و۱۸/۲۳٪ را نشان میدهند. این نتایج جالب نشان میدهد که نانوفریت بیسموت در غلظتهای ۰/۱ µg/mL و ۱ سمیت سلولی قابل توجهی نداشته و تنها در غلظتهای زیاد سمیت سلولی زیادی از خود نشان میدهد. همانطور که در شکل ۵ مشاهده میشود، بقاء سلولهای سرطانی MCF-۷با قرار گرفتن در معرض نانوفریت بیسموت بدون پرتودرمانی((NPs و تحت پرتودرمانی با دوز ۲ Gy (RT(۲ Gy)+NPs) نشان داده شده است. همانطور که مشاهده میشود، پرتودرمانی ۲Gy سلولهای سرطانی MCF-۷ در حضور نانوفریت بیسموت در غلظتهای ۰ µg/mL، ۰/۱، ۱، ۱۰ و ۱۰۰ انجام شد. بقاء سلولی در دوز ۲ Gy به ترتیب برابر ۹۵٪، ۹۰٪، ۴۵/۴۳٪، ۳۶/۴۶٪، ۱۹٪/۰۰ و ۶/۰۵ ٪ بود. در حضور پرتودرمانی، تخریب سلولی حدودا به میزان ۱۰٪ افزایش یافته است. بنابراین، سلولهای سرطانی که در معرض نانوفریت بیسموت با غلظت ۰/۱ µg/mLقرار گرفتند، نه تنها تحت تابش اشعه ایکس به عنوان حساس کننده پرتو نتایج خوبی داشتند، بلکه سمیت سلولی کمی از خود نشاندادند. این همافزایی درافزایش تخریب سلولهای سرطانی تحت تابش پرتوی ایکس را میتوان مرتبط با الکترونهای اوژه و اثر فوتوالکتریک ایجاد شده توسط نانوفریت بیسموت دانست.



شکل (۴) نمودار سمیت سلولی نانوفریت بیسموت در غلظتهای مختلف



شکل (۵) نمودار بقاء سلولهای سرطانی MCF -۷ در معرض نانوفریت بیسموت با غلظتهای مختلف بدون پرتودرمانی (NPs) و تحت پرتودرمانی (RT(۲Gy)+NPs)

۴ - بحث ونتیجه گیری:

در این مطالعه نانوفریت بیسموت با یک واکنش هیدروترمال تک مرحلهای با موفقیت تهیه گردید. از این نانوذرات به عنوان حساس کننده پرتویی بر روی سلولهای سرطان سینهMCF -۷ به وسیله تابش پرتوی ایکس استفاده شد. یافته های ما نشان دادند: (۱) نانوفریت بیسموت سنتز شده به روش هیدروترمال اندازهای حدود ۲۰nm دارند. (۲) نانوفریت بیسموت هیچ سمیت سلولی برجستهای در غلظت µg/mL ۱/۰ از خود نشان نداد. (۳) تخریب معنیدار سلولهای سرطان سینه تحت پرتودرمانی در حضور نانوفریت بیسموت در غلظت µg/mL ۱ مشاهده گردید.

۵- مراجع:

]۱] Salembier, C., et al., *ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer.* Radiother Oncol, ۲۰۱۸. ۱۲۷(۱): p. ٤۹-٦۱.
]۲] Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.* CA Cancer J Clin, ۲۰۱۸. ٦۸(٦): k
]۳] Sobhanardakani, S., et al., *Removal of heavy metal (Hg(II) and Cr(VI)) ions from aqueous solutions using Fe2O3@SiO2 thin films as a novel adsorbent.* Process Safety and Environmental Protection, ۲۰۱۸. ۱۲۰: p. ۳٤۸-۳٥۷.
]٤] Ong, C.B., L.Y. Ng, and A.W. Mohammad, *A review of ZnO nanoparticles as solar photocatalysts: Synthesis, mechanisms and applications.* Renewable and Sustainable Energy Reviews, ۲۰۱۸. ۸۱: p. ٥۳٦-٥٥۱.
]٥] Meidanchi, A., et al., *ZnFe2O4 nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy of human prostate cancer cells.* Materials Science and Engineering: C, ۲۰۱٥. ٤٦: p. ۳۹٤-۳۹۹.
]٦] Kaphle, A., et al., *Nanomaterials for agriculture, food and environment: applications, toxicity and regulation.* Environmental Chemistry Letters, ۲۰۱۸. ۱٦(۱): p. ٤۳-٥۸.
]۷] Ali, A. and S. Ahmed, *A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery.* International journal of biological macromolecules, ۲۰۱۸. ۱۰۹: p. ۲۷۳-۲۸٦.
]۸] Rabbani, M., R. Rahimi, and H. Farajnejad Ghadi, *Photocatalytic application of BiFeO3 synthesized via a facile microwave-assisted solution combustion method.* Journal of Sol-Gel Science and Technology, ۲۰۱۸. ۸۷(۲): p. ۳٤۰-۳٤٦.

]۹] Shetu, S.A., et al., *Medicinal bismuth: Bismuth-organic frameworks as pharmaceutically privileged compounds.* Tetrahedron, ۲۰۲۲. ۱۲۹: p. ۱۳۳۱۱۷.
]۱۰] Wang, Y., et al., *Synthesis of BiFeO3/Bi25FeO40 heterojunction structure and precise adjustment of forbidden band width.* Materials Chemistry and Physics, ۲۰۲۳. ۳۰۵: p. ۱۲۷۹۳۵.
]۱۱] Meidanchi, A. and A. Jafari, *Synthesis and characterization of high purity Ta2O5 nanoparticles by laser ablation and its antibacterial properties.* Optics & Laser Technology, ۲۰۱۹. ۱۱۱: p. ۸۹-۹٤.

بررسی تأثیر تفکیک انرژی آشکارساز بر مشخصه‌های طیفی رادیوایزوتوپ تکنسیوم-m99 در تصویربرداری SPECT (کد مقاله : ۱۱۱۱)

جودی ثمرین، بهاره*- نوری اصل، مهسا[۱]- حمدی پور، محمد[۱]

۱. . دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم، گروه فیزیک

چکیده:

یکی از عوامل مهم تأثیرگذار بر کیفیت تصاویر بدست آمده از سیستم تصویربرداری *SPECT*، تفکیک انرژی بلور سوسوزن مورد استفاده برای آشکارسازی پرتوهای گاما است. در این مطالعه قصد داریم، با استفاده از برنامه‌ی شبیه‌سازی مونت کارلو *SIMIND*، اثرات تغییر تفکیک انرژی آشکارساز در محدوده‌ی ۱۵٪-۵٪ را بر روی مشخصه‌های طیفی رادیوایزوتوپ پرکاربرد تکنسیوم-۹۹*m*، از جمله میزان پهن شدگی و شمارش‌های قله‌ای طیف، مورد بررسی قرار دهیم. علاوه بر این، با تنظیم یک بازه‌ی انرژی ۲۰٪ حول قله‌ی انرژی ۱۴۰ *keV*، تغییر در تعداد شمارش‌های کلی، اولیه (پراکنده نشده) و پراکنده شده، مراتب مختلف پراکندگی و بازدهی و حساسیت طیفی نیز مورد بررسی قرار خواهد گرفت. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که با کاهش تفکیک انرژی آشکارساز، ارتفاع قله‌ی طیف کاهش و پهنای آن افزایش می‌یابد. پیامد این امر، کاهش تعداد شمارش‌های کلی و افزایش سهم نسبی شمارش‌های پراکنده شده به اولیه در بازه‌ی فوتوپیکی است، که می‌تواند تأثیر منفی بر کیفیت تصاویر حاصل از این بازه داشته باشد.

کلمات کلیدی: SPECT، تکنسیوم-۹۹m، تفکیک انرژی، طیف انرژی

Investigating the effect of energy resolution on the spectral characteristics of technetium-۹۹m radioisotope in SPECT imaging

Joudi-Somarin, Bahareh[۱]*, Noori-Asl, Mahsa[۱], Hamdipour, Mohammad[۱]

۱. University of Mohaghegh Ardabili, Faculty of Science, Department of Physics

Abstract:

One of the important factors affecting the quality of the images obtained from the SPECT imaging system is the energy resolution of the scintillation crystal used to detect gamma rays. In this study, we intend to investigate the effects of changing the energy resolution of the detector in the range of ۵٪-۱۵٪ on the spectral characteristics of the widely used radioisotope technetium-۹۹m, including spectrum broadening and peak counts, using SIMIND Monte Carlo simulation. In addition, by setting a ۲۰٪ energy window around the peak energy of ۱٤۰ keV, the change in the number of total, primary (unscattered) and scattered counts, different scatter orders, and spectral efficiency and sensitivity will also be investigated. The results of this study show that with the reduction of the energy resolution of the detector, the peak

height in the spectrum decreases and its width increases. The consequence of this is the reduction of the number of total counts and the increase of the relative contribution of scattered to primary counts in the photopeak window, which can have a negative effect on the quality of the images obtained from this window.

Key words: SPECT, Technetium-۹۹m, Energy resolution, Energy spectrum

۱ - مقدمه:

مقطع‌نگاری رایانه‌ای گسیل تک فوتون (SPECT)، یک روش تصویربرداری پزشکی هسته‌ای است که در آن از رادیوایزوتوپ‌های گسیل‌کننده‌ی پرتو گاما برای تصویربرداری از عضو مورد نظر استفاده می‌شود [۱]. در این روش، با چرخش دوربین گاما در اطراف بیمار، یک تصویر سه بعدی از توزیع رادیودارو در عضو مورد نظر تولید می‌شود [۲]. کیفیت تصاویر بدست آمده از سیستم تصویربرداری SPECT، تحت تأثیر عوامل مختلفی از جمله تضعیف و پراکندگی فوتون‌های گسیل شده از رادیوایزوتوپ مورد استفاده قرار دارد [۳]. از سوی دیگر، تفکیک انرژی یکی از مشخصه‌های اساسی سیستم آشکارسازی است که توانایی سیستم را در تشخیص انرژی‌های فوتونی مختلف نشان می‌دهد. تفکیک انرژی یک آشکارساز به صورت نسبت درصدی پهنای کامل طیف در نصف ارتفاع بیشینه (FWHM) به انرژی قله‌ای طیف (E_0) تعریف می‌شود [۴]:

$$R = \frac{FWHM}{E_0} \times 100 \qquad (۱)$$

عوامل مؤثر بر تفکیک انرژی آشکارسازها شامل سهم جداگانه آمار جمع‌آوری بار، اختلال الکترونیکی، تغییر در پاسخ آشکارساز در سرتاسر حجم فعال آن و تغییر در پارامترهای عمل‌کننده در طول مدت اندازه‌گیری می‌باشد. برای آشکارسازهای سوسوزن، تغییر در بهره‌ی لامپ تکثیرکننده‌ی فوتونی (PMT) از یک حادثه به حادثه‌ی دیگر نیز در تفکیک انرژی نهایی مؤثر می‌باشد [۴].

تفکیک انرژی خوب سیستم آشکارساز می‌تواند منجر به کاهش اثرات منفی ناشی از پراکندگی فوتون‌ها و اختلال‌های پس‌زمینه شده و اثرات مثبت چشمگیری در طیف انرژی ثبت شده و وضوح تصاویر بازسازی شده ایجاد کند. با توجه به رابطه (۱) واضح است که هرچه مقدار عددی تفکیک انرژی یک آشکارساز کوچک‌تر باشد، توانایی آن در تشخیص دو پرتو با انرژی‌های نزدیک به هم بیشتر خواهد بود [۴]. در مطالعه‌ی انجام شده توسط مورفیس۱ و همکارانش [۵] مشخص شد که بهبود تفکیک انرژی آشکارساز بر کیفیت تصاویر شبیه‌سازی شده تأثیر مستقیم دارد. این نتیجه نشان دهنده‌ی میزان تأثیر تفکیک انرژی آشکارساز بر کیفیت تصاویر پزشکی هسته‌ای است. بنابراین، انتخاب نوع آشکارساز مورد استفاده در سیستم تصویربرداری و میزان تفکیک انرژی آن، نقش بسزایی در بهبود کارایی و دقت مطالعات و کاربردهای مرتبط در این زمینه دارد. نتیجه‌ی مطالعات نشان می‌دهد که در سیستم تصویربرداری SPECT، برای محدوده‌ی انرژی ۱۲۰-۱۴۰ keV، بلور یدید سدیم با فعالساز تالیوم (NaI(Tl))، تفکیک انرژی بهتری متناسب با کارایی مورد نیاز ارائه می‌دهد[۶]. با این حال، انجام آزمایش‌های عملی در این زمینه، نیازمند هزینه‌ی بالا و زمان طولانی می‌باشند. از این رو، استفاده از روش‌های شبیه‌سازی رویکردی کارآمدتر و بهینه‌تر است، زیرا با انجام روش‌های شبیه‌سازی، امکان بررسی شرایط متنوع و تحلیل دقیق نتایج بدون محدودیت‌های مربوط به هزینه و زمان امکان‌پذیر می‌باشد.

در این مطالعه قصد داریم با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت کارلو به بررسی اثرات تغییر تفکیک انرژی بلور سوسوزن یدید سدیم (با محدوده‌ی تغییرات ٪۱۵-٪۵)، بر روی مشخصه‌های طیف انرژی رادیوایزوتوپ پرکاربرد تکنسیوم-۹۹m (۹۹mTc) حاصل از شبیه‌سازی فانتوم جیزک[۷۵] (کره‌های-سرد در زمینه-گرم) بپردازیم.

۲ - روش کار:

در این مطالعه از کد مونت کارلو SIMIND (نسخه ۸) برای شبیه‌سازی سیستم تصویربرداری SPECT و بررسی اثرات تغییر تفکیک انرژی بلور بر مشخصه‌های طیف انرژیِ رادیوایزوتوپ تکنسیوم-۹۹m (۹۹mTc) استفاده می‌شود. این کد شبیه‌سازی شامل دو برنامه‌ی اصلی به نام‌های change و simind می‌باشد. داده‌های ورودی مانند مشخصه‌های سیستم تصویربرداری، نگاره‌ها، فانتوم و چشمه و... در برنامه‌ی change تعریف می‌شود. اما شبیه‌سازی واقعی در برنامه‌ی simind انجام می‌شود. این برنامه، فایل‌های ورودی تولید شده توسط برنامه change را خوانده و نتایج حاصل از شبیه‌سازی را به همراه داده‌های طیف انرژی و مجموعه نگاره‌ها در فایل‌های خروجی جداگانه بدست می‌دهد.

بلور سوسوزن مورد استفاده در این مطالعه، بلور یدید سدیم و فانتوم مورد بررسی، فانتوم جیزکِ حاوی دو کره‌ی بدون اکتیویته (کره‌های سرد) با قطرهای ۳/۲cm و ۱/۶cm قرار گرفته در داخل یک فانتوم استوانه‌ای حاوی اکتیویته ۳۷۰ MBq (زمینه‌ی گرم) با قطر ۲۰cm و ارتفاع ۲۲ cm می‌باشد. در این مطالعه، با در نظر گرفتن یک بازه‌ی انرژی ۲۰٪ حول قله‌ی انرژی keV ۱۴۰(بازه‌ی فوتوپیک)، اثر تغییرات تفکیک انرژی آشکارساز در محدوده ۱۵٪-۵٪ (FWHM در انرژی ۱۴۰ keV)، بر روی چندین مشخصه‌ی طیفی رادیوایزوتوپ ۹۹mTc، از جمله میزان پهن شدگی قله‌ی طیف (FWHM)، تعداد شمارش‌ها قله‌ای طیف، تعداد شمارش‌های کل، اولیه (پراکنده نشده) و پراکنده شده، مراتب مختلف پراکندگی، بازدهی و حساسیت در بازه‌ی انرژی فوتوپیک مورد بررسی قرار می‌گیرد. باید توجه داشت که محدوده‌ی تغییرات تفکیک انرژی ۱۵٪-۵٪، براساس پهن‌شدگی ایجاد شده در طیف حاصل از شبیه‌سازی یک منبع نقطه‌ای تکنسیوم-۹۹m در هوا (بدون حضور محیط تضعیف‌گر) تعریف شده است. بنابراین، برای توزیع‌های اکتیویته‌ی مختلف، مقادیر پهنای بدست آمده متفاوت خواهد بود. تعدادی از تعاریف مربوط به پارامترهای مورد بررسی در این مطالعه در جدول (۱) داده شده است.

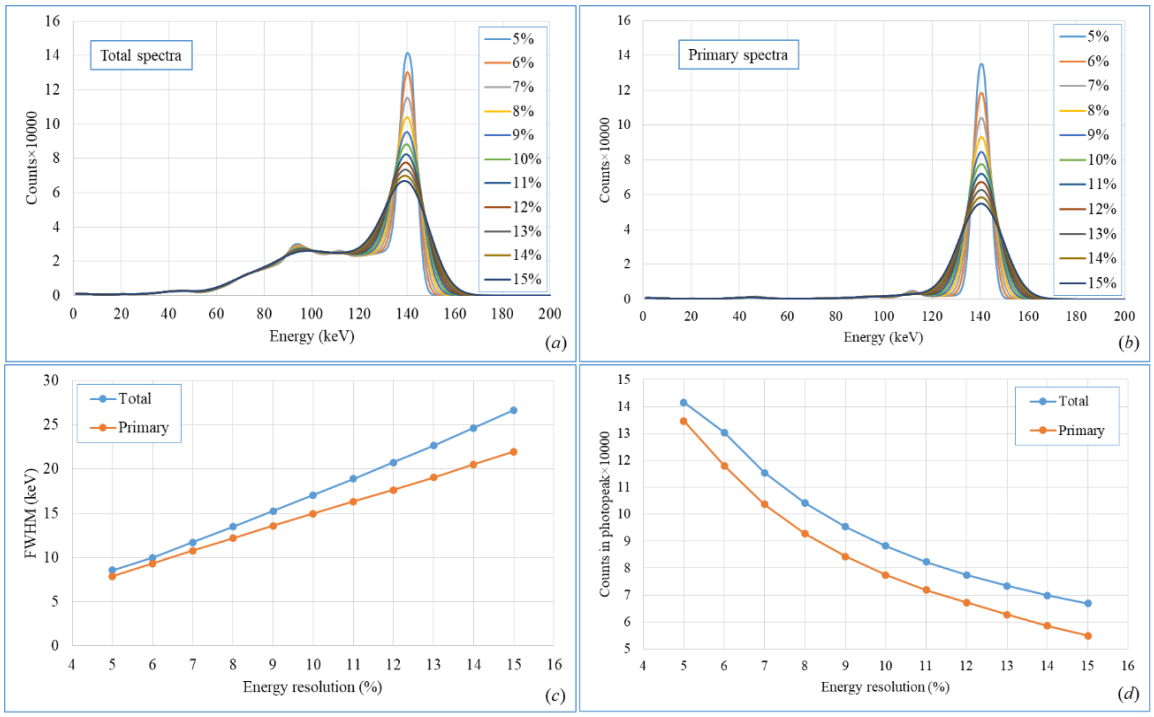
جدول ۱: تعدادی از تعاریف مورد نیاز در این مطالعه.

کمیت	تعریف
FWHM	پهنای کامل طیف در نصف ارتفاع بیشینه
S/T	نسبت حوادث ناشی از فوتون‌های پراکنده شده در فانتوم به کل حوادث فوتونی
پراکندگی مرتبه ۱،۲،۳	درصد حوادث پراکندگی ناشی از فوتون‌هایی که ۱،۲،۳ مرتبه در داخل فانتوم پراکنده شده‌اند.
بازدهی بازه فوتوپیک	نسبت تعداد فوتون‌های آشکارسازی شده در بازه‌ی فوتوپیک به تعداد فوتون‌های رسیده به بلور
حساسیت (Cps/MBq)	آهنگ شمارش‌ها در بازه‌ی انرژی فوتوپیک تقسیم بر میزان اکتیویته تعریف شده

[۷۵] Jaszak

۳- نتایج:

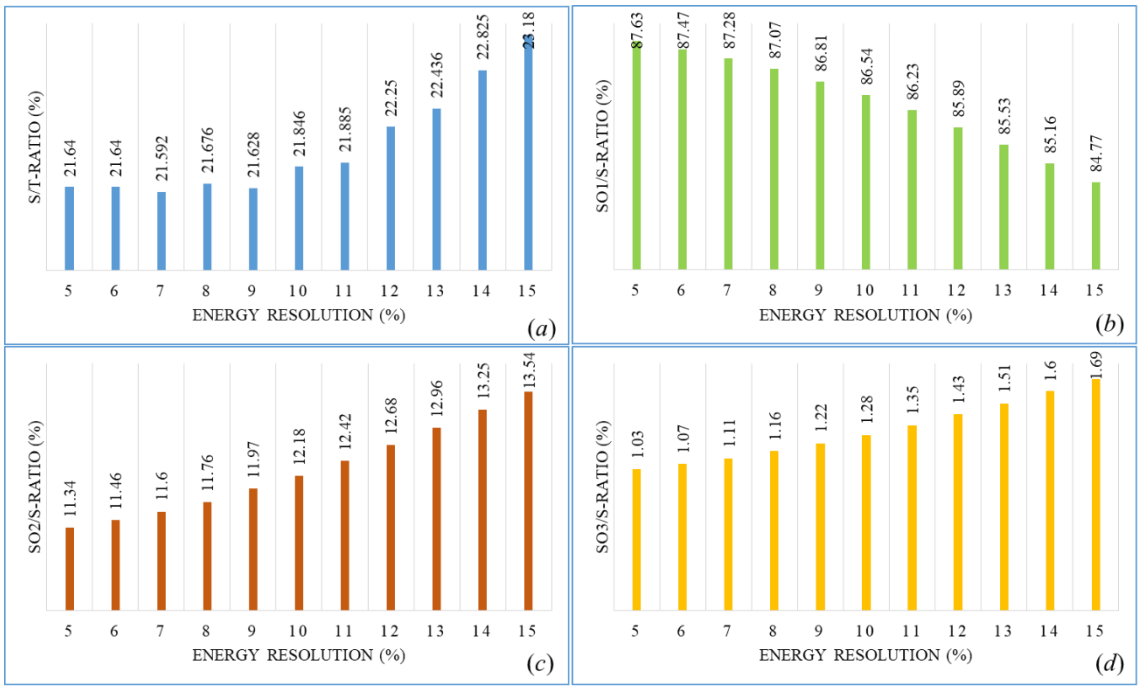
شکل (۱)، نتایج شبیه‌سازی تفکیک انرژی‌های متفاوت را برای طیف شمارش‌های کل و اولیه (پراکنده نشده) رادیوایزوتوپ تکنسیوم-۹۹m نشان می‌دهد. با توجه به شکل واضح است که برای هر دو طیف، با کاهش مقدار تفکیک انرژی آشکارساز، پهنای طیف (FWHM) افزایش و ارتفاع قله‌ی طیف کاهش می‌یابد. مقدار افزایش پهنا برای طیف حاصل از شمارش‌های کلی، در محدوده‌ی Δ=۱/۱۸ keV) ۵۶/۸-۶۶/۲۶ keV) و برای طیف حاصل از شمارش‌های اولیه، در محدوده‌ی ۷/۲۱-۸۷/۹۵ keV می‌باشد. از سوی دیگر، تعداد شمارش‌های قله‌ای برای طیف‌های مذکور از ۱۴۱۵۰۰ به ۶۶۸۲۰ (Δ= ۷۴۶۸۰) و از ۱۳۴۶۰۰ به ۵۴۸۶۰ (Δ= ۷۹۷۴۰) کاهش می‌یابد.



شکل (۱) : اثر تغییر تفکیک انرژی آشکارساز بر (a) طیف شمارش‌های کلی، (b) طیف شمارش‌های اولیه (پراکنده نشده)، c) FWHM) و (d) شمارش‌های قله‌ای طیف‌های حاصل برای رادیوایزوتوپ mTc۹۹.

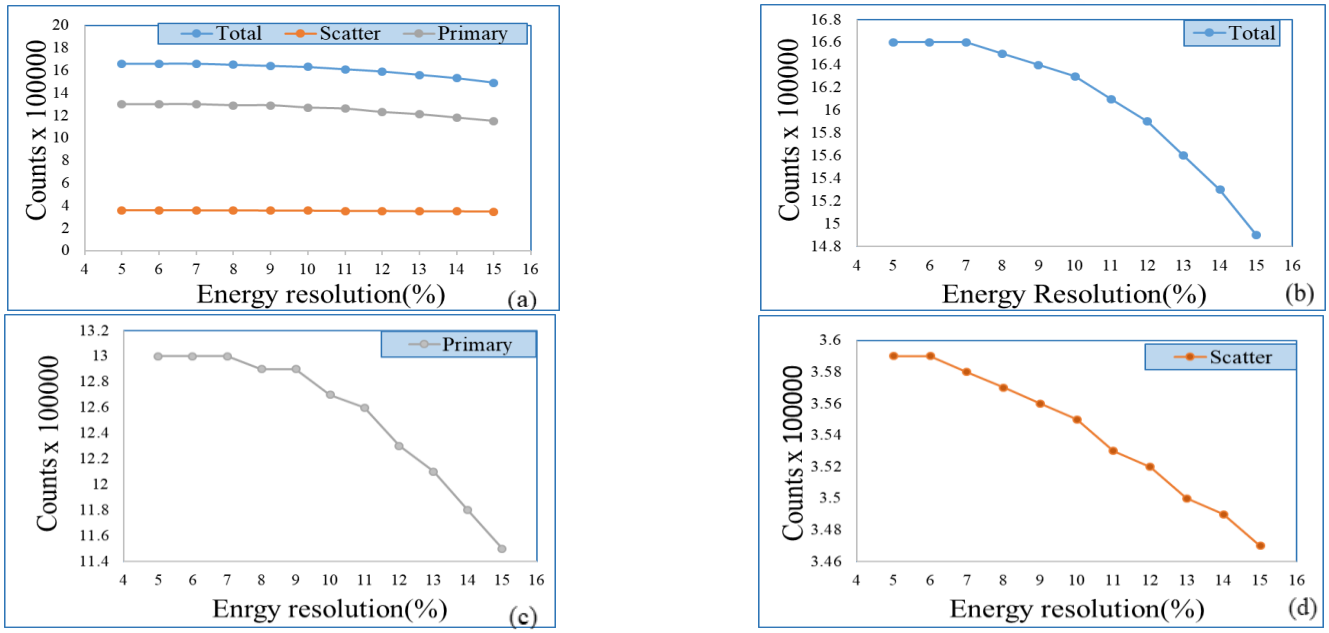
شکل (۲)، تغییر ایجاد شده در تعداد شمارش‌های کل، اولیه (پراکنده نشده) و پراکنده شده‌ی بازه‌ی انرژی فوتوپیک را با تغییر تفکیک انرژی آشکارساز به صورت یکجا (برای مقایسه) و جداگانه (برای مشاهده‌ی بهتر روند تغییرات) نشان می‌دهد. با توجه به شکل مشاهده می‌شود که، برای دو مقدار اولیه‌ی تفکیک انرژی (۵٪ و ۶٪)، تغییری در تعداد شمارش‌ها مشاهده نمی‌شود، اما با کاهش بیشتر قدرت تفکیک آشکارساز، تعداد شمارش‌ها در هر سه مورد کاهش می‌یابد. این نتیجه، پیامدی از کاهش ارتفاع و افزایش پهنای قله‌ی طیف با کاهش تفکیک انرژی است. بر اساس نتایج بدست آمده از شبیه‌سازی، تعداد کل شمارش‌های اولیه (پراکنده نشده) بازه‌ی فوتوپیک از ۱/۳×۱۰۶ به ۱/۱۵×۱۰۶ (Δ=۱/۵×۱۰۵) و تعداد کل شمارش‌های پراکنده شده از ۳/۵۹×۱۰۵ به ۳/۴۷×۱۰۵ (Δ=۱/۲×۱۰۴) کاهش می‌یابد. علاوه بر این، محاسبه‌ی نسبت تعداد فوتون‌های پراکنده نشده (شمارش‌های خوب) به تعداد فوتون‌های پراکنده شده (شمارش‌های بد) در بازه‌ی فوتوپیک برای هر مقدار

مشخص تفکیک انرژی، یک کاهش از مقدار تقریبی ۳/۶۲ به ۳/ ۳۱ را نشان می‌دهد، که نشان‌دهنده‌ی کاهش بیشتر سهم شمارش‌های اولیه نسبت به شمارش‌های پراکنده شده است.



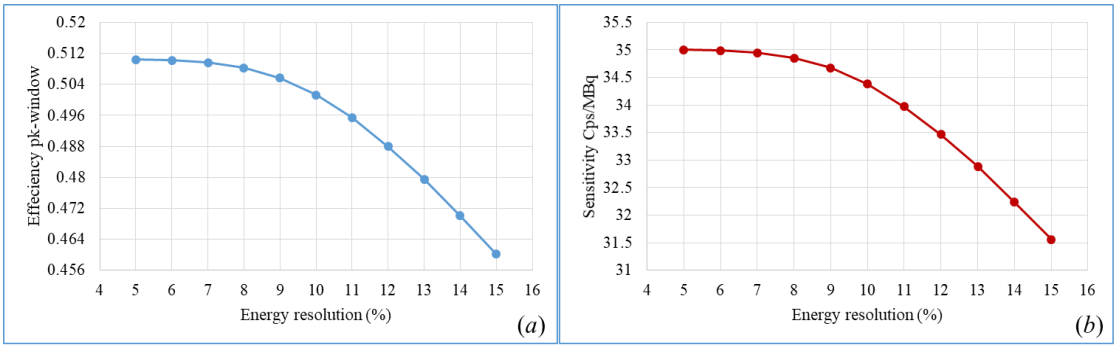
شکل (۲) : اثر تغییر تفکیک انرژی آشکارساز بر (a) تعداد شمارش‌های کل، اولیه و پراکنده شده‌ی بازه‌ی فوتوپیک. برای بررسی دقیق‌تر، نمودار جداگانه (b) شمارش‌های کل، (c) شمارش‌های اولیه و (d) شمارش‌های پراکنده شده نیز نشان داده شده است.

از سوی دیگر، با توجه به شکل (۳) قسمت (a)، مشاهده می‌شود که نسبت شمارش‌های پراکنده شده به شمارش‌های کل (S/T) ثبت شده در بازه‌ی فوتوپیک با کاهش قدرت تفکیک انرژی آشکارساز، از ۲۱/۶۴ ٪ به ۲۳/۱۸ ٪ (Δ=٪ ۱/۵۴) افزایش می‌یابد. افزایش سهم شمارش‌های پراکنده شده در بازه‌ی فوتوپیک می‌تواند بر روی کیفیت تصاویر بدست آمده از این بازه تأثیر منفی بگذارد. علاوه بر این، در شکل (۳) قسمت (b) تا (d)، تغییر نسبت شمارش‌های پراکنده شده‌ی مرتبه ۱، ۲ و ۳ به کل شمارش‌های پراکنده شده‌ی بازه‌ی فوتوپیک با تغییر تفکیک انرژی آشکارساز در محدوده‌ی ۱۵٪-۵٪، به صورت جداگانه نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که با کاهش توان تفکیک انرژی آشکارساز، سهم پراکندگی مرتبه ۱ در پراکندگی کل بازه‌ی فوتوپیک، از ۸۷/۶۳ ٪ به ۸۴/۷۷ ٪ (Δ=٪ ۲/۸۶) کاهش و سهم پراکندگی مرتبه ۲ و ۳ به ترتیب از ۱۱/۳۴ ٪ به ۱۳/۵۴ ٪ (Δ=٪ ۲/۲) و از ۱/۰۳ ٪ به ۱/۶۹ ٪ (Δ=٪ ۰/۶۶) افزایش می‌یابد.



شکل (۳) : اثر تغییر تفکیک انرژی آشکارساز بر (a) نسبت شمارش‌های پراکنده شده به کل، (b) پراکندگی مرتبه ۱، (c) پراکندگی مرتبه ۲ و (d) پراکندگی مرتبه ۳.

در شکل (۴)، اثر تفکیک انرژی بر بازدهی و حساسیت بازه‌ی فوتوپیک نشان داده شده است. همان‌طور که دیده می‌شود، با کاهش تفکیک انرژی آشکارساز هر دو کمیت روند کاهشی را نشان می‌دهند. این مسئله با توجه به تعریف دو کمیت در جدول (۱) و کاهش سهم شمارش‌های کل ثبت شده بازه‌ی انرژی فوتوپیک با تغییر تفکیک انرژی در محدوده‌ی ۱۵٪-۵٪ انتظار می‌رفت.



شکل (۴) : اثر تغییر تفکیک انرژی آشکارساز بر (a) بازدهی و (b) حساسیت (Cps/MBq) بازه‌ی انرژی فوتوپیک.

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این مطالعه، با استفاده از برنامه‌ی شبیه‌سازی مونت کارلو SIMIND، اثر تغییر تفکیک انرژی آشکارساز بر طیف رادیوایزوتوپ mTc۹۹ حاصل از یک توزیع اکتیویته‌ی گسترده (فانتوم کره‌های سرد در زمینه‌ی گرم) در تصویربرداری SPECT مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که با کاهش توان تفکیک انرژی آشکارساز، تعداد شمارش‌های ثبت شده با انرژی ۱۴۰ keV و در نتیجه، ارتفاع قله‌ی طیف کاهش می‌یابد. در مقابل، پهنای طیف به دلیل عدم

توانایی آشکارساز در تشخیص درست مقدار انرژی فوتون‌های فرودی افزایش می‌یابد. در صورت قرار دادن یک بازه‌ی انرژی با پهنای ثابت ۲۰٪ حول قله‌ی انرژی (بازه‌ی فوتوپیک)، این امر منجر به کاهش تعداد کل شمارش‌های ثبت شده، شمارش‌های اولیه (پراکنده نشده) و پراکنده شده در بازه‌ی تعیین شده خواهد شد. اگرچه این روند کاهشی برای هرسه دسته شمارش مشاهده می‌شود، اما نتایج حاصل از شبیه‌سازی نشان می‌دهد که با کاهش تفکیک انرژی، سهم شمارش‌های پراکنده شده به شمارش‌های اولیه در بازه‌ی فوتوپیک افزایش می‌یابد. با توجه به این که فوتون‌های پراکنده شده در فانتوم حاوی اطلاعات مکانی نادرست بوده و در مکانی غیر از مکان درست خود آشکارسازی می‌شوند، افزایش سهم آن‌ها در بازه‌ی فوتوپیک می‌تواند بر روی وضوح یا کنتراست تصاویر بدست آمده از این بازه اثر منفی داشته باشد. هم‌چنین، بررسی سهم مراتب مختلف پراکندگی نشان داد که، با تغییر تفکیک انرژی آشکارساز در محدوده‌ی ۱۵٪-۵٪، سهم نسبی پراکندگی‌های مراتب بالاتر در بازه فوتوپیک افزایش می‌یابد. این مسئله نیز پیامدی از عدم امکان تشخیص درست انرژی فوتون‌های پراکنده شده از یکدیگر در مقادیر تفکیک انرژی بالا می‌باشد. مطابق با نتایج حاصل از این مطالعه، استفاده از یک آشکارساز مناسب با توان تفکیک انرژی به حد کافی بالا برای کاهش سهم شمارش‌های پراکنده شده و در نتیجه، افزایش کیفیت تصاویر نهایی ضروری است.

۵- مراجع:

[۱] Kheruka S.C., Naithani U.C., Maurya A.K., Painuly N.K., Aggarwal L.M. & Gambhir S. A study to improve the image quality in low-dose computed tomography (SPECT) using filtration. Indian J Nucl Med ۲۰۱۱;۲٦(۱):۱٤–۲۱.

[۲] Beekman, F.J., Kamphuis, C., King, M.A., van Rijk, P.P. & Viergever, M.A. (۲۰۰۱). Improvement of image resolution and quantitative accuracy in clinical Single Photon Emission Computed Tomography. Computerized Medical Imaging and Graphics ۲۰۰۱;۲۵(۲):۱۳۵–۱٤٦.

[۳] Noori-Asl, M. Assessment of four scatter correction methods in In-۱۱۱ SPECT imaging: A simulation study. J Med Phys, ۲۰۲۰;٤۵(۲):۱۰۷–۱۱۵.

[٤] Knoll, G.F. (۲۰۱۰). Radiation Detection and Measurement. ٤th ed. Hoboken, NJ: Wiley. ISBN: ۹۷۸-۰٤۷۰۱۳۱٤۸۰.

[۵] Morphis M., van Staden J.A., du Raan H. & Ljungberg M. Modelling of energy-dependent spectral resolution for SPECT Monte Carlo simulations using SIMIND. Heliyon, ۲۰۲۱;۷(۲): e۰٦۰۹۷.

[٦] Lohrabian V., Kamali-Asl A., Ghadiri Harvani H., Hosseini Aghdam S.R., Arabi H. & Zaidi H. Comparison of the X-ray tube spectrum measurement using BGO, NaI, LYSO, and HPGe detectors in a preclinical mini-CT scanner: Monte Carlo simulation and practical experiment. Radiation Physics and Chemistry, ۲۰۲۱;۱۸۹, ۱۰۹٦٦٦.

[۷] Suzuki, A., Takeuchi, W., Ueno, Y., Kobashi, K., Toyonaga, T., Shiga, T., & Tamaki, N. Monte Carlo-based scatter correction considering the tailing effect of a CdTe detector for dual-isotope brain SPECT imaging. Biomedical Physics & Engineering Express, ۲۰۱٦;۲:۰٤۵۰۱۰.

طراحی و توسعه الگوریتم‌های یادگیری عمیق برای شناسایی ضایعات مولتیپل اسکلروزیس در تصاویر سه‌بعدی MRI (کد مقاله : ۱۱۱۲)

مریم میری ، مجتبی شمسائی زفرقندی*
دانشگاه صنعتی امیرکبیر ، دانشکده مهندسی انرژی و فیزیک ، گروه مهندسی هسته ای- پرتو پزشکی

چکیده:
مولتیپل اسکلروزیس(MS) یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با تخریب غلاف میلین و ایجاد ضایعات در ماده سفید مغز شناخته می‌شود .بخش بندی خودکار ضایعات جدید مولتیپل اسکلروزیس MS در تصاویر سه بعدی MRI یکی از نیازهای اساسی برای نظارت و ارزیابی پیشرفت این بیماری است. انجام این کار به صورت دستی بسیار زمان بر و پرهزینه است، زیرا پزشکان و متخصصان باید تصاویر را در وضعیت‌ها و زوایای مختلف بررسی کنند. در این تحقیق، سه مدل شبکه عصبی عمیق شاملRes-U-Net ، U-Net و Pre-U-Net برای شناسایی و بخش بندی ضایعات جدید MS طراحی و ارزیابی شدند. نتایج این مطالعه از ارزیابی این مدل ها بر روی دیتاست MSSEG-۲ نشان داد که مدل Res-U-Net عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل ها ارائه داده و به شاخص دایس ٪۴۷، حساسیت ٪۶۱ و ارزش پیش بینی مثبت ٪۴۴ رسیده است. این مدل می‌تواند به عنوان ابزاری مؤثر برای شناسایی و مدیریت ضایعات جدید MS در تصاویرMRI و همچنین بهبود فرآیندهای درمانی به کار گرفته شود.
کلمات کلیدی: مولتیپل اسکلروزیس، MRI،بخش بندی، Res-U-Net، معیار دایس.

Design and Development of Deep Learning Algorithms for the Detection of Multiple Sclerosis Lesions in ۳D MRI Images

Maryam Miri, Mojtaba Shamsaei Zafarghandi*
Amirkabir University of Technology, Department of Energy and Physics, Nuclear Engineering-Medical Radiation

Abstract:
Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system characterized by demyelination and the formation of lesions in the white matter of the brain. Automatic segmentation of new MS lesions in ۳D MRI images is a critical requirement for monitoring and assessing the progression of this disease. Performing this task manually is highly time-consuming and costly, as physicians and specialists must analyze the images from various orientations and angles. In this study, three deep neural network models, including U-Net, Res-U-Net, and Pre-U-Net, were designed and evaluated for detecting and segmenting new MS lesions. The results of this study, based on evaluations conducted on the MSSEG-۲ dataset, demonstrated that the Res-U-Net model outperformed the other models, achieving a Dice score of ٤٧٪, a sensitivity of ٦١٪, and a positive predictive value of ٤٤٪. This powerful model can serve as an effective tool for detecting and managing new MS lesions in MRI images and improving treatment processes.

Key words: Multiple sclerosis, MRI, segmentation, Res-U-Net, Dice coefficient.

۱ - مقدمه:

مولتیپل اسکلروزیس [۷۶]یک بیماری التهابی مزمن سیستم عصبی مرکزی [۷۷]است که با تخریب غلاف میلین وایجاد ضایعات در ماده سفید مغز[۷۸] همراه است [۱]. این بیماری به عنوان یکی از دلایل اصلی ناتوانی عصبی در بزرگسالان، به‌ویژه در دهه‌های سوم وچهارم زندگی، شناخته می‌شود وشیوع آن در زنان تقریباً دو برابر مردان است. تصویربرداری تشدید مغناطیسی [۷۹]نقش کلیدی در تشخیص و پایش بیماری MS ایفا می‌کند. در میان توالی‌های مختلف MRI، توالی FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) به دلیل حذف آرتیفکت‌های ناشی از مایع مغزی-نخاعی [۸۰]و حساسیت بالای آن به تغییرات پاتولوژیک، به طور گسترده برای شناسایی ضایعات ماده سفید مغز به‌کار می‌رود. ویژگی برجسته FLAIR، توانایی آن در شناسایی ضایعات مزمن و التهابی با وضوح بالا، به‌ویژه در نواحی نزدیک به بطن‌های مغزی است .[۳]با این حال، تحلیل این تصاویر برای شناسایی ضایعات به‌صورت دقیق، نیازمند روش‌های خودکاری است که بتوانند به‌طور کارآمد تغییرات ضایعات را در طول زمان شناسایی کنند .این موضوع ضرورت توسعه روش‌های دقیق و خودکار را برای بخش‌بندی و تشخیص ضایعات جدید MS آشکار می‌سازد. در چالش MSSEG-۲ که در کنفرانس MICCAI ۲۰۲۱ برگزار شد، دیتاستی شامل تصاویر D-FLAIR۳ از ۱۰۰ بیمار MS در دو بازه زمانی مختلف، برای ارزیابی الگوریتم‌های خودکار ارائه شد .[۵]در این پژوهش قصد داریم معماری Res-U-Net را بررسی و معرفی کنیم. این مدل، یک شبکه کدگذار-رمزگشا است که با استفاده از بلوک های باقی‌مانده طراحی شده و ساختار U شکل شبکه U-Net را حفظ کرده است. هدف اصلی ما بهبود عملکرد در بخش‌بندی ضایعات جدید MS است. علاوه بر این، به کارگیری تکنیک‌های افزایش داده ونظارت عمیق در این مدل به ما کمک می‌کند تا با چالش‌های مربوط به محدودیت داده‌های آموزشی و عدم تعادل کلاس‌ها بهتر مقابله کنی[٤].

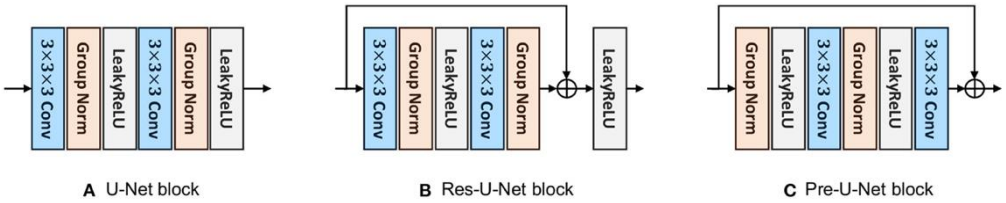
۲ - روش کار:

به منظور شناسایی و بخش‌بندی ضایعات جدید MS، سه معماری شبکه عصبی عمیق، شامل U-Net، Res-U-Net، و Pre-U-Net، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفته‌اند. تمامی این معماری‌ها از ساختار کلی کدگذار-رمزگشا (encoder-decoder) پیروی می‌کنند و برای ورودی‌های تصویری سه‌بعدی با ابعاد ۱۲۸×۱۲۸×۱۲۸ طراحی شده‌اند. هر سه مدل دارای چهار سطح هستند که در هر سطح، کاهش یا افزایش ابعاد تنسورها از طریق کانولوشن‌های استرایددار و معکوس انجام می‌شود.[4]

- U-Net: به‌عنوان مدل پایه، از بلوک هایی شامل دو کانولوشن متوالی ۳×۳×۳ به همراه نرمال سازی گروهی (Group Normalization) و فعال سازی LeakyReLU بهره می‌گیرد .[٦]
- Res-U-Net: این مدل با افزودن اتصالات میان بر (shortcut connections) به بلوک های U-Net، قابلیت جلوگیری از مشکلات ناپدید شدن یا انفجار گرادیان را دارد و به تسریع همگرایی کمک می‌کند. [٤,٧]
- Pre-U-Net:معماری پیشنهادی مقاله مرجع، که از طراحی پیش‌فعال سازی (pre-activation) استفاده می‌کند و به کاهش بیش‌برازش و انتقال بهتر اطلاعات در لایه‌های شبکه منجر می‌شود.[٤]

---

[۷۶] Multiple Sclerosis (MS)
[۷۷] Central Nervous System (CNS)
[۷۸] White Matter (WM)
[۷۹] Magnetic resonance imaging (MRI)
[۸۰] Cerebro Spinal Fluid (CSF)



شکل(۱)بلوک های پیشنهادی هر سه شبکه.[4]

۲-۱- دیتاست

برای ارزیابی این شبکه‌ها، از دیتاست MSSEG-۲ استفاده شده است. چهار کارشناس به طور دستی ضایعات جدید MS را در زمان دوم برچسب گذاری کردند. برای ایجاد ماسک های نهایی توافقی، رای‌گیری به صورت

وکسل به وکسل انجام شد. این ماسک های توافقی به عنوان حقیقت پایه، به صورت نیفتی[۸۱]، در مجموعه داده نام‌گذاری شدند. جدول (۱) شامل اطلاعات آماری مربوط به تعداد بیماران و ویژگی‌های تصاویر MRIدر دو مجموعه‌ی آموزشی و آزمایشی است.[۵]

جدول ((۱مشخصات آماری بیماران و تصاویر MRI در مجموعه‌های آموزشی و آزمایشی.[٤]

تعداد بیماران بدون ضایعه جدید	تعداد بیماران با ضایعه ی جدید	تعداد کل بیماران	میانه ابعاد تصاویر	میانه ابعاد وکسل ها (mm)	مدالیته	دیتاست
۱۱	۲۹	۴۰	(320, 256, 256)	(0.53, 0.98, 0.98)	FLAIR	آموزش
۲۸	۳۲	۶۰	(280, 256, 256)	(0.65, 0.98, 0.98)	FLAIR	آزمایش
۳۹	۶۱	۱۰۰	(297, 256, 256)	(0.60, 0.98, 0.98)	FLAIR	کل

۲-۲- پیش پردازش

در مرحله پیش‌پردازش داده‌ها، ابتدا تصاویر FLAIR بیماران که در دو زمان متفاوت گرفته شده بودند، با استفاده از کتابخانه‌های Nibabel و NumPy بارگذاری شدند و به صورت دوکاناله ادغام گردیدند. سپس نواحی حاوی اطلاعات مهم از بخش‌های غیرضروری با کمک ماسک غیرصفر برش داده شدند. بعد از این مرحله، مقادیر شدت تصاویر نرمال سازی شدند تا امکان مقایسه بین بیماران راحت‌تر شود. در نهایت، تصاویر نرمال سازی شده با استفاده از روش درون یابی سه‌بعدی به اندازه وکسل ۱ میلی‌متر مکعب مجدداً نمونه‌برداری شدند تا وضوح آن ها به یکدیگر هماهنگ شود. این فرآیندها به ما کمک می‌کند تا تحلیل دقیق‌تری از تغییرات ضایعات مغزی بین دو زمان مختلف داشته باشیم.[٤،٨]

۲-۳- داده سازی

در فرآیند داده‌سازی، از هر تصویر تکه‌های ۱۲۸×۱۲۸×۱۲۸ به‌طور تصادفی انتخاب می‌شود. نکته جالب این است که ۶۶٪ از این تکه‌ها از نواحی حاوی ضایعات جدید استخراج می‌شوند. این رویکرد به مدل کمک می‌کند تا تمرکز بیشتری بر روی نواحی ضایعه داشته باشد و در نتیجه دقت تشخیص این نواحی افزایش یابد. اگر عدد تصادفی تولید

[۸۱] Neuroimaging Informatics Technology Initiative (NIfTI)

شده بزرگتر از ۰.۶۶ باشد (یعنی در ۳۳٪ موارد)، تکه‌ها به‌صورت تصادفی از نواحی بدون ضایعه انتخاب می‌شوند. این تنوع در انتخاب تکه‌ها باعث می‌شود که مدل برای تشخیص نواحی حاوی ضایعات و همچنین نواحی عادی عملکرد بهتری داشته باشد. علاوه بر این، تغییرات فضایی و شدت نیز بر روی این تکه‌ها اعمال می‌شود تا مدل بتواند با شرایط مختلف و نویزهای طبیعی بهتر سازگار شود. در نهایت، تمامی این تکنیک‌ها به کاهش پدیده بیش‌برازش و افزایش قابلیت تعمیم‌دهی مدل کمک می‌کنند، که به ما امکان می‌دهد نتایج دقیق‌تری در تحلیل تصاویر پزشکی به دست آوریم.[٤]

۲-۴- آموزش مدل

در این پژوهش، مدل طی ۲۵۰ ایپاک با استفاده از تصاویر FLAIR از ۴۰ بیمار، روی کارت گرافیک NVIDIA A۱۰۰ در محیط Google Colab Pro آموزش داده شد. داده‌ها به Mini Batch ۲۰ با سایز ۲ و پچ‌های (Patch) ۱۲۸ × ۱۲۸ تقسیم شدند. برای جلوگیری از بیش‌برازش و بهبود عملکرد مدل، از روش‌هایی مثل تنظیم دقیق هایپرپارامترها، تکنیک Dropout و افزایش تنوع داده‌ها استفاده شد. همچنین، ترکیب توابع هزینه Soft Dice و Focal به مدل کمک کرد تا هم‌پوشانی کلاس‌ها بهتر شود و عدم تعادل کلاس ها به ویژه در شناسایی ضایعات کوچک و نادر برطرف گردد. این رویکرد موجب افزایش دقت مدل در تحلیل تصاویر پزشکی وبهبود نتایج بالینی بیماران MSگردید.[٤]

که G و Y به ترتیب نمایانگر حقیقت پایه و نقشه احتمال پیش بینی شده برای هر وکسل هستند.[٤]

$$L(G,P) = L_{Dice}(G,P) + L_{Focal}(G,P) \quad (1)$$

$$L_{Dice}(G,P) = ۱ - \frac{۲\langle G,P\rangle + \epsilon}{\|G\|^{۲} + \|P\|^{۲} + \epsilon} \quad (2)$$

$$L_{Focal}(G,P) = -\frac{۱}{N}\langle G, (۱-P)^{y} log\ log\ (P)\rangle \quad (3)$$

۲-۵- آزمایش مدل

برای آزمایش مدل شبکه عصبی در تحلیل تصاویر پزشکی، ابتدا تصاویر با استفاده از نرمال سازی Z-Score استاندارد می‌شوند تا تفاوت‌های روشنایی بین تصاویر مختلف کاهش یابد. سپس تصاویر به سایز وکسل یکسان $mm^{۳۱}$ نمونه‌برداری می‌شوند. برای پیش‌بینی دقیق، از روش پنجره لغزان استفاده می‌شود که پنجره‌های ۱۲۸×۱۲۸×۱۲۸ با هم‌پوشانی ٪۵۰ روی تصویر حرکت می‌کنند. این روش باعث می‌شود هر وکسل در چندین پنجره قرار گیرد و پیش‌بینی‌های دقیق‌تری حاصل شود. در نهایت، با استفاده از آستانه ۰.۵، نقشه باینری از ضایعات تولید می‌شود .[٤]

۲-۶- ارزیابی مدل

برای ارزیابی عملکرد مدل در شناسایی ضایعات جدید، از شاخص‌های مختلفی مانند شاخص دایس و فاصله هاوسدورف (HD) استفاده می‌شود. شاخص دایس هم‌پوشانی وکسل‌ها بین حقیقت پایه و پیش‌بینی را اندازه‌گیری می‌کند و به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$\boldsymbol{Dice(g,y)} = \frac{2\sum_{n=1}^{N} g_n y_n}{\sum_{n=1}^{N} g_n + \sum_{n=1}^{N} y_n} \qquad (٤)$$

در

$$\boldsymbol{HD(G,Y) = max\{\|g-y\|,\ \ \|y-g\|\ \}} \qquad (٥)$$

اینجا $\boldsymbol{g_n \in \{0,1\}}$ ، $\boldsymbol{y_n \in \{0,1\}}$ ، به ترتیب نمایانگر حقیقت پایه و پیش بینی باینری برای یک وُکسل هستند و Nتعداد وُکسل‌ها است .[٤]

برای ارزیابی شناسایی ضایعات جدید، از شاخص‌های حساسیت ضایعه محور (SEN)، ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) و شاخص F_1 استفاده می‌شود. این شاخص‌ها به صورت زیر تعریف می‌شوند، که در آن FP ، TPو FN به ترتیب تعداد ضایعات درست شناسایی شده، ضایعات اشتباه شناسایی شده و ضایعات واقعی که شناسایی نشده‌اند هستند:[٤]

$$\boldsymbol{SEN = \frac{TP}{TP+FN}} \qquad \boldsymbol{PPV = \frac{TP}{TP+FP}} \qquad F_1 = \frac{2TP}{2TP+FP+FN}$$

برای مواردی که هیچ ضایعه جدیدی در حقیقت پایه وجود ندارد، از دو معیار زیر استفاده می‌شود:

-تعداد ضایعات جدید پیش‌بینی شده:(NLP) تعداد اجزای متصل در پیش‌بینی مدل که به عنوان ضایعه شناسایی شده‌اند.
-حجم ضایعات جدید پیش‌بینی شده:(VLP) حاصل ضرب تعداد وکسل‌های شناسایی شده به عنوان ضایعه در حجم هر وکسل.
تمامی این شاخص‌ها با استفاده از ابزار animaSegPerfAnalyzerاز بسته نرم‌افزاری Anima محاسبه شده‌اند.[٤]

۳- نتایج:

۳-۱- ارزیابی کمی

نتایج به‌دست‌آمده از فرآیند آموزش مدل ها به‌صورت مقادیر هزینه[۸۲] در هر Batch ثبت شده ودر جدول (۲) آورده شده است. طبق این نتایج، مدل Pre-U-Net با میانگین Loss برابر با ۲۱.۹۴ بهترین عملکرد را داشته است. پس از آن، مدل Res-U-Net با میانگین٤٥,٣٢ Loss قرار دارد ودر نهایت، مدل U-Net با میانگین٥٦,٨٩ ، Loss

[۸۲] Loss

کمترین کارایی را نشان داده است. این نتایج نشان دهنده تأثیر معماری‌های بهینه‌تر در کاهش خطا وبهبود فرآیند آموزش است.

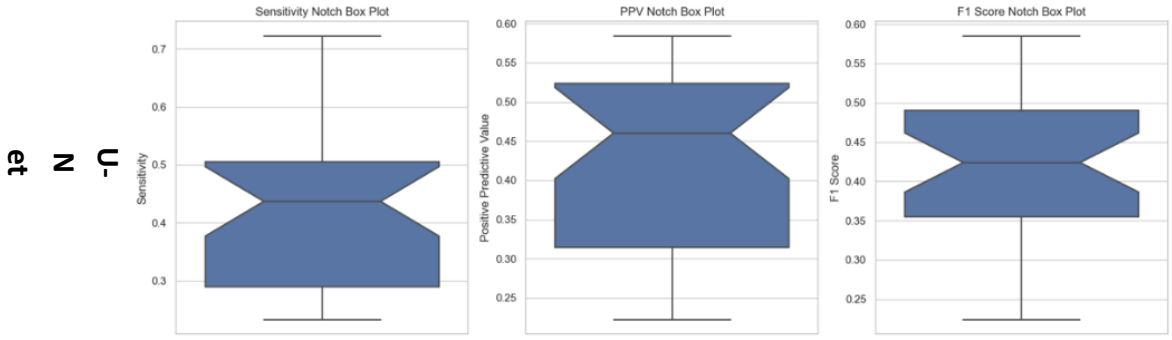
جدول (۲)میانگین Loss آموزش مدل ها.

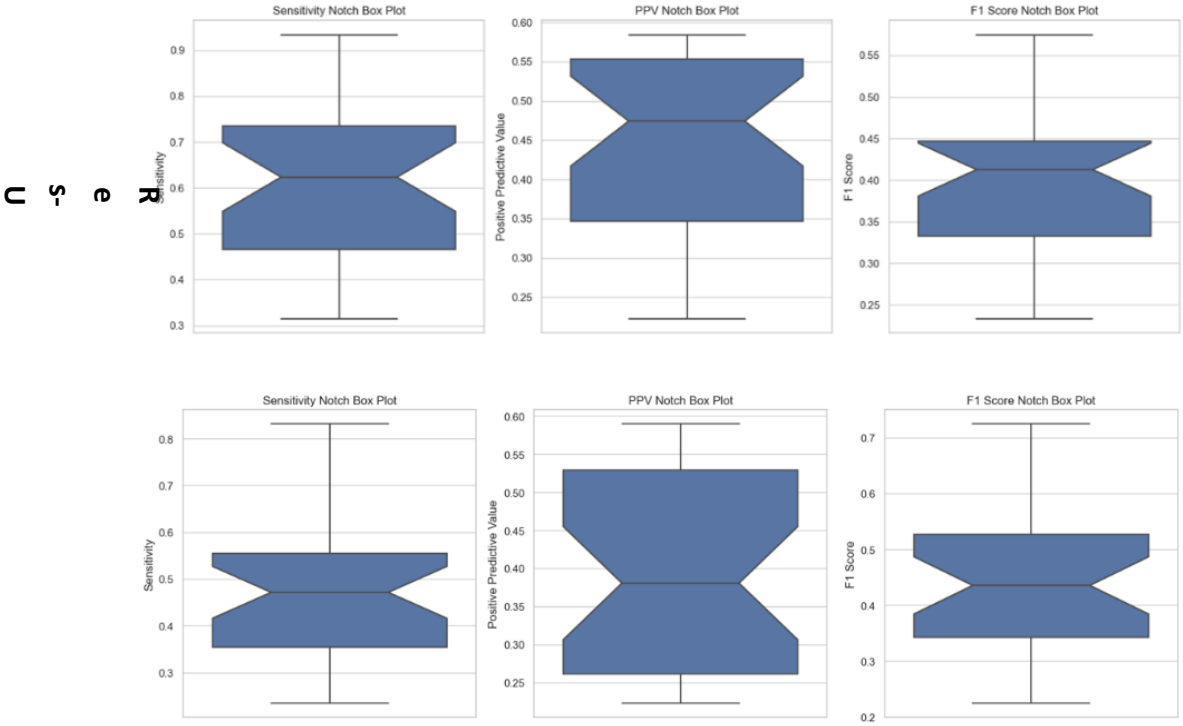
مدل	میانگین **Loss**
U-Net	۵۶.۸۹
Res-U-Net	۴۵.۳۲
Pre-U-Net	۲۱.۹۴

نتایج نشان می‌دهد که از بین سه مدل مورد بررسی، مدلRes-U-Net با توجه به شاخص‌های SEN ،(٤٧٪) Dice (٦١٪))و ٤٤٪) PPV) عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل ها داشته است. این مدل توانسته به‌طور موثری هدف تحقیق یعنی تشخیص دقیق‌تر نواحی ضایعه‌دار و تفکیک آن ها از نواحی سالم را محقق کند.در مقایسه بین دو مدل دیگر، Pre-U-Netبا دایس ۴۱٪ و HD برابر ۲۷.۸۲ میلی‌متر عملکرد بهتری نسبت به U-Net)دایس ۲۳٪و HDبرابر ۲۶.۶۲ میلی‌متر) داشته است. هرچند Pre-U-Net در شاخص ٤٧٪) SEN) ضعیف‌تر از ٦١٪) Res-U-Net) عمل کرده، اما در دقت مرزبندی ضایعات نسبت به U-Net عملکرد مطلوب‌تری ارائه داده است.

جدول ((۳نتایج حاصل از مجموعه ی آزمایش.

مدل	تعداد پارامترها	FLOPs	بیماران با ضایعات جدید					بیماران بدون ضایعات جدید	
			Dice(%)	HD(mm)	SEN(%)	PPV(%)	F_1(%)	NLP	VLP(mm^3)
U-Net	۳۵.۶۱M	۵۰۰.۲۳G	۲۳	۲۶.۶۲	۴۲	۴۲	۴۲	۴.۸۹	۲.۳۵
Res-U-Net	۶۲.۸۵M	۱۴۴۲.۱۱G	۴۷	۳۰.۶۶	۶۱	۴۴	۳۹	۳.۸۶	۱.۹۱
Pre-U-Net	۶۲.۸۵M	۱۴۴۱.۲۱G	۴۱	۲۷.۸۲	۴۷	۴۰	۴۳	۵	۲.۵۹

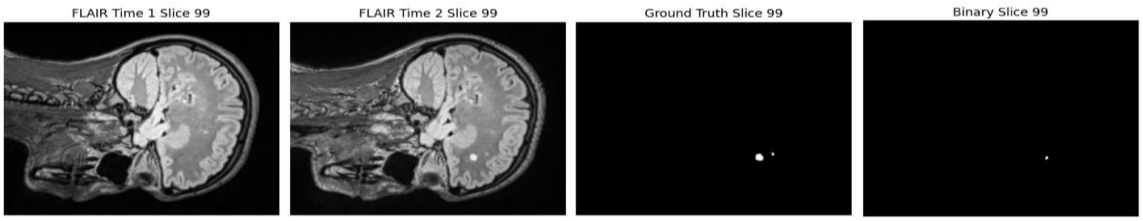




شکل (۲) نمودارهای جعبه ایNotch برای شاخص های PPV ، SENو،F_1 به ترتیب از چپ به راست، برای هر سه مدل.

۳-۲- ارزیابی کیفی

نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که مدل Res-U-Net بهترین عملکرد را در شناسایی ضایعات در تصاویر MRI داشته است. این مدل در شاخص‌های دایس و حساسیت عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل ها نشان داده و توانسته ضایعات را با دقت بالاتری شناسایی کند، به ویژه در شناسایی ضایعات کوچک. اگرچه در شاخص HD دقت کمتری نسبت به مدل Pre-U-Net دارد، اما در تشخیص ضایعات پیچیده‌تر، انتخاب بهتری است.



شکل (۲) تصاویر ورودی به مدل Res-U-Net به همراه خروجی مدل (Binary Slice)

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش، عملکرد مدل های مختلف در تشخیص و جدا سازی ضایعات ناشی از بیماری MS بررسی شد. نتایج نشان داد که مدل Res-U-Net با کسب ۴۷٪ در شاخص دایس و ۶۱٪ در حساسیت، بهترین عملکرد را داشت

و توانست ضایعات جدید را با دقت و حساسیت بالاتری شناسایی کند. همچنین، این مدل در معیار PPV با کسب ۴۴٪ توانایی بالای خود را در تشخیص ضایعات با احتمال وقوع بالا نشان داد. Res-U-Net در تشخیص ضایعات

در بیماران بدون ضایعات جدید نیز عملکرد بهتری داشت و کمترین میزان NLP و VLP را ثبت کرد، که نشان دهنده توانایی آن در تمایز نواحی سالم از ضایعات است. در حالی که مدل های Pre-U-Net و U-Net نیز عملکرد خوبی

داشتند، علاوه بر آن Res-U-Net به دلیل پیچیدگی بیشتر و تعداد پارامترهای بالاتر، در شناسایی دقیق‌تر ضایعات و آسیب‌های مغزی به ویژه در بیماران MS برتری دارد.

۵- مراجع:

[۱] Wenjuan Huang, Wei-Wei Chen ۲۰۱۷ 'Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments', Experimental and Therapeutic Medicine, ۱۳, ۳۱۶۳ – ۳۱۶۶.
[۲] Ismail II, Saqr M. A quantitative synthesis of eight decades of global multiple sclerosis research using bibliometrics. Frontiers in Neurology. ۲۰۲۲ Feb ۲٤;۱۳:۸٤٥٥۳۹.
[۳] Preston DC. Magnetic resonance imaging (mri) of the brain and spine: Basics. MRI Basics, Case Med. ۲۰۰٦ Nov;۳۰(۱):٦.
[٤] Ashtari P, Barile B, Van Huffel S, Sappey-Marinier D. New multiple sclerosis lesion segmentation and detection using pre-activation U-Net. Frontiers in Neuroscience. ۲۰۲۲ Oct ۲٦;۱٦:۹۷٥۸٦۲.
[٥] Commowick O, Cervenansky F, Cotton F, Dojat M. MSSEG-۲ challenge proceedings: Multiple sclerosis new lesions segmentation challenge using a data management and processing infrastructure. InMICCAI ۲۰۲۱-۲٤th international conference on medical image computing and computer assisted intervention ۲۰۲۱ Sep ۲۳ (p. ۱۲٦).
[٦] Zhao H, Chen J, Jiang P, Yang H, Xu M. GAU-Net: U-Net Variant for Segmentation of Skin Lesion. In۲۰۲۳ ۲nd Conference on Fully Actuated System Theory and Applications (CFASTA) ۲۰۲۳ Jul ۱٤ (pp. ٦٤۲-٦٤۷). IEEE.
[۷] Leroux S, Molchanov P, Simoens P, Dhoedt B, Breuel T, Kautz J. IamNN: Iterative and adaptive mobile neural network for efficient image classification. arXiv preprint arXiv:۱۸۰٤,۱۰۱۲۳. ۲۰۱۸ Apr ۲٦.
[۸] Krüger J, Opfer R, Gessert N, Ostwaldt AC, Manogaran P, Kitzler HH, Schlaefer A, Schippling S. Fully automated longitudinal segmentation of new or enlarged multiple sclerosis lesions using ۳D convolutional neural networks. NeuroImage: Clinical. ۲۰۲۰ Jan ۱;۲۸:۱۰۲٤٤٥.

سنتز و نشاندارسازی رادیوداروی ^{99m}Tc–Liposome با هدف تصویربرداری از التهاب مفاصل متوسط (کد مقاله : ۱۱۳۰)

اکبری، میثم[۱]- ستارزراده خامنه، الهام[۲]- مهدوی، محمد[۱]- جوهری دها، فریبا [۲] -کاکایی، سعید*[۲]- کوپایی، لیلا[۲]- شوهانی، سارا [۳]

۱-دانشگاه مازندران، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک هسته ای، صندوق پستی۱۳۵۳۴-۴۷۴۱۶، مازندران-ایران

-۲پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هستهای، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهرن-ایران

۳-دانشگاه دامغان، دانشکده فیزیک، گروه فیزیک هسته ای، صندوق پستی: ۴۵۶۶۷-۳۶۷۱۶، دامغان-ایران

چکیده:

رادیوسینووکتومی به عنوان یک درمان کم تهاجم با استفاده از پرتوهای یونیزان برای عوارض مفصلی مانند آرتریت روماتوئید معرفی می شود. آرتریت روماتوئید یک بیماری خود ایمنی است که با ایجاد التهاب و درد منجر به کاهش کیفیت زندگی بیماران می شود. با توجه به پیشرفت های درمانی اخیر، همچنان درمان قطعی برای این بیماری و دیگر بیماری های التهابی مفصلی شناخته نشده باقی مانده است. نانولیپوزوم ها وزیکول های کروی هستند که به صورت مصنوعی ساخته می شوند. نانولیپوزوم ها حامل های دارویی پرکاربردی هستند که به دلیل زیست سازگاری بالا و قابلیت تحویل انواع داروها، با خاصیت نفوذپذیری بالا در اندام های هدف، تاثیر بالقوه ای در درمان و تشخیص بیماری¬ها به ویژه بیماری های مفصلی دارند. در این پژوهش با توجه به خواص لیپوزوم ها در درمان و تشخیص بیماری ها رادیوداروی ^{99m}Tc-Liposome برای تشخیص التهاب مفاصل متوسط، سنتز و راندمان نشاندارسازی آن با استفاده از روش کروماتوگرافی کاغذی ۹۸٪ گزارش شد.

کلمات کلیدی: رادیوسینووکتومی، لیپوزوم، روماتوئید آرتریت،**^{99m}Tc-Liposome**

Synthesis and labeling of a radiopharmaceutical ^{99m}Tc-Liposome for imaging of joint inflammation

Akbari, Meysam[۱], Sattarzadeh Khameneh, Elham[۲], Johari daha, Fariba[۲], Mahdavi, Mohammad[۱], Kakaei, Saead[۲*], Koupaee, Leila[۲], Shouhani, Sara [۳]

۱-Univesity of Mazandaran, Faculty of Sciences

۲-Atomic Energy Organization of Iran, Faculty of Nuclear Sciences and Technologies

۳-Damghan University, Faculty of Physic, Nuclear Physic Group

Abstract

Radiosynovectomy is introduced as a minimally invasive treatment using ionizing radiation for joint complications such as rheumatoid arthritis. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that causes inflammation and pain, leading to a decrease in the quality of life of patients. Despite recent therapeutic advances, there is still no definitive treatment for this disease and other inflammatory joint diseases. Nanoliposomes are spherical vesicles that are synthetically manufactured. Nanoliposomes are widely used drug carriers that have a potential impact on the treatment and diagnosis of diseases, especially joint diseases, due to their high biocompatibility and ability to deliver a variety of drugs, with high permeability in target organs. In this study,

considering the properties of liposomes in the treatment and diagnosis of diseases, the radiopharmaceutical ۹۹mTc-Liposome for the diagnosis of moderate joint inflammation, its synthesis and labeling efficiency of ۹۸٪ using paper chromatography were reported.

Key words: Rheumatoid arthritis, liposome, Radio synovectomy, ^{99m}Tc-Liposome

۱-مقدمه:

آرتریت روماتوئید یکی از محتملترین و شایعترین بیماریهای خود ایمنی است .[1] در واقع این بیماری خود ایمنی التهابی، باعث تخریب مفاصل سینوویال، افزایش سطح ناتوانی، کاهش کیفیت زندگی و ایجاد درد در بیماران میشود .[2] رادیوسینووکتومی به عنوان روش درمان پیشنهادی در مورد التهاب مفاصل و بیماری های مرتبط با آن، یک درمان موضعی کم تهاجم با استفاده از پرتوهای یونیزان است که برخلاف سینووکتومی جراحی با هدف برداشتن غشای متلهب، غشای ملتهب سینوویال را بازیابی و ترمیم میکند .[1] اولین مطالعات بالینی برای درمان سینوویت زانو در بیمارن مبتلا به آرتریت روماتوئید با استفاده از کلوئید طلا (^{198}Au)توسط فلینگر[۸۳۱]در سال ۱۹۶۳ انجام شد .[1] پس از آن تعداد زیادی رادیوایزوتوپ در اشکال مختلف شیمیایی برای یافتن ترکیب ایدهآل به جهت تشخیص و درمان سینووکتومی مفاصل استفاده شده است. مهمترین ویژگی انتخاب رادیودارو، توانایی مدیریت انتشار دارو به بافت های اطراف اندام هدف است. بنابراین به جهت هدفمند بودن رادیودارو و تحویل حداکثری آن به مفاصل، ماده موثره انتخابی برای ترکیب شدن با رادیوایزوتوپ، باید به اندازه کافی کوچک باشد تا فاگوسیته شود و از طرفی به اندازه کافی بزرگ باشد تا از نشت مفصلی قبل از فاگوسیت شدن جلوگیری کند .[3]

نانوتکنولوژی نقش مهمی در تشخیص و درمان بیماریها با توجه به کاربرد نانووکتورهای مختلف مانند لیپوزومها در درمان بیماریهای مفصلی دارد. لیپوزومها ساختارهای کروی هستند که توسط یک یا چند لایه لیپیدی متحد المرکز اطراف فضای آبی تشکیل میشوند.[4, 5] نانولیپوزومها به عنوان حامل‌های دارویی مهم، از جمله متنوع ترین و پیچیده ترین نانو ذراتی هستند که با توجه به توانایی حمل انواع داروها به اندامهای هدف، دارای ویژگیهای متمایزی مانند زیست سازگاری، توانایی خود آرایی و حمل ترکیبات بزرگ دارویی نیز میباشند [۶] و برای تشخیص و نظارت بر روند درمان بیماریهای مانند عارضههای مفصلی، با رادیوایزوتوپ ^{99m}Tc نشاندارسازی میشوند.

رادیوایزوتوپ ^{99m}Tc متداول ترین رادیو ایزوتوپ مورد استفاده در پزشکی هستهای در تشخیص بیماریها است که از ژنراتور □□^{99}/□□^{99}بدست میآید. این رادیوایزوتوپ با نیمه عمر ۶ ساعت و انرژی گامای ۱۴۰ کیلو الکترون ولت، برای تصویربرداری تشخیصی بسیار مناسب است. نیمه عمر کوتاه این رادیوایزوتوپ منجر به دریافت دز کمتری در بیماران شده و انرژی گامای ایده آل ^{99m}Tc به آن اجازه می دهد تا بدون جذب بیش از حد در بافت از بدن خارج شود.

در این پژوهش سنتز و تهیه نانولیپوزوم و نشاندارسازی آن با رادیوایزوتوپ ^{99m}Tc جهت تشخیص سینوکتومی مفاصل متوسط انجام شد و مورد بررسی قرار گرفت.

[۸۳۱] Flinger

۲- روش انجام کار

کلیه مواد شیمیایی مورد استفاده در این مطالعه از شرکت مرک آلمان خریداری و بدون هیچگونه خالصسازی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت شناسایی ماده تهیه شده، روش رزونانس مغناطیسی هسته (Bruker-DRX-300 MHz)مورد استفاده قرار گرفت. همچنین دستگاه خوانش strips مدل (miniGita star) جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشاندار شده مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۱- تهیه لیپوزوم

برای تهیه لیپوزوم ابتدا دی‌استئارویل‌فسفاتیدیل‌کولین (DSPC)و کلسترول (CHOL) با نسبت ۳ به ۲ در کلروفرم حل شد. سپس با استفاده از دستگاه روتاری تحت خلا، حلال از واکنش حذف و یک فیلم لیپیدی نازک تشکیل شد. فیلم لیپیدی در دمای ۶۰ درجه سانتیگراد در محلول سولفات آمونیوم (pH=6.5)هیدارته شد.

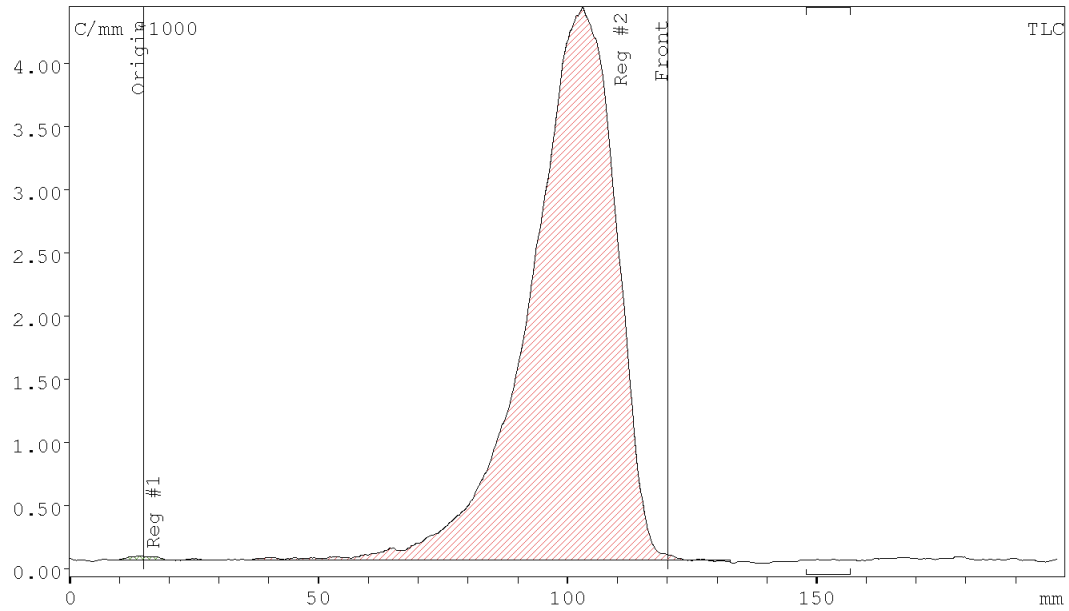
۲-۲ نشان دارسازی لیپوزوم

۱۵میلی گرم HMPAO در ۳ میلی‌لیتر اتانول در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد حل شده و ۱۱ میلی‌لیتر آب مقطر به آن اضافه شد، سپس ۱۵ میلی‌لیتر کلرید سدیم ۰/۹ ٪ تحت هم زدن مداوم به ترکیب اضافه گردید. محلول ۱ میلی گرم بر میلی لیتر $SnCl_2{\cdot}2H_2O$در اسید کلریدریک ۰.۱ مولار تهیه شد، سپس ۱۵۰ میکرولیتر از آن به محلول HMPAO تحت گاز نیتروژن اضافه شد و سپس pH واکنش با استفاده از بافر فسفات به ۷ تنظیم شد. در ادامه ، ۵ میلی کوری ^{99m}Tc (که از شستشوی ژنراتور $^{99m}Tc/^{99}Mo$ به صورت $^{99m}TcO^-_4$ به دست آمد) به محلول اضافه شد و حجم نهایی واکنش با کلرید سدیم ۰/۹ درصد به ۳ میلی‌لیتر رسید.

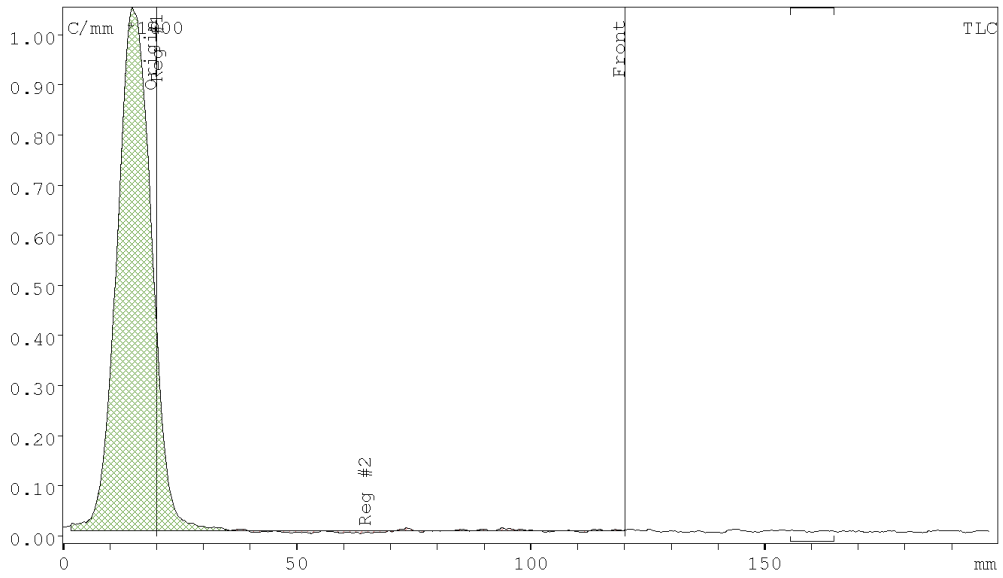
برای نشاندارسازی لیپوزوم تهیه شده، ۰/۳ میلی کوری بر میکرومول ^{99m}Tc-HMPAO به لیپوزومها اضافه شد و برای مدت زمان ۳۰ دقیقه در دمای اتاق آنکوبه شد. پس از نشان دارسازی، ^{99m}Tc آزاد با عبور از ستون سفادکس ۱.۱×۲۳ سانتی متری G-۲۵ از لیپوزومها جداسازی شد.

با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی، خلوص رادیوشیمیایی و راندمان نشاندارسازی با استفاده از نرمال سالین ۰/۹٪، متانول: استون ۵۰:۵۰، به عنوان فاز متحرک مورد ارزیابی قرار گفت. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده خلوص رادیوشیمیایی و راندمان بالای ۹۸ درصد است.

کروماتوگرافی کاغذی بدست آمده پس از ۳۰ دقیقه انکوباسیون در فاز متحرک نرمال سالین ۰.۹٪ (شکل ۱) و متانول، استون ۵۰:۵۰ در دمای اتاق در شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل (۱) کروماتوگرام ^{99m}Tc-Liposome در فاز متحرک نرمال سالین ۰.۹٪



شکل (۲) کروماتوگرام ^{99m}Tc-Liposome در فاز متحرک متانول: استون ۵۰:۵۰

۳-نتیجه گیری

در این پژوهش ترکیب ^{99m}Tc-Liposme با موفقیت تهیه و نشاندارسازی شد. خلوص نشاندارسازی رادیویی ^{99m}Tc با استفاده از کروماتوگرافی کاغذی با استفاده از، متانول: استون (۵۰:۵۰)، و نرمال سالین ۰/۹٪ به عنوان فازهای متحرک ارزیابی شد. نتایج به‌دست‌آمده از آنالیز نشان‌دهنده درصد نشان دارسازی بالا با بازدهی قابل قبول ۹۸ درصد است. پایداری ترکیب-^{99m}Tc Liposmeتهیه شده در سرم های آلبومین و سالین مورد ارزیابی قرار گرفت که پس از یک ساعت در دمای اتاق، میزان ۹۲٪ ثابت ماند. پس از ۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد با کاهش کمتر از ۵ درصد پایداری نشان داد. در نتیجه، این تحقیق

یک رویکرد رادیودارویی جدید برای تشخیص بیماری‌های مرتبط با التهابات مفصلی ارائه می‌کند. پایداری این ترکیب در سرمهای نمکی و آلبومین نشان دهنده پتانسیل توسعه بیشتر به عنوان یک عامل تشخیصی در بیماریهای مفصلی است.

۵- مراجع

[۱] P. SCHNEIDER, "Radiosynovectomy in rheumatology,," *Journal of Nuclear Medicine,* vol. ٤٦ Suppl ١, p. ٤٨s, ٢٠٠٥.

[۲] R. e. a. ALTEN, "Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis," *Patient Preference and Adherence,* vol. ١٠, p. ٢٢١٧, ٢٠١٦.

[۳] E. e. a. SAVIO, "١٨٨ Re radiopharmaceuticals for radiosynovectomy: evaluation and," *BMC Nuclear Medicene,* vol. ٤١, p. ١, ٢٠٠٤.

[٤] V. Torchilin, " Multifunctional nanocarriers," *Adv. Drug Deliv. Rev. 58,* vol. ٥٨, pp. ١٥٣٢-١٥٥٥, ٢٠٠٦.

[٥] H. Y. Low, "Radiolabeled Liposomes for Nuclear Imaging Probes," *molecules,* vol. ٢٨, p. ٣٧٩٨, ٢٠٢٣.

[٦] . N. Naseri, "Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application,," *Adv. Pharm. Bull,* vol. ٥, pp. ٣٠٥-٣١٣, ٢٠١٥.

مدل‌سازی و ارزیابی دستگاه توموگرافی گسیل پوزیترون با آشکارساز چند منظوره و گنتری پویا (کد مقاله : ۱۱۳۴)

کارا بهمنی [۱*] , لیلا سخا [۱], سید ابوالفضل حسینی [۱]

۱. دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی انرژی، گروه مهندسی هسته‌ای، تهران، ایران

چکیده

در این مطالعه به بررسی و ارزیابی قابلیت‌های دستگاه توموگرافی گسیل پوزیترون با آشکارساز چند منظوره و گنتری پویا[۸۴] می‌پردازیم. این مطالعه تاثیر تغییر شعاع و شکل گنتری، نوع آشکارساز و ابعاد کریستال را بر روی پارامترهایی مانند حساسیت، کسر پراکندگی، کسر تصادفی و کسر واقعی را بررسی می‌کند. این تحلیل‌ها با استفاده از کد شبیه سازی GATE[۸۵] و مطابق با استاندارد NEMA-NU۲-۲۰۱۸ انجام شد . یافته‌ها حساسیت پیک ۵۳.۷ cps/ kBq و کسر پراکندگی حداقل ٪۱۳.۵۴ را به ترتیب برای حالت‌های ۲۵ و ۱۰ نشان می‌دهند. این دستگاه نشان داد که با تنظیم پارامترهای مختلف، می‌توان به حساسیت بالا و حداقل کسر پراکندگی دست یافت و دز دریافتی بیمار را به طور چشم گیری کاهش داد.

کلمات کلیدی: GATE، مونت کارلو، حساسیت، کسر پراکندگی

Abstract

This study examines and evaluates the capabilities of a positron emission tomography (PET) device with a versatile detector and dynamic gantry. It investigates the impact of varying the radius and shape of the gantry, detector type, and crystal dimensions on parameters such as sensitivity, scatter fraction, random fraction, and true fraction. These analyses were conducted using the GATE simulation code and in accordance with the NEMA-NU۲-۲۰۱۸ standard. The findings reveal a peak sensitivity of ۵۳,۷ cps/kBq and a minimal scatter fraction of ۱۳,۵٤٪ for modes ۲۵ and ۱۰, respectively. This device demonstrated that by adjusting various parameters, it is possible to achieve high sensitivity and minimal scatter fraction, significantly reducing the patient's received dose.

Key words: GATE, Monte Carlo, Sensitivity, Scatter Fraction

[۸٤] Dynamic PET

[۸۵] GEANT٤ Application for Tomographic Emission

۱. مقدمه

در عصر حاضر تصویربرداری پزشکی به عنوان یکی از ارکان اساسی در تشخیص و مدیریت بیماری‌ها شناخته می‌شود. در میان این فناوری‌ها، اسکنر PET به عنوان یک فناوری پیشرفته و کارآمد در شناسایی و ارزیابی بیماری‌های مختلف نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند. این روش در تشخیص بیماری‌هایی مانند سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی اهمیت ویژه‌ای دارد [۱،۲]. در نتیجه، عملکرد اسکنرهای PET باید بهبود یابد. عوامل مختلفی مانند تغییر در شعاع گنتری، نوع آشکارساز و ضخامت کریستال می‌توانند به طور مؤثری بر حساسیت اسکنر PET تأثیر بگذارند [۳] .

در این رابطه امیرحسین صنعت [۴] و همکارانش مقاله‌ای را در سال ۲۰۲۲ در بخش پزشکی هسته‌ای و تصویربرداری مولکولی بیمارستان دانشگاه ژنو، سوئیس منتشر کردند که در آن یک دستگاه PET را با یک گنتری پویا به نام Active PET با استفاده از GATE شبیه‌سازی کردند. دستگاه شبیه‌سازی شده دارای ۲ حالت قطر مختلف است و شامل یک حالت حلقه جزئی خاص می‌باشد. از دو نوع آشکارساز با حساسیت و وضوح متفاوت استفاده شده است که آشکارسازها از نوع LSO می‌باشند. نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده حساسیت تقریبا دو برابری و افزایش ۲۰ درصدی وضوح فضایی در مقایسه با دستگاه MCT Biograph است. در تحقیقی که توسط اسمت[۸۶] انجام شد [۵] ، تأثیر تغییرات در شعاع گنتری بر حساسیت دستگاه PET با آشکارسازهای LSO مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که با کاهش شعاع از ۸۰ سانتی‌متر به ۶۰ سانتی‌متر، حساسیت دستگاه ۳۸ درصد افزایش یافت.

در ادامه این تحقیق، هدف ما افزایش کارایی اسکنرهای PET با بررسی اثرات تغییر شعاع و شکل گنتری در پنج پیکربندی مجزا در دستگاه توموگرافی گسیل پوزیترون با آشکارساز چند منظوره و گنتری پویا به نام Dynamic PET است. Dynamic PET دستگاهی است که با استفاده از موتورهای خطی قادر به تغییر شعاع گنتری با جابه‌جا کردن آشکارسازها در راستای شعاع گنتری است. علاوه بر این، چگونگی تأثیر تغییرات در نوع آشکارساز و ابعاد کریستال بر پارامترهای کلیدی، از جمله حساسیت[۸۷]، کسر پراکندگی، کسر تصادفی و کسر واقعی را تجزیه و تحلیل خواهیم کرد . برای دستیابی به این هدف، از کد شبیه‌سازی GATE استفاده می‌کنیم.

۲. روش کار

در این پروژه ابتدا، شبیه‌سازی با استفاده از کد GATE، که یکی از ابزارهای قدرتمند برای مدل سازی سیستم‌های تصویربرداری پزشکی است، انجام می‌شود. پس از تکمیل شبیه‌سازی، پارامترهای مختلف سیستم PET Dynamic که در ادامه به آنها اشاره خواهد شد، ارزیابی می‌شود. این ارزیابی‌ها با استفاده از کالیبراسیون دقیق سیستم PET بر اساس استاندارد NU۲-۲۰۱۸ NEMA انجام می‌شود[۶] .

[۸۶] Ismet

[۸۷] Sesitivity

۲-۱. حساسیت

حساسیت یک دستگاه PET به عنوان نرخ شمارش رویدادهای همزمان واقعی در هر ثانیه شناسایی شده برای شدت منبع مشخص تعریف می‌شود. برای اندازه گیری این حساسیت، یک فانتوم استوانه‌ای از جنس آلومینیوم به طول ۷۰۰ میلی‌متر و قطر ۵ میلی‌متر با فعالیت خاصی پر می‌شود. حساسیت با استفاده از رابطه ۱ محاسبه می‌شود، که در آن (t) نشان دهنده زمان اکتساب، (A) نشان دهنده کل فعالیت و (P) تعداد کل رویدادهای همزمان است [۷،۶] .

$$S_{sys} = \frac{P}{t \times A} \quad (1)$$

۲-۲. شبیه‌سازی

برای شبیه سازی دستگاه Dynamic PET در GATE باید ساختارهای شبیه‌سازی شامل پیکربندی فرآیندهای فیزیکی، تنظیم پارامترهای شبیه‌سازی اولیه، تعریف مدل آشکارساز، تعیین منبع، و انتخاب مواد را تعریف کرد. علاوه بر این، فرمت خروجی و روش‌های جمع آوری داده‌ها باید برای اطمینان از نتایج شبیه‌سازی دقیق و جامع مشخص شود.

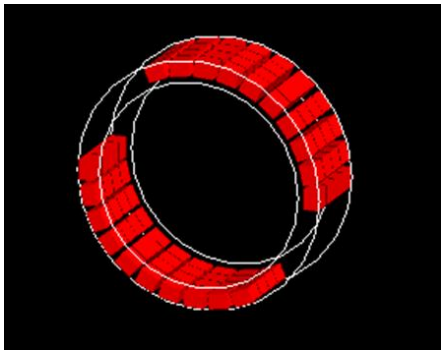
۲-۳. هندسه

برای دستیابی به بهترین نتیجه ما یک مطالعه جامع در مورد حالت‌های مختلف ارائه شده در جدول ۱ برای بررسی و ارزیابی تاثیر هر یک از این پارامترها در شرایط مختلف انجام خواهیم داد.

جدول ۱: تعداد آشکارسازها در هر حلقه، تعداد حلقه‌ها و قطر گنتری برای حالت‌های مختلف.

حالت	میدان دید محوری (سانتی‌متر)	میدان دید عرضی(سانتی‌متر)	قطر گنتری (سانتی‌متر)	تعداد حلقه‌ها	تعداد آشکارسازها در هر حلقه
۱	۲۱.۸	۹۱.۳	۱۱۰	۴	۶۴
۲	۲۱.۸	۴۵.۶۵	۵۵	۴	۳۲
۳	۲۱.۸	۲۲.۸۲	۲۷.۵	۴	۱۶
۴	۲۱.۸	۱۱.۴۱	۱۳.۷۵	۴	۸
گنتری ناقص	۲۱.۸	۴۵.۶۵	۵۵	۴	۲۰

گنتری ناقص امکان دسترسی بهتر به مناطق حساس مانند قفسه سینه و پروستات را برای تصویربرداری فراهم می‌کند. علاوه بر این، قابلیت‌های نوآورانه این فناوری امکان اجرای همزمان پرتودرمانی و یون درمانی را فراهم می‌کند [۴]. نمایی از این حالت گنتری را در شکل۱ مشاهده می‌کنید.



شکل ۱: گنتری ناقص.

در این شبیه سازی از دو نوع کریستال یکی نازک با ابعاد cm^3 ۵.۴ × ۵.۴ × ۲ و دیگری ضخیم با ابعاد cm^3 ۵.۴ × ۵.۴ × ۴ برای بررسی و مقایسه حساسیت‌های مختلف استفاده شده است که قابلیت ساخت به صورت تجاری را دارا هستند [۴،۶] . تمامی حالت‌های بررسی شده در این شبیه‌سازی در جدول ۲ ارائه شده است.

۲-۴. اطلاعات شبیه‌سازی

جدول ۳ یک نمای کلی از مشخصات تنظیمات مختلف شبیه‌سازی را ارائه می‌دهد.

۳ . نتایج و تحلیل

۳-۱. تست حساسیت

پس از انجام شبیه‌سازی، با توجه به اطلاعات موجود در خروجی root و رابطه۱ حساسیت حالت‌های مختلف گنتری محاسبه شد (نمودار۱).

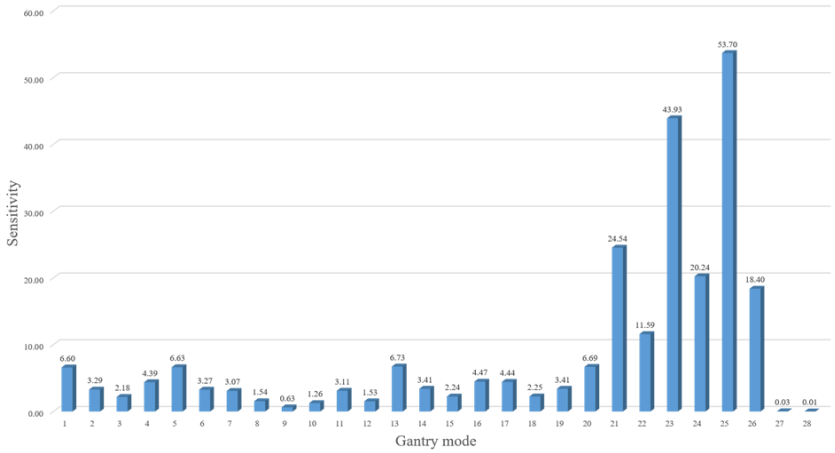
جدول ۲: تمامی حالت‌های شبیه سازی بر اساس نوع آشکارساز و ضخامت کریستال .

نوع و ضخامت آشکارساز	حالت	گنتری
BGO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۱	
BGO ضخیم - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۲	
BGO نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۳	
BGO نازک - مرکز Transaxial FOV	۴	
BGO ضخیم و نازک - مرکز Transaxial FOV	۵	
BGO ضخیم و نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۶	
LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۷	
LYSO ضخیم - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۸	
LYSO نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۹	
LYSO نازک - مرکز Transaxial FOV	۱۰	
LYSO ضخیم و نازک - مرکز Transaxial FOV	۱۱	

LYSO ضخیم و نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۱۲	۱
BGO ضخیم و LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۱۳	
BGO ضخیم و LYSO ضخیم - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۱۴	
BGO نازک و LYSO نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۱۵	
BGO نازک و LYSO نازک - مرکز Transaxial FOV	۱۶	
BGO نازک و LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۱۷	
BGO نازک و LYSO ضخیم - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۱۸	
BGO ضخیم و LYSO نازک - ۱۰ سانتی متر از مرکز Transaxial FOV	۱۹	
BGO ضخیم و LYSO نازک - مرکز Transaxial FOV	۲۰	
BGO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۱	۲
LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۲	
BGO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۳	۳
LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۴	
BGO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۵	۴
LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۶	
BGO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۷	گنتری ناقص
LYSO ضخیم - مرکز Transaxial FOV	۲۸	

جدول ۳: جزئیات تنظیمات شبیه سازی.

خروجی	پنجره زمانی (ns)	پنجره انرژی (KeV)	دیجیتایزر	لیست فیزیک
Root	۴	۴۰۰-۶۵۰	Adder-readout	Opt۳

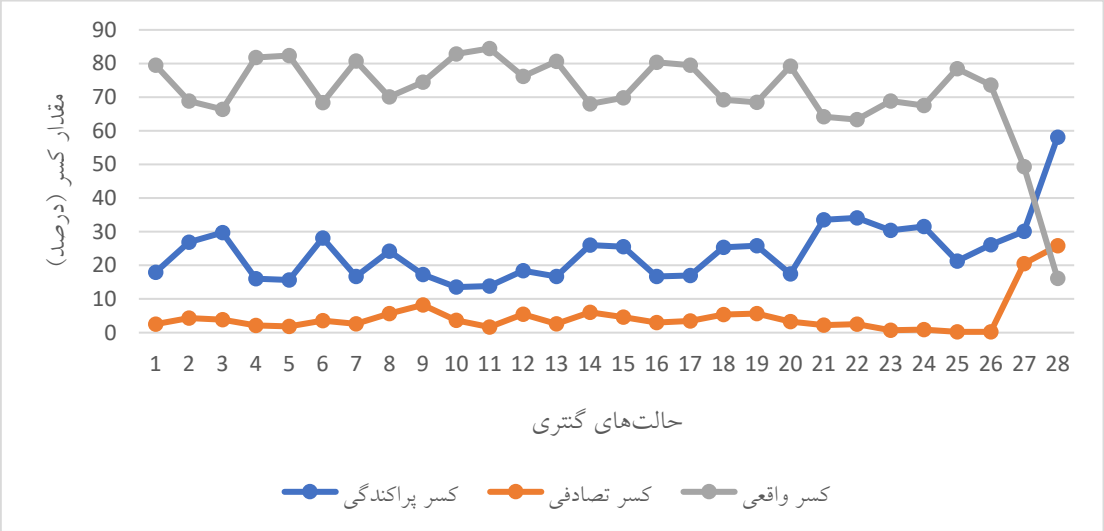


نمودار ۱: حساسیت برای همه حالت‌های گنتری.

تجزیه و تحلیل نمودار نشان می‌دهد که در گنتری ۱، حداکثر حساسیت در حالت ۱۳ با مقدار ۶.۷۳ cps/kBq و با اختلاف کم در حالت ۵ و حالت ۲۰ مشاهده می‌شود. این نتایج اهمیت انتخاب نوع آشکارساز و طراحی مناسب کریستال‌ها را در بهبود عملکرد سیستم‌های تصویربرداری برجسته می‌کند. در نتایج به‌دست‌آمده از تحقیقات صنعت [۲] و همکاران برای دستگاه Active PET، بیشترین حساسیت در حالت گنتری با شعاع ۸۴.۲ سانتی‌متر و با استفاده از ترکیب دو آشکارساز LSO با ابعاد کریستالی ۵.۴×۵.۴×۴ و ۵.۴×۵.۴×۲ سانتی‌متر مکعب برابر با ۷.۳۱ cps/kBq است که ۷ درصد بیشتر از نمونه مشابه شبیه‌سازی شده است. دلیل این امر شعاع کوچک‌تر گنتری Active PET در مقایسه با دستگاه Dynamic PET است. همچنین در گنتری ۲، حداکثر حساسیت به ۵۴/۲۴ cps/kBq می‌رسد، در حالی که در نمونه مشابه از تحقیق صنعت[۲] و همکاران ، حساسیت ۱۵.۹۸ cps/kBq است. علاوه بر این، در گنتری ۳، این مقدار به ۴۳.۹۳ cps/kBq و در گنتری ۴ به ۵۳.۷ cps/kBq افزایش می‌یابد. این نتایج نشان دهنده حساسیت بسیار بالای دستگاه در شرایط مختلف است. این سطح از حساسیت دوز تشعشع را برای بیماران و کارکنان پزشکی هسته‌ای به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد.

۳-۲. کسر پراکندگی، کسر تصادفی و کسر واقعی

با تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده از خروجی ROOT، کسر پراکندگی، کسر تصادفی و کسر واقعی برای هر ۲۸ موقعیت گنتری محاسبه شد. ابتدا با استفاده از کد C++ خروجی root را به خروجی dat تبدیل کرده و با استفاده از کد MATLAB (Analysis_coinc)، تعداد رخدادهای همزمان پراکنده را از تعداد کل تصادفات کم می‌کنیم و در نتیجه مقداری حاصل می‌شود که مجموع رخدادهای همزمان تصادفی و واقعی را نشان می‌دهد. پس از آن، با توجه به اینکه تحلیلگر تاخیری[۸۸] در شبیه‌سازی تعداد رخدادهای همزمان تصادفی را محاسبه می‌کند، می‌توان تعداد تصادفات واقعی را نیز تعیین کرد که امکان محاسبه کسر واقعی را فراهم می‌کند. کسر واقعی محاسبه شده برای حالت‌های مختلف در نمودار ۲ نشان داده شده است.



نمودار ۲: کسر پراکندگی، کسر تصادفی و کسر واقعی برای حالت‌های مختلف گنتری.

[۸۸] Delay analyzer

تجزیه و تحلیل داده‌های به دست آمده از مقادیر کسر واقعی نشان داد که حالت ۱۱ بیشترین کسر واقعی را با مقدار ۸۴.۴۶٪ ارائه می‌دهد که به تولید تصاویر با قدرت تفکیک فضایی بالا کمک می‌کند [۸].

تجزیه و تحلیل نمودار ۲ نشان می‌دهد که کمترین مقدار کسر تصادفی در گنتری ۱ مربوط به حالت ۵ است که برابر با ۱.۸۹ درصد است و در این حالت فقط از آشکارساز BGO با کریستال‌های ضخیم و نازک استفاده شده است. این نتایج نشان دهنده تأثیر قابل توجه طراحی گنتری و نوع آشکارساز بر رفتار کسر تصادفی است. مقدار کسر تصادفی در گنتری ناقص افزایش قابل توجهی را در مقایسه با سایر حالت‌ها نشان می‌دهد، با این حال، آشکارساز BGO عملکرد بهتری نسبت به آشکارساز LYSO نشان داده است. حداقل کسر پراکندگی ٪۱۳.۵۴ مربوط به حالت ۱۰ است که در آن فقط آشکارساز LYSO با کریستال نازک استفاده شده است. این رخداد تاثیر استفاده از آشکارساز LYSO و کریستال نازک را در کاهش میزان کسر پراکندگی نشان می‌دهد. در مقابل، بالاترین کسر پراکندگی در حالت ۱ مربوط به حالت ۳ برابر با مقدار٪ ۲۹.۷۷ است که در آن از آشکارساز BGO استفاده شده است. همچنین با تحلیل داده‌ها مشخص شد که با فاصله گرفتن از مرکز میدان دید مقدار کسر پراکندگی افزایش می‌یابد. در ادامه مشاهده می‌شود که با کاهش شعاع گنتری مقدار کسر پراکندگی افزایش می‌یابد که این امر به دلیل افزایش چشمگیر حساسیت است.

۴. نتیجه گیری

این مطالعه به طور جامع ویژگی‌های یک دستگاه Dynamic PET را با تمرکز بر پارامترهای کلیدی مانند حساسیت و کسر پراکندگی مطابق با استانداردهای NEMA-NU۲-۲۰۱۸ ارزیابی کرد. از طریق این ارزیابی، پیکربندی بهینه به عنوان حالت ۲۰ از گنتری ۱ شناسایی شد زیرا ترکیبی از دو آشکارساز BGO و LYSO به ترتیب با کریستال‌های ضخیم و نازک در آن استفاده شده است. با توجه به نتایج آشکارساز LYSO با کریستال نازک در حالت ۱۰، دارای کم‌ترین مقدار کسر پراکندگی است و همچنین آشکارساز BGO با کریستال ضخیم دارای حساسیت با مقدار ۶.۶ cps/kBq است. در نتیجه در حالت گنتری۱ که دارای بیشترین قطر است باید به صورت هم زمان از دو آشکارساز BGO و LYSO به ترتیب با کریستال‌های ضخیم و نازک استفاده کرد و در زمان تغییر حالت گنتری باید آشکارسازها در راستای شعاع گنتری جابه جا شوند. در هر یک از موقعیت‌های گنتری ۲، ۳، ۴ و گنتری ناقص باید دو تصویر ثبت شود یک بار با آشکارساز BGO با کریستال ضخیم و دیگری با آشکارساز LYSO با کریستال نازک و داده‌های این دو تصویر را جهت بهره‌وری از برتری هر تصویر با هم ترکیب کرد. توجه به این نکته نیز مهم است که استفاده از یک پیکربندی گنتری ناقص تنها در سناریوهایی عملی است که مکان تقریبی منبع مدنظر است. این محدودیت کاربرد آن را محدود به موارد استفاده خاص می‌کند که در آن چنین اطلاعات اولیه ای در دسترس است و تضمین می‌کند که فرآیند تصویربرداری موثر و قابل اعتماد باقی می‌ماند.

۵- مراجع

[۱](Hosseini, S.A., et al., Acute Ischemic Stroke in a ۱۰-Month-Old Baby Recovered With Aspirin. Journal of Pediatric Neurology, ۲۰۲۱. ۱۹(۰۶): p. ٤٤٦-٤٤٨.)
[۲] (Reshtebar, N., et al., Estimation of kinetic parameters in dynamic FDG PET imaging based on shortened protocols: a virtual clinical study. Physical and Engineering Sciences in Medicine, ۲۰۲٤. ٤٧(۱): p. ۱۹۹-۲۱۳.)

[۳] (Reshtebar, N., et al., Assessment of dual time point protocols to produce parametric Ki images in FDG PET/CT: A virtual clinical study. Medical Physics, ۲۰۲٤. ٥١(١٢): p. ٩٠٨٨-٩١٠٢.)
[٤] (Sanaat, A., et al., Active-PET: a multifunctional PET scanner with dynamic gantry size featuring high-resolution and high-sensitivity imaging: a Monte Carlo simulation study. Physics in Medicine & Biology, ۲۰۲۲. ٦٧(١٥): p. ١٥٥٠٢١.)
[٥] (Isnaini, I., et al., Monte Carlo simulation of sensitivity and NECR of an entire-body PET scanner. Radiological physics and technology, ۲۰١٤. ٧: p. ٢٠٣-٢١٠.)
[٦] (Pasawang, P., T. Sontrapornpol, and A. Krisanachinda, Experience on performance measurements of positron emission tomographs: NEMA NU۲–۲۰۱۸. Medical Physics, ۲۰۱۹. ٧.)
[٧] (Bahmani, K., et al. Quantifying the Impact of Lead and Neodymium Concentration Variations on V۲O٥–Pb۳O٤–TeO۲–Nd۲O۳ Glass through Monte Carlo Simulation. in ۲۰۲٤ IEEE Nuclear Science Symposium (NSS), Medical Imaging Conference (MIC) and Room Temperature Semiconductor Detector Conference (RTSD). ۲۰۲٤. IEEE.)

[٨](Badawi, R. D., et al. "The effect of camera geometry on singles flux, scatter fraction and trues and randoms sensitivity for cylindrical ۳D PET-a simulation study." *1999 IEEE Nuclear Science Symposium. Conference Record. 1999 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (Cat. No. 99CH37019)*. Vol. ۳. IEEE, ۱۹۹۹.)

ارزیابی زیستی و تخمین دز جذبی رادیوداروی [18F] FPIA بر اساس پراکنش زیستی در موش های balb/c به روش MIRD (کد مقاله : ۱۱۴۲)

ستارزاده خامنه، الهام[۱] - بهرامی خوندابی، بهاره -[۲]کاکایی، سعید- آقا میری، سید محمود رضا[۲]-کوپایی، لیلا [۱]

۱. پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هستهای، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران-ایران
۲. گروه پرتو پزشکی، مهندسی هستهای، شهید بهشتی، صندوق پستی: ۴۷۱۶-۱۹۸۳۹، تهران-ایران

چکیده:

گلیوما شایع‌ترین تومور بدخیم مغزی بزرگسالان است و از آن‌جایی که سلول‌های‌گلیوما از متابولیسم اسید چرب برای تولید و تکثیر انرژی استفاده می‌کنند، در این پژوهش رادیوداروی [^{18}F] fluoro pivalic acid] مبتنی‌بر اسید چرب با خلوص رادیو شیمیایی ۹۹٪ سنتز و مورد شناسایی و ارزیابی قرار گرفت. با توجه به نتایج حاصل از توزیع زیستی و محاسبه تخمین دز جذبی در اندام های انسانی این رادیودارو که بر اساس اطلاعات حاصل از پراکنش زیستی در موشهای *balb/c* سالم باتکنیک *MIRD* محاسبه گردید، می‌توان نتیجه گرفت باتوجه به جذب‌کم [^{18}F]FPIA در مغز سالم، درصورت وجود سلول توموری که منجر به افزایش اکسیداسیون اسید چرب می‌شود، نسبت جذب [^{18}F]FPIA در سلولهای توموری به سلولهای سالم مغز افزایش یافته و راحت‌تر می‌توان به وجود سلول توموری از جمله تومور مغزی گلیوما پی‌برد (مزیت این رادیوداروی). بیشترین میزان دز جذبی مربوط به اندام‌های دفعی بود که نشان دهنده دفع سریع رادیوداروی [^{18}F]FPIA از اندام‌های بدن می‌باشد.

کلمات کلیدی: [^{18}F] fluoro pivalic acid، گلیوما، متابولسیم اسید چرب، ***PET***

Biological evaluation and estimation of absorbed dose of [^{18}F] FPIA based on biodistribution data in balb/c mice by MIRD method

Sattarzadeh Khameneh, Elham[۱], Bahrami, Bahareh[۲], Kakaei, Saeed*[۱], Aghamiri, Seyed Mahmood Reza[۲], Koopaei, Leila[۱]

۱. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, P. O. Box ۱۱۳٦٥-۳٤۸٦, Tehran - Iran
۲. Medical Radiation, Nuclear Engineering, Shahid Beheshti university, P. O. Box ٤٧١٦-۱۹۸۳۹, Tehran- Iran

Abstract:

Glioma is the most common malignant brain tumor in adults, and since glioma cells use fatty acid metabolism to generate energy, in this study, a fatty acid-based radiopharmaceutical [^{18}F] FPIA with a was synthesized and evaluated purity of ۹۹٪. According to the results of the biodistribution data and absorbed dose estimating of this radiopharmaceutical using the MIRD technique, it can be concluded that due to the low uptake of [^{18}F] FPIA in the healthy brain, in

the presence of tumor cells that lead to increased fatty acid oxidation, the ratio of [^{18}F] FPIA uptake from the tumor to the brain increases, and the presence of tumor cells, including glioma brain tumors, can be more easily detected.

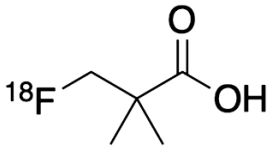
Key words: [^{18}F] fluor pivalic acid, Glioma, Fatty acid metabolism, PET.

۱ - مقدمه:

گلیوما شایع‌ترین تومور بدخیم مغزی اولیه در بزرگسالان است وتقریباً ۵۵٪ از بیماران با بیماری بسیار تهاجمی به عنوان آستروسیتوم درجه ۵ (درجه IV)، گلیوبلاستوما مولتی فرم یاگلیوبلاستوما تشخیص داده می‌شوند [۱و۲]. متأسفانه کیفیت زندگی‌این بیماران مناسب نبوده و علی‌رغم درمان، میانگین بقای آنها حدود یک سال است که همراه با جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی یا ترکیبی ازاین موارد باشد [۳و۴].

به طورمعمول برای تشخیص سرطان‌ها ازجمله گلیوما از روش توموگرافی‌انتشارپوزیترون (PET)[۸۹] استفاده می‌شود. رادیوایزوتوپ‌هایی با نیمه عمرهای متفاوت برای درمان و تشخیص‌انواع سرطان‌ها وجود دارند که‌ازطریق راکتور یا سیکلوترون تولید می‌شوند یکی‌ازآنها عنصر فلوئور-۱۸ می‌باشد. پایداری بالای ترکیبات فلوئور، نیمه عمر مناسب ۱۱۰ دقیقه، انرژی پوزیترون پایین و در نتیجه برد کوتاه در بافت امکان تهیه‌ی تصویر مناسب با دقت بالا را فراهم می‌کند که باعث می‌شود ازاین رادیوایزوتوپ به صورت گسترده برای تولید رادیوداروهای تشخیصی استفاده شود.

[^{18}F] FDG[۹۰] اولین رادیوداروی پوزیترون دهنده است که برای تشخیص گلیوما مورد استفاده قرار گرفت. با ورود [^{18}F]FDG به بدن به دلیل‌افزایش مصرف پایه قند در تومورهای سرطانی ومهار آنزیم هگزوکیناز سلولی توسط این رادیودارو، ترکیب فسفریله اولیه درسلول سرطانی به دام‌افتاده و باعث شناسایی سلول میشود اما باتوجه به‌اینکه حدود ۴۰ درصداز بیماران مبتلا به گلیوما بااین رادیودارو تشخیص داده نمی‌شوند نمی‌توان نسبت به رادیوداروی [^{18}F]FDG اطمینان لازم برای تشخیص‌این بیماری را داشت [۵و۶] علاوه بر افزایش گلیکولیز، اکسیداسیون اسیدهای‌چرب در تعدادی از سرطان‌ها از جمله گلیوم بسیار فعال است و این سلول‌ها در درجه‌اول از متابولیسم اسید چرب برای تولید و تکثیر انرژی استفاده می‌کنند. بنابراین، مشابه متابولیسم گلوکز، تصویربرداری از متابولیسم اسیدچرب می‌تواند برای تشخیص این نوع سرطان مورد توجه قرارگیرد. بدین منظور رادیوداروی [^{18}F] fluoro pivalic acid] (شکل ۱) برای تصویربرداری از طریق مسیر متابولیسم اسید چرب مورد استفاده قرار میگیرد.



شکل (۱) ساختار رادیوداروی[^{18}F]Fluoro Pivalic Acid

[۸۹] Positron Emission Tomography

[۹۰] Fluorodeoxyglucose

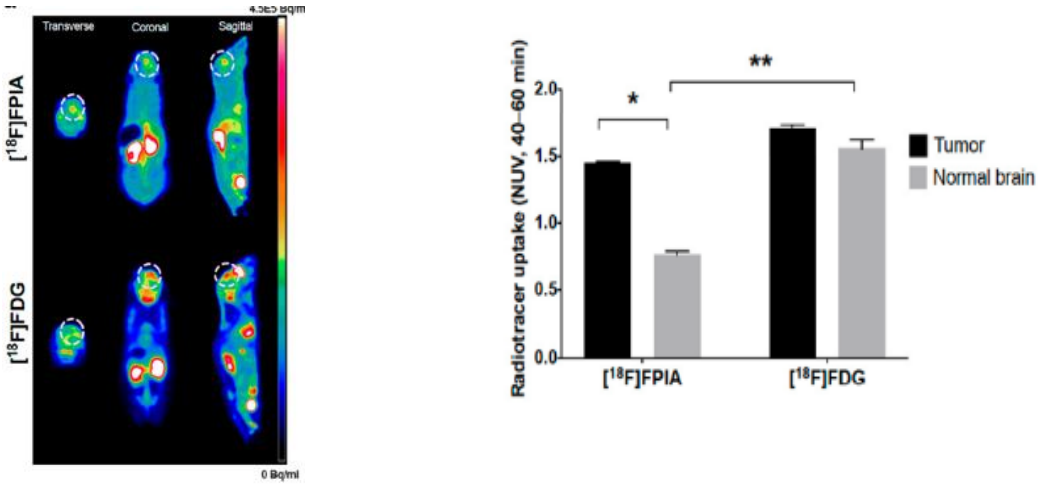
دزیمتری پیشبالینی برای طراحی آزمایش‌های توزیع زیستی، تصویربرداری و درمانی رادیوداروهای حیوانی، ارزیابی اثربخشی و یا سمیت رادیوداروها، اطمینان از انطباق با استانداردهای اخلاقی برای تحقیقات حیوانی، وشاید مهم‌تر از همه، ارائه برآوردهای اولیه معقول از دزهای اندام طبیعی درانسان، مورد نیاز می‌باشد.

در روش دزیمتری تشعشع داخلی پزشکی MIRD[۹۱] ، دزهای جذب شده دراندام‌های هدف به عنوان تابعی‌از فعالیت‌های انباشته شده دراندام منبع تخمین زده می‌شود [۷و۸]. هدف دیگراین کدها کمک به استاندارد کردن محاسبات دز با استفاده از مدل‌های شناخته شده، فانتوم‌ها و تکنیک‌های دزیمتری بود.

دزیمتری دقیق برای هر تحقیق جهت بهینه‌سازی استفاده از روش‌های مختلف پزشکی هسته‌ای جایگزین و تخمین قرار گرفتن در معرض تشعشع و خطر ناشی از هر روش مورد نیاز است. بسیاری از گروه‌های تحقیقاتی که در دزیمتری داخلی کار می‌کنند، ابزارهای خود را توسعه داده‌اند و روز به روز نرم‌افزارهای جدیدی منتشر می‌شود[۹].

واسیلوا وهمکاران درسال ۲۰۲۱، پژوهشی برای مقایسه بین جذب [^{18}F]FPIA و [^{18}F]FDG در سلول‌های نرمال و توموری انجام دادند(شکل ۲) [۱۰] .آنها دریافتند جذب [^{18}F]FPIA درضایعات تومور در مقایسه با سلول‌های نرمال به طور قابل توجهی بالاتراست (حدود ۲ برابر) در حالی که، جذب مشابه بین سلول‌های نرمال و توموری برای [^{18}F]FDG مشاهده شده‌است (شکل۲)[۱۰].

در این آزمایش جذب مشابه [^{18}F]FDG در ضایعات طبیعی مغز و تومور مشاهده شده، که نشان دهنده نرخ استفاده مشابه از گلوکز و تاکید مجدد بر غیر قابل اطمینان بودن [^{18}F]FDG برای تشخیص گلیوم است. در واقع، پیشرفت بیماری در حدود ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به گلیوما تشخیص داده نمی‌شود. این‌امر به ویژه در مدیریت بیماران مبتلا به گلیوما مهم است، جایی که تمایز دقیق بین تومور و بافت طبیعی مغز می‌تواند با روش‌های تصویربرداری استاندارد چالش برانگیز باشد [۶] .



شکل (۲) تصویربرداری [^{18}F]FPIA و [^{18}F]FDG]از مدل گلیوما U۸۷ارتوتوپی (چپ) ، جذب [^{18}F]FPIA]درضایعات تومور در مقایسه با سلول‌های نرمال

[۹۱] Medical Internal Radiation Dose

۲ - روش کار:

در این تحقیق تمامی مواد و حلالهای مورد استفاده از شرکت مرک خریداری و بدون هیچ خالصسازی مورد استفاده قرار گرفتند. به صورت خلاصه، سنتز فلوئور و پیوالیک اسید شامل ۳ مرحله سنتز پیش‌ماده، نشاندارسازی و هیدرولیز متیل می‌باشد.

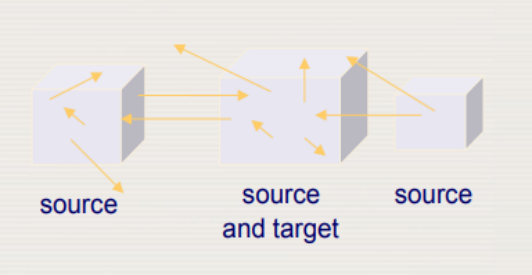
سنتز و نشاندار سازی پیوالیک اسید جهت سنتز ماده متیل۲ و۲-دی متیل-۳-۴ – متیل بنزن سولفونیل اکسی پروپیونات در حلال پیریدین و به منظور کاهش مدت زمان سنتز وافزایش بازده از امواج اولتراسونیک نیز استفاده شد. پس از استخراج و خالص سازی محصول با استفاده از ستون کروماتوگرافی، محصول شیمیایی با استفاده از طیفسنجی NMR (۴۰۰- UltrasheildTM- Bruker) مورد شناسایی قرار گرفت. نشاندارسازی ماده سنتز شده با رادیوایزوتوپ فلوئور-۱۸ وهیدرولیز متیل صورت گرفت. قابل ذکر است پس از اینکه رادیودارو بوسیله ماژول IBAنسل دوم درهات سل سربی تولید شد، جهت خالصسازی آن وارد دستگاه Synthera HPLC شد. این دستگاه حاوی ستون C۱۸ به منظور گیراندازی فلوئورهای آزاد جهت خالصسازی رادیودارو می‌باشد. در مسیر خروجی رادیوداروی تولید شده بعد از خالص‌سازی با ستون C۱۸ ، ستون آلومینا نیز قرار گرفت. پس از عبور رادیودارو از فیلتر ۰.۲۲ میکرون، آزمایشات کنترل کیفی صورت پذیرفت.

بررسی خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشاندار با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک (RTLC) با استفاده از مخلوط استونیتریل: آب (۵:۹۵) به عنوان فاز متحرک و از کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت انجام شد. ترکیب نشاندار بهR_f های بالاتر رفته در صورتی که فلوئور- ۱۸ درابتدای کاغذ باقی می‌ماند.

به منظور بررسی توزیع‌زیستی ترکیب نشاندار [^{18}F]FPIA از موش‌های balb/c جنس نر با میانگین وزنی ۳۵ گرم استفاده شد. به هریک از موش‌ها ۱۱۰۰ میکروکوری درحجم ۱۰۰ میکرولیتر ازطریق ورید دمی

تزریق و سپس موش‌ها در فواصل زمانی ۱۵، ۳۰ و ۶۰ دقیقه پس از تزریق (۳ موش‌درهرزمان) کشته و توزیع زیستی در آنها به‌صورت ٪ ID/gr طبق رابطه زیر محاسبه شد ونمودارهای مربوط به‌آن ترسیم شد.

به منظور محاسبه دز جذب شده دراندام‌های انسان، دز در اندام یا بافت هدفT(Target organ) ، ناشی از اندام چشمه S(Source organ)باید درنظرگرفته شود. SوT می‌توانند یک اندام یا دو اندام مختلف با هر رابطه‌ای نسبت به یکدیگر همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، باشند.



شکل (۳) دز جذبی در اندام هدف ناشی از اندام های چشمه

اندازه گیری فعالیت، فعالیت انباشته شده در اندام منبع r_s با رابطه زیر نیز محاسبه می‌شود.

$$\widetilde{A_{r_s}} = \int_0^{\infty} A(t)dt$$

که درآن $\tilde{A}_{r_s}$ فعالیت در زمان t برای r_s اندام منبع است.

مقدار فعالیت انباشته شده در اندام‌های منبع با به دست آوردن مساحت سطح زیر نمودار تغییرات درصد دز تزریقی نسبت به زمان داده‌های حیوانی، فعالیت تجمعی در هر اندام حیوان به دست می‌آید [۱۱] و با استفاده از رابطه اسپارکس وآیدوگان به داده‌های انسانی برون یابی می‌شود. فعالیت‌انباشته شده در اندام‌های انسان با استفاده از روش اسپارکس وآیدوگان طبق رابطه زیر برآورد شد.

$$\tilde{A}_{Humanorgan} = \tilde{A}_{Animalorgan} \frac{\frac{organmaSShuman}{bodymasshuman}}{\frac{organmaSSanimal}{bodymassanimal}}$$

نهایتاً به منظور ارزیابی دز در هراندام، فاکتور S مربوط به حالت‌های مختلف چشمه و هدف در فعالیت تجمعی مربوط به چشمه ضرب شده و سپس دزهای جذبی در هراندام هدف که توسط تابش از اندامهای چشمه متعدد حاصل شده بایکدیگر جمع خواهند شد..

دز جذب شده پرتو دراندام هدف با استفاده از رابطه پایین محاسبه می‌شود.

$$D(r_T) = \sum_{r_s} \tilde{A}_{r_s} S(r_t \leftarrow r_s)$$

که در آن $D(r_T)$ دز جذب شده در اندام هدف است، $\tilde{A}_{r_s}$ فعالیت انباشته شده در اندام منبع است که به دلیل عواملی مانند جذب رادیودارو، دفع بیولوژیکی و پوسیدگی فیزیکی تغییر می‌کند . فاکتور S میانگین دز جذب شده در اندام هدف در واحد فعالیت انباشته شده اندام منبع در بدن است [۱۲و۱۳]

۱-۱- کنترل کیفی ترکیب [^{18}F]FPIA

دادههای حاصل از طیف NMR ترکیب سنتز با خلوص بالای ترکیب مورد نظر را به خوبی تایید میکند.

M.p: ۸۳-۸۵ °C: HNMR (٤٠٠ MHz, $CDCl_3$) δ ۷٫۷۱ (d, J = ۸٫۳ Hz, ۲H; Ar), ۷٫۲٦ (d, J = ۸٫۰ Hz, ۲H; Ar), ٤٫۰۳ (s, ۲H; ۳-H), ۳٫۵۳ (s, ۳H; OMe), ۲٫۳۸ (s, ۳H; Ph-*Me*), ۱٫۱۱ (s, ٦H; CH_3-۲).

۱-۲- نتایج حاصل از توزیع زیستی ترکیب نشاندار [^{18}F]FPIA در موش‌های سالم balb/c

توزیع زیستی رادیودارو به صورت نمودار تغییرات ٪ ID/gr متناسب با زمان برای اندام‌های مختلف موش اندازهگیری شد. هم چنین جهت به دست آوردن فعالیت انباشت هراندام برای محاسبه سطح زیر نمودار به منظور تخمین دز جذبی اندام‌های انسانی نمودارهای هراندام به طور جداگانه ترسیم شدند.

بیشترین میزان فعالیت دز تزریقی مربوط به‌اندام‌های مثانه و کلیه و کبد و کمترین آن مربوط به مغز می‌باشد. هم چنین فعالیت دز تزریقی با گذشت زمان برای هراندام کاهش می‌یابد.

۲-۲- تخمین دز جذبی ترکیب نشاندار [^{18}F]FPIA

میزان دز جذبی رادیودارو [^{18}F]FPIA در اندام‌های انسان، با استفاده از روش برون‌یابی از طریق داده‌های موش، محاسبه شد. می‌توان نتیجه گرفت باتوجه به جذب‌کم [^{18}F]FPIA در مغز سالم، درصورت وجود سلول توموری که منجر به افزایش اکسیداسیون اسید چرب را می‌شود، نسبت جذب [^{18}F]FPIA تومور به مغز افزایش یافته و راحت‌تر می‌توان به وجود سلول توموری از جمله تومور مغزی گلیوما پی‌برد (که این برتری [^{18}F]FPIA را نسبت به [^{18}F]FDG تأیید می‌کند).

۳- بحث و نتیجه گیری:

ماده متیل ۲ و۲-دی متیل-۳-۴ – متیل بنزن سولفونیل اکسی پروپیونات با توجه به طیف رزونانس مغناطیسی به درستی سنتز شد. نشاندارسازی آن با رادیونوکلئید فلوئور۱۸ با درصد خلوص رادیوشیمیایی بیش از ۹۹ درصد به منظور تولید رادیوداروی [^{18}F]FPIA به درستی انجام شد. از بررسی نتایج داده‌های حاصل از توزیع زیستی و تصویربرداری PET و تخمین میزان دزجذبی رادیودارو [^{18}F]FPIA دراندام‌های انسانی و مقایسه آن با رادیودارو [^{18}F]FDG می‌توان نتیجه گرفت باتوجه به جذب‌کم [^{18}F]FPIA در مغز سالم، درصورت وجود سلول توموری که منجر به افزایش اکسیداسیون اسید چرب را می‌شود، نسبت جذب [^{18}F]FPIA تومور به مغز افزایش یافته و راحت‌تر می‌توان به وجود سلول توموری از جمله تومور مغزی گلیوما پی‌برد (که این برتری [^{18}F]FPIA را نسبت به [^{18}F]FDG تأیید می‌کند). هم چنین بیشترین میزان دز جذبی مربوط به اندام‌های دفعی مثانه وکلیه بود و باگذشت زمان کاهش پیداکرد که این نشان دهنده دفع سریع رادیوداروی [^{18}F]FPIA از اندام‌های بدن می‌باشد.

۴- مراجع:

[۱] L. S. Pike, A. L. Smift, N. J. Croteau, D. A. Ferrick, and M. Wu, “Inhibition of fatty acid oxidation by etomoxir impairs NADPH production and increases reactive oxygen species resulting in ATP depletion and cell death in human glioblastoma cells,” Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Bioenergetics, vol. ۱۸۰۷, no. ٦, pp. ۷۲٦–۷۳٤, ۲۰۱۱.

[۲] H. Lin et al., “Fatty acid oxidation is required for the respiration and proliferation of malignant glioma cells,” Neuro. Oncol., vol. ۱۹, no. ۱, pp. ٤۳–٥٤, ۲۰۱۷.

[۳] R. Stupp et al., “Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma,” N. Engl. J. Med., vol. ۳٥۲, no. ۱۰, pp. ۹۸۷–۹۹٦, ۲۰۰٥.

[٤] M. Touat, A. Idbaih, M. Sanson, and K. L. Ligon, “Glioblastoma targeted therapy: updated approaches from recent biological insights,” Ann. Oncol., vol. ۲۸, no. ۷, pp. ۱٤٥۷–۱٤۷۲, ۲۰۱۷.

[٥] E. A. Maher et al., “Metabolism of [U-^{۱۳}C] glucose in human brain tumors in vivo,” NMR Biomed., vol. ۲٥, no. ۱۱, pp. ۱۲۳٤–۱۲٤٤, ۲۰۱۲.

[٦] O. Belohlávek, J. Klener, J. Vymazal, V. Dbaly, and F. Tovaryš, “The diagnostics of recurrent gliomas using FDG-PET: still questionable?,” Nucl. Med. Rev., vol. ٥, no. ٢, pp. ١٢٧–١٣٠, ٢٠٠٢.

[٧] M. G. Stabin, “MIRDOSE: personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine,” J. Nucl. Med., vol. ٣٧, no. ٣, pp. ٥٣٨–٥٤٦, ١٩٩٦.

[٨] K. F. Eckerman and A. Endo, MIRD: radionuclide data and decay schemes. Snmmi, ٢٠٠٧.

[٩] C. C. O. da Silva, “Dosimetria pré-clínica no desenvolvimento de novos radiofármacos através de simulação por código de Monte Carlo,” ٢٠١٧.

[١٠] V. Vassileva et al., “Effective detection and monitoring of glioma using [^{١٨}F] FPIA PET imaging,” Biomedicines, vol. ٩, no. ٧, p. ٨١١, ٢٠٢١.

[١١] A. Khorrami Moghaddam, A. Reza Jalilian, V. Hayati, and S. Shanehsazzadeh, “Determination of human absorbed dose of ^{٢٠١}Tl (III)-DTPA-HIgG based on biodistribution data in rats,” Radiat. Prot. Dosimetry, vol. ١٤١, no. ٣, pp. ٢٦٩–٢٧٤, ٢٠١٠.

[١٢] A. Lahooti, S. Shanehsazzadeh, A. R. Jalilian, and M. B. Tavakoli, “Assessment of effective absorbed dose of ^{١١١}In-DTPA-Buserelin in human on the basis of biodistribution rat data,” Radiat. Prot. Dosimetry, vol. ١٥٤, no. ١, pp. ١–٨, ٢٠١٣.

[١٣] S. Shanehsazzadeh et al., “Estimated background doses of [^{٦٧}Ga]-DTPA-USPIO in normal Balb/c mice as a potential therapeutic agent for liver and spleen cancers,” Nucl. Med. Commun., vol. ٣٤, no. ٩, pp. ٩١٥–٩٢٥, ٢٠١٣

کنترل کیفی رادیونوکلئید اکتینیوم–۲۲۵ جهت تولید رادیوداروهای درمانی (کد مقاله : ۱۱۴۵)

رضازاده سفیده، فاطمه[۱]– شیروانی آرانی، سیمیندخت[۲]– حسینی، سید ابوالفضل[۱]– ذوالقدری، سمانه[۲]– یوسفنیا، حسن[۲]– بهرامی سامانی، علی[۲]

۱. دانشگاه صنعتی شریف، دانشکده مهندسی انرژی
۲. سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای

چکیده:

آلفا درمانی یک روش نوین در درمان سرطان است که از رادیونوکلئیدهای منتشرکننده ذرات آلفا برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. اکتینیوم-۲۲۵ به دلیل نیمه‌عمر مناسب (۹/۹ روز) و توانایی تولید چهار ذره آلفا در زنجیره واپاشی، به عنوان یک رادیونوکلئید ارزشمند در این روش استفاده می‌شود. این مطالعه به بررسی خلوص رادیونوکلئیدی و رادیوشیمیایی اکتینیوم-۲۲۵ پرداخته است. خلوص رادیونوکلئیدی با استفاده از طیف‌سنجی گاما و شمارشگر سوسوزن مایع اندازه‌گیری شد و خلوص بالای ٪۹۹ تأیید شد. خلوص رادیوشیمیایی با روش کروماتوگرافی لایه نازک (TLC) مورد ارزیابی قرار گرفت و نتایج نشان داد که خلوص رادیوشیمیایی محلول اکتینیوم-۲۲۵ بالای ٪۹۸ است. این نتایج اهمیت کنترل کیفی دقیق را برای تولید رادیوداروهای مبتنی بر اکتینیوم-۲۲۵ نشان می‌دهد. به‌ویژه، زمان تعادل پایدار بین اکتینیوم-۲۲۵ و هسته‌های دختر آن (۱ روز) نقش کلیدی در افزایش دقت اندازه‌گیری دارد. این پژوهش نقش مهمی در بهبود کاربردهای درمانی اکتینیوم-۲۲۵ و توسعه رادیوداروهای هدفمند دارد.

کلمات کلیدی: اکتینیوم-۲۲۵، کنترل کیفی، خلوص رادیونوکلئیدی، خلوص رادیوشیمیایی

Quality Control of Actinium-۲۲۵ Radionuclide for the Production of Therapeutic Radiopharmaceuticals

Rezazadeh-Sefideh, Fatemeh[۱], Shirvani-Arani, Simindokht[۲]*, Hosseini, Seyed-Abolfazl[۱], Zolghadri, Samaneh[۲], Yousefnia, Hasan[۲], Bahrami-Samani, Ali[۲]

۱. Sharif University of Technology, Faculty of Energy
۲. AEOI, Nuclear Science and Technology Research Institute

Abstract:

Alpha therapy is a novel cancer treatment method that uses alpha-emitting radionuclides to target cancer cells. Actinium-۲۲۵ is a valuable radionuclide in this method due to its favorable half-life (۹,۹ days) and ability to produce four alpha particles in the decay chain. This study investigated the radionuclide and radiochemical purity of actinium-۲۲۵. The radionuclide purity was measured using gamma spectroscopy and liquid scintillation counting and was confirmed to be above %۹۹. The radiochemical purity was evaluated by thin layer

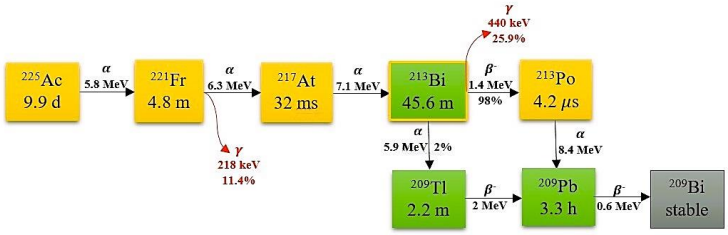
chromatography (TLC) and the results showed that the radiochemical purity of the actinium-۲۲۵ solution was above %۹۸. These results demonstrate the importance of strict quality control for the production of actinium-۲۲۵-based radiopharmaceuticals. In particular, the stable equilibrium time between actinium-۲۲۵ and its daughter nuclei (۱ day) plays a key role in increasing the measurement accuracy. This research plays an important role in improving the therapeutic applications of actinium-۲۲۵ and the development of targeted radiopharmaceuticals.

Keywords: Actinium-۲۲۵, Quality Control, Radionuclidic Purity, Radiochemical Purity

۱ - مقدمه:

آلفا درمانی یکی از روش‌های نوین و پیشرفته در درمان سرطان است که در آن از رادیونوکلئیدهای منتشرکننده ذرات آلفا استفاده می‌شود. این ذرات به دلیل انرژی بالا و برد کوتاه، توانایی تخریب قابل توجهی در سلول‌های سرطانی دارند. این ویژگی به‌ویژه در درمان تومورهای کوچک و میکرومتاستازها بسیار مؤثر است، زیرا روش‌های متداول مانند پرتوهای بتا در چنین شرایطی کارایی کمتری دارند [۲،۱].

اکتینیوم-۲۲۵ یکی از رادیونوکلئیدهای پرکاربرد در آلفا درمانی است. این رادیونوکلئید دارای نیمه‌عمر ۹/۹ روز بوده و به دلیل ویژگی‌های فیزیکی منحصربه‌فرد خود، به عنوان یک عامل قدرتمند در رادیوتراپی هدفمند به کار گرفته می‌شود. اکتینیوم-۲۲۵ در فرآیند واپاشی خود، چهار ذره آلفا با انرژی‌های مختلف (در بازه ۵/۸ تا ۸/۴ مگاالکترون‌ولت) آزاد می‌کند (شکل ۱). این ذرات با انرژی بالا به‌طور مؤثری قادر به از بین بردن سلول‌های سرطانی هستند [۳]. این ویژگی باعث افزایش انتقال دز به بافت‌های توموری شده و اثربخشی درمان را نسبت به رادیونوکلئیدهای دیگر تقویت می‌کند [۴].در مجموع، استفاده از اکتینیوم-۲۲۵ در آلفا درمانی به عنوان روشی نوآورانه بوده که امیدهای جدیدی برای درمان سرطان، به‌ویژه در مراحل پیشرفته و متاستاتیک، ایجاد کرده‌است.



شکل ۱. زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵

با در نظر گرفتن این امر که آلفا درمانی هدفمند مزایای مختلفی دارند، تهیه ترکیبات نشاندار بر پایه اکتینیوم-۲۲۵ و کنترل کیفی آن اهمیت به سزایی دارد [۵،۶].

در حال حاضر، هیچ سنجشی برای اندازه گیری مستقیم و دقیق واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ وجود ندارد. به دلیل وجود بسیاری از دختران در زنجیره واپاشی، بررسی خلوص رادیونوکلئیدی و اکتیویته دقیق این رادیونوکلئید پیچیده‌است که باعث میشود

اندازهگیری غیرمستقیم دختران گسیل کننده گاما از فرانسیوم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ دقیقترین آنها باشد. برای کنترل کیفی[۹۲] محلول آزاد و همچنین ترکیبات نشاندار آن، یک تعادل دیرپا[۹۳] پس از ۶ نیمه عمر دختر باید اندازهگیری شود [۷]. خلوص رادیوشیمیایی اکتینیوم-۲۲۵ را میتوان با دقت قابل قبول حداقل ۲ ساعت پس از کروماتوگرافی لایه نازک انتشار ذرات را اندازه‌گیری کرد. امروزه با توجه به نیاز توسعه رادیوداروهای درمانی بر پایه اکتینیوم-۲۲۵، هدف از انجام این پژوهش، کنترل کیفی و بررسی خلوص رادیونوکلئیدی و رادیوشیمیایی محلول حاوی اکتینیوم-۲۲۵ جهت امکان تولید رادیوداروهای بر پایه این رادیونوکلئید ارزشمند است.

۲ - روش کار:

اکتینیوم-۲۲۵ از شرکت JSC SSC RF–IPPE روسیه خریداری شد. مواد شیمیایی از شرکت سیگما آلدریچ (هایدلبرگ، آلمان) تهیه گردید. رادیوکروماتوگرافی لایه نازک با استفاده از دستگاه خوانش کاغذهای کروماتوگرافی مدل RAYTEST مجهز به آشکارساز گازی تناسبی برای تعیین خلوص رادیوشیمیایی انجام شد. خلوص رادیونوکلئیدی اکتینیوم-۲۲۵ توسط آشکارساز ژرمانیوم با خلوص بالا نوع EGPC ۸۰-۲۰۰-R و آشکارساز سوسوزن مایع مدل ۱۲۲۰ QUANTULUS اندازهگیری شد. هر کدام از آزمایشات سه بار تکرار شد و نتایج به‌دست‌آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار نمایش داده شدند.

۲-۱- تعیین اکتیویته و غلظت اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵

۱۰ میکرولیتر از محلول $[^{225}AcCl_3]Ac$ از ویال برداشت شده و در ظروف با ظرفیت ۲۵۰ میلی‌لیتر ریخته شد. سپس، ۲۵۰ میلی‌لیتر آب خالص به ظرف حاوی $[^{225}AcCl_3]Ac$ اضافه گردید. مساحت زیر قله انرژی طیف‌سنج گاما برای هر نمونه، با استفاده از اندازه‌گیری‌های غیرمستقیم مربوط به هسته‌های دختر گامازا، مطابق رابطه (۱) محاسبه شد [۸]:

$$A = \frac{N}{\varepsilon\, \gamma\, t_s\, k_1\, k_2\, k_3\, k_4\, k_5} \qquad (1)$$

که در آن ε بازده آشکارساز در فوتوپیک، γ احتمال گسیل فوتوپیک، t_s زمان زنده جمع آوری طیف نمونه بر حسب ثانیه، k_1 ، k_2، k_3، k_4 و k_5 فاکتورهای اصلاحی و N سطح خالص زیر قله فوتوپیک مربوطه بوده و به صورت رابطه (۲) محاسبه میشود:

$$N = N_s - (t_s / t_b)\, N_b \qquad (2)$$

که در آن N_s سطح زیر قله خالص در طیف نمونه است، N_b ناحیه قله خالص مربوطه در طیف پس‌زمینه و t_s و t_b به ترتیب زمان زنده جمع آوری طیف نمونه و طیف پس‌زمینه بر حسب ثانیه است. از آنجایی که تشخیص مستقیم هستههای آلفازا دشوار است، اندازه‌گیری‌های غیرمستقیم با شناسایی هسته‌های دختر Fr^{221} یا Bi^{213} به عنوان گسیل‌کننده‌های گامای زنجیره واپاشی اکتینیوم-۲۲۵ انجام شد.

---

[۹۲] Quality Control (QC)

[۹۳] Secular

۲-۲- بررسی خلوص رادیونوکلئیدی $[^{225}AcCl_3Ac]$

ارزیابی خلوص رادیونوکلئیدی اکتینیوم-۲۲۵ با اندازه‌گیری‌های غیرمستقیم هسته‌های دختر گامازا، روشی استاندارد است که توسط آژانس بین‌المللی انرژی اتمی معرفی شده‌است و در مطالعات مختلف نیز به کار گرفته شده‌است. در این مطالعه خلوص رادیونوکلئیدی اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از طیف‌سنج گامای مجهز به آشکارساز ژرمانیم فوق‌خالص[۹۴] (HPGe) با قدرت تفکیک بالا، کالیبره شده و متصل به تحلیلگر چندکاناله، و همچنین شمارشگر سوسوزن مایع انجام شد.

۲-۳- بررسی خلوص رادیوشیمیایی $[^{225}AcCl_3Ac]$

به منظور بررسی خلوص رادیوشیمیایی $[^{225}AcCl_3Ac]$، از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک[۹۵] (RTLC) استفاده شد. استانداردها و روشهای مورد استفاده برای بررسی خلوص رادیوشیمیایی طبق دستورالعملهای آژانس بین المللی انرژی اتمی برای اکتینیوم-۲۲۵ [۷] و مشابه با مطالعات پیشین انجام گرفت [۹، ۱۰]. کاغذهای کروماتوگرافی سیلیکاژل[۹۶] و واتمن[۹۷] به عنوان فاز ساکن و از دو محلول سدیم -سیترات (pH = ۴) و متانول (۱۰٪): آمونیوماستات (۰/۳ مولار) (۱:۱)، به عنوان فازهای متحرک مختلف استفاده شد. حدود ۵ میکرولیتر از محلول $[^{225}AcCl_3Ac]$ در فاصله‌ای حدود ۱ سانتی‌متر از یک انتهای فاز ساکن قرار داده شد. سپس فاز ساکن در دو فاز متحرک مشخص شده قرار گرفت. پس از حرکت فاز متحرک بر کاغذهای TLC، کاغذها را از فاز متحرک خارج کرده و در معرض هوا قرار داده تا خشک شود. نهایتا پس از گذشت ۱ روز که تعادل دیرپا بین اکتینیوم-۲۲۵ (مادر) و تمام هستههای دختربرقرار شد، فازهای ساکن توسط دستگاه خوانش کاغذهای کروماتوگرافی خوانده میشود. بررسی خلوص رادیوشیمیایی محلول آزاد $[^{225}AcCl_3Ac]$ با هدف بررسی ناخالصیهای رادیوشیمیایی انجام شد.

۳- نتایج:

۳-۱- تعیین اکتیویته و غلظت اکتیویته اکتینیوم-۲۲۵

مقدار اکتیویته کل با استفاده از قله انرژی گاما مربوط به رادیونوکلئیدهای Fr^{221} و Bi^{213} با کمک روابط ۱ و ۲ اندازهگیری شد که مقدار آن برابر ۱/۲±۱۸/۵ مگابکرل بدست آمد. همچنین غلظت اکتیویته به عنوان میزان اکتیویته در واحد حجم محلول ۳۷ مگابکرل بر لیتر بدست آمد.

۳-۲- بررسی خلوص رادیونوکلئیدی $[^{225}AcCl_3Ac]$

بررسی خلوص رادیونوکلئیدی Ac^{225} با استفاده از آشکارساز HPGe و شمارشگر سوسوزن مایع انجام شد. شکل ۳ طیف اسپکترومتری گامای اکتینیوم-۲۲۵ و شکل ۴ طیف اسپکترومتری آلفای اکتینیوم-۲۲۵ را نشان میدهد. قلههای انرژی گامای مربوط به هستههای دختر Fr^{221} (۲۱۸ کیلوالکترون ولت) و Bi^{213} (۴۴۰ کیلوالکترون ولت) در شکل ۲ و قلههای انرژی آلفای مربوط به هستهی Ac^{225} (۵/۸ مگاالکترون ولت) و هستههای دختر Fr^{221} (۶/۳ مگاالکترون ولت) و At^{217} (۷/۱

---

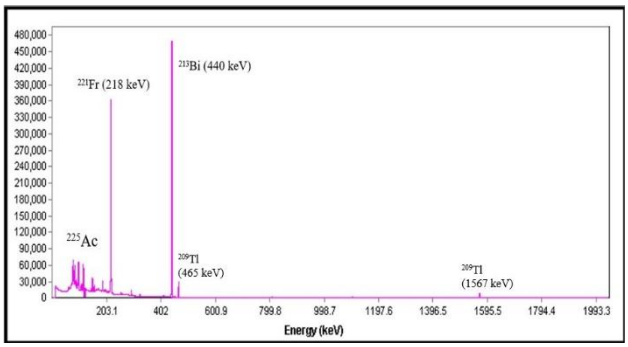
[۹۴] High Purity Germanium

[۹۵] Radio Thin Layer Chromatography

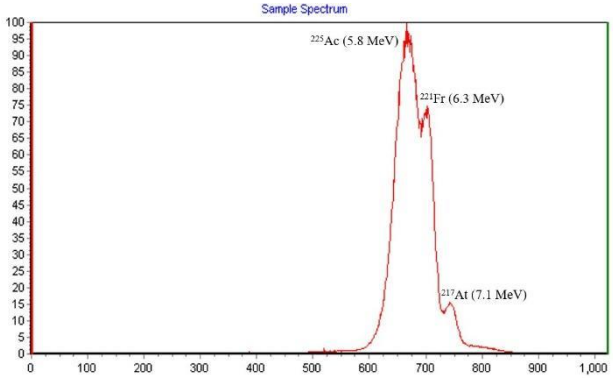
[۹۶] Silica Gel

[۹۷] Whatman

مگاالکترون ولت) در شکل ۳ مشاهده میشود. با این دو روش خلوص رادیونوکلئیدی Ac^{225} تهیه شده بالاتر از ٪۹۹ تعیین شد که امکان استفاده از این رادیونوکلئید در فرآیندهای نشاندارسازی را فراهم میآورد.



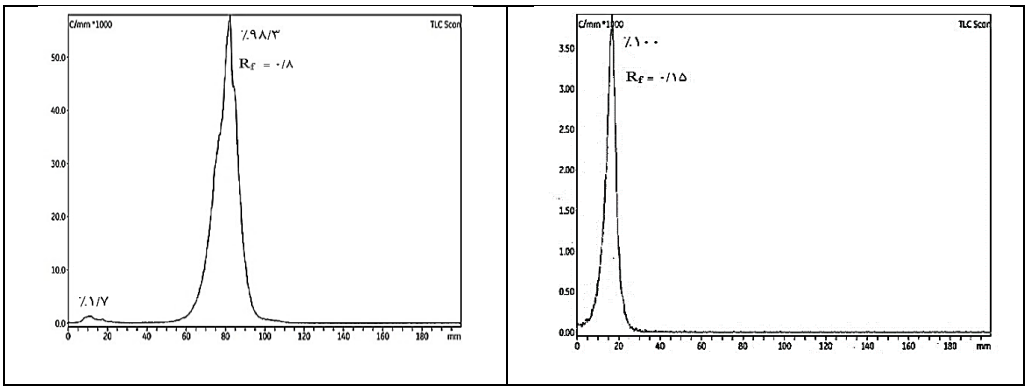
شکل ۲. طیف اسپکترومتری گامای محلول اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از آشکارساز HPGe.



شکل ۳. طیف آلفای محلول اکتینیوم-۲۲۵ با استفاده از شمارشگر سوسوزن مایع.

۳-۳- بررسی خلوص رادیوشیمیایی $[^{225}AcCl_3Ac]$

به منظور بررسی خلوص رادیوشیمیایی $[^{225}AcCl_3Ac]$، از روش رادیوکروماتوگرافی لایه نازک استفاده شد. شکل ۴ کروماتوگرام محلول $[^{225}AcCl_3Ac]$ در دو فاز متحرک سدیمسیترات با اسیدیته ۴ و متانول (٪۱۰): آمونیوماستات (۰/۳ مولار) (۱:۱)، را نشان میدهد. بررسی خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از رادیوکروماتوگرافی لایه نازک، پس از ۱ روز برقراری تعادل بین اکتینیوم-۲۲۵ و هستههای دختر نشان داد که در فاز متحرک سدیم سیترات یون Ac^{3+225} به Rf های بالاتر (Rf=۰/۸) میرود، درحالیکه در در فاز متحرک آمونیوماستات (۰/۳ مولار): متانول (٪۱۰) یون Ac^{3+225} در ابتدای کاغذ (Rf=۰/۱۵) باقی میماند. همانطور که از قلههای یون فلزی آزاد Ac^{3+225} مشاهده میشود، قله دیگری در همان مکان که نشاندهنده وجود گونههای ناخواسته غیر از $[^{225}AcCl_3Ac]$ باشد، مشاهده نگردید. در نتیجه، خلوص رادیوشیمیایی محلول آزاد بیش از ٪۹۸ تعیین شد.



شکل ۴. کروماتوگرام محلول $[^{225}AcCl_3Ac]$ در دو فاز متحرک سدیمسیترات (چپ)، و متانول(٪۱۰): آمونیوماستات (۰/۳ مولار) (۱:۱) (راست).

۴- بحث و نتیجه گیری:

اکتینیوم-۲۲۵ با نیمه‌عمر ۹/۹ روز، برای ساخت رادیوداروهای درمانی بسیار مناسب است، اما این رادیونوکلئید به دلیل واپاشیهای متعدد آلفا، کنترلکیفی آن چالش برانگیز است. طیف‌سنجی گاما یکی ازروشهای با اندازه‌گیری تابش گامای ۲۱۸ کیلوالکترون‌ولت و ۴۴۰ کیلوالکترونولت به ترتیب از فرانسیوم-۲۲۱ و بیسموت-۲۱۳ به طور غیرمستقیم اکتینیوم-۲۲۵ بدست میآید. این روش پس از ۶۰ دقیقه به نتایج دقیق‌تری می‌رسد. در مطالعات انجام شده اندازه‌گیری‌ها در بررسی کاغذهای کروماتوگرافی لایه نازک نشان دادند که حداقل ۲ ساعت پس از آزمایش، دقیق‌ترین ارزیابی خلوص را ارائه می‌دهد. تحلیل‌های زودتر ممکن است مقدار خلوص را کمتر یا بیشتر از مقدار واقعی نشان دهند. برای استفاده ایمن و مؤثر از رادیوداروهای اکتینیوم-۲۲۵، بررسی دقیق خلوص شیمیایی ضروری است. روش‌های طیف‌سنجی گاما می‌توانند این بررسی را انجام دهد، اما انتخاب زمان مناسب برای ارزیابی (حداقل ۲ ساعت بعد) اهمیت زیادی دارد [۱۱،۷]. به همین دلیل در این پژوهش جهت کاهش خطای حاصل ازخلوص رادیونوکلئید و خلوص رادیوشیمیایی پس از ۱ روز که تعادل دیرپا بین اکتینیوم-۲۲۵ و تمامی هستههای دختر آن برقرار شد بررسی شدند.

۵- مراجع:

[۱] Lee H. Relative efficacy of ۲۲۵Ac-PSMA-٦١٧ and ۱۷۷Lu-PSMA-٦١٧ in prostate cancer based on subcellular dosimetry. Mol Imaging Radionucl Ther. ۲۰۲۲;۳۱:۱-٦.

[۲] Bobba KN, Bidkar AP, Meher N, Fong C, Wadhwa A, Dhrona S, Sorlin A, Bidlingmaier S, Shuere B, He J, Wilson DM. Evaluation of ۱۳٤Ce/۱۳٤La as a PET Imaging Theranostic Pair for ۲۲٥Ac α-Radiotherapeutics. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۳ Jul ۱;٦٤(۷):۱۰۷٦-۸۲.

[۳] Gosewisch A, Schleske M, Gildehaus F, Berg I, Kaiser L, Brosch J, et al. Image-based dosimetry for ۲۲٥ Ac-PSMA-I&T therapy using quantitative SPECT. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. ۲۰۲۱;٤۸:۱۲٦۰-۱.

[٤] Kruijff RMd, Raavé R, Kip A, Molkenboer-Kuenen J, Morgenstern A, Bruchertseifer F, et al. The in vivo fate of ٢٢٥Ac daughter nuclides using polymersomes as a model carrier. Scientific Reports. ٢٠١٩;٩(١):١١٦٧١.

[٥] Hooijman EL, Radchenko V, Ling SW, Konijnenberg M, Brabander T, Koolen SL, de Blois E. Implementing Ac-٢٢٥ labelled radiopharmaceuticals: practical considerations and (pre-) clinical perspectives. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. ٢٠٢٤ Feb ٦;٩(١):٩.

[٦] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Sweeney E, Wilson JJ, Causey PW, Babich J. A consensus time for performing quality control of ٢٢٥Ac-labeled radiopharmaceuticals.

[٧]Production and Quality Control of Actinium-٢٢٥ Radiopharmaceuticals. Vienna: INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; ٢٠٢٤.

[٨] Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, Lawal IO, Mokoala K, Reed J, et al. ٢٢٥Ac-PSMA-٦١٧ radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. ٢٠٢٣;٥٠(٧):٢٢١٠-٨.

[٩] Shukurov R, Veliyev M, Dadashov Z, İsayev J, Novruzov F. Labeling process and quality control results of ٢٢٥Ac-PSMA-٦١٧ for targeted alpha particle therapy for metastatic prostate cancer. Journal of Nuclear Medicine. ٢٠١٩;٦٠(supplement ١):١٦١١-.

[١٠] Thakral P, Simecek J, Marx S, Kumari J, Pant V, Sen IB. In-house preparation and quality control of Ac-٢٢٥ prostate-specific membrane antigen-٦١٧ for the targeted alpha therapy of castration-resistant prostate carcinoma. Indian Journal of Nuclear Medicine. ٢٠٢١;٣٦(٢):١١٤-٩.

[١١] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Sweeney E, Wilson JJ, Causey PW, Babich J. A consensus time for performing quality control of ٢٢٥Ac-labeled radiopharmaceuticals.

بررسی توزیع زیستی و برآورد دز جذبی انسان پس از تزریق ترکیب نوین ^{99m}Tc–MAX–HEDP جهت تصویربرداری استخوان به روش SPECT (کد مقاله : ۱۱۴۶)

شوهانی، سارا[۱]– ستارزاده خامنه، الهام[۲]– تاجیک، مجتبی[۱] - جوهری دها، فریبا [۲] – کاکایی، سعید [۲]– کوپایی، لیلا[۲] - اکبری، میثم[۳]

۱. دانشگاه علوم پایه دامغان، دانشکده فیزیک، گروه فیزیک هسته‌ای، صندوق پستی: ۳۶۷۱۶-۴۵۶۶۷۷، دامغان-ایران
۲. سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، صندوق پستی: ۳۴۸۶-۱۱۳۶۵، تهران-ایران
۳. دانشگاه مازندران، دانشکده فیزیک، گروه فیزیک هسته‌ای، صندوق پستی: ۴۷۴۱۶۱۳۵۳۴، مازندران-ایران

چکیده

این مطالعه به منظور طراحی و تهیه یک رادیوداروی تشخیصی به نام ^{99m}Tc-MAX-HEDP با هدف تشخیص بیماری‌های مربوط به استخوان مانند پوکی استخوان و متاستازهای ناشی از انواع سرطان انجام شد. راندمان واکنش تهیه ماده موثره اولیه (MAX-HEDP) در حدود ۸۹٪ تعیین گردید و پس از نشاندارسازی با رادیوایزوتوپ ^{99m}Tc، بازده خلوص نشاندارسازی و رادیوشیمیایی آن بیش از ۹۹٪ گزارش شد. همچنین، توزیع زیستی، مطالعات پیش بالینی و در نهایت نتایج تصویربرداری با استفاده از دستگاه SPECT برای این ترکیب استخوان خواه جدید مورد بررسی قرار گرفت و طبق نتایج بدست آمده با استفاده از روش شبیه سازی و تخمین دز جذبی MIRD برای انسان، جذب استخوان آن نسبت به سایر ارگان‌ها بالاتر(-□۸.۹۶ [□□□ / □□□]۰۳) و پایداری آن، چه در سرم آلبومین انسانی و چه در سالین بیشتر است. نتایج تصویربرداری به روش SPECT نیز بیانگر کنتراست بالای تصاویر با توجه به تجمیع ترکیب در استخوان‌ها بود که به دلیل استفاده از ^{99m}Tc در مقایسه با سایر روش‌های تصویربرداری مناسب‌ترین گزینه انتخاب شد. این مطالعه با موفقیت یک رویکرد رادیودارویی نوین با پتانسیل قابل توجهی برای تشخیص بیماری‌های مرتبط با استخوان ارائه می‌کند و بر پیشرفت‌های امیدوارکننده‌ای در زمینه نظارت بر روند درمان بیماران استخوانی، تأکید دارد.

کلمات کلیدی: تصویربرداری استخوان، ^{99m}Tc-MAX-HEDP، توزیع زیستی، MIRD، دزیمتری

Biodistribution and dosimetry evaluation of ^{99m}Tc-MAX-HEDP compound as a novel bone imaging agent

Shouhani, Sara[۱], Sattarzadeh Khameneh, Elham[۲], tajik, mojtaba[۱], Johari daha, Fariba,[۲] Kakaei, Saead[۲*], Koupaee, Leila[۲], Akbari, Meysam[۳]

۱. Damghan university, Faculty of Science, Department of physics, P.O. Box: ۳٦۷۱٦-٤٥٦٦۷۷, Damghan-Iran
۲. Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, P.O. Box: ۳٤۸٦-۱۱۳٦٥, Tehran-Iran
۳. University of Mazandaran, Faculty of Sciences, Department of physics, P.O. Box: ٤۷٤۱٦۱۳٥۳٤, Mazandaran-Iran

This study was conducted to design and prepare a diagnostic radiopharmaceutical called ^{99m}Tc-MAX-HEDP with the aim of diagnosing bone-related diseases such as osteoporosis and metastases caused by various types of cancer. The reaction efficiency of preparing the initial active ingredient (MAX-HEDP) was determined to be about ۸۹٪ and after labeling with ^{99m}Tc radioisotope, its labeling and radiochemical purity efficiency was reported to be more than ۹۹٪. Also, the biodistribution and preclinical studies of this new osteogenic compound were investigated and according to the results obtained using the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) absorption dose estimation and simulation method for humans, its bone uptake is higher than other organs and its stability is higher, both in human serum albumin and saline. The results of SPECT imaging also indicated high contrast of images due to the accumulation of the compound in the bones, which was chosen as the most suitable option due to the use of ^{99m}Tc compared to other imaging methods. This study successfully presents a novel radiopharmaceutical approach with significant potential for diagnosing bone-related diseases and emphasizes promising advances in the field of monitoring the treatment process of bone patients.

Key words: Bone imaging, ^{99m}Tc-MAX-HEDP, Biodistribution, MIRD, Dosimetry

۱-مقدمه:

تشخیص زود هنگام بیماری‌های استخوان، امکان درمان سریع آن‌ها را فراهم می‌کند، که می‌تواند به طور قابل توجهی نتایج را بهبود بخشیده و پیشرفت بیماری را کاهش دهد. مکانیسم‌های بیماری‌های استخوانی نامشخص است، بنابراین نیاز فوری به کشف پاتوژن آن‌ها برای یافتن گزینه‌های درمانی جدید وجود دارد[۱]. از طرفی، بسیاری از بیماری‌های استخوانی، در صورت عدم درمان، می توانند منجر به عوارض جدی مانند شکستگی، تغییر شکل و از دست دادن تحرک شوند. از این رو، تشخیص و درمان به موقع می‌تواند به حفظ سلامت استخوان، کاهش درد و بهبود کیفیت کلی زندگی افراد مبتلا به بیماری‌های استخوانی کمک کند[۲].

تا کنون روش‌های بسیاری برای تشخیص بیماری‌های استخوان مورد استفاده قرار گرفته است، که بهترین آن‌ها ترکیباتی هستند که به طور هدفمند در استخوان تجمع می‌یابند. از این رو استفاده از داروهای مبتنی بر بیس‌فسفونات‌ها (BP) در ترکیب با رادیوایزوتوپ‌ها، به دلیل استخوان‌خواهی بالای آن‌ها، مورد توجه قرار گرفت[۳]. استفاده از رادیوداروهای استخوان‌خواه روشی موثر برای ردیابی و کمک به طراحی درمان مداخلات مرتبط با استخوان است و مزایایی مانند تکرارپذیری و ترکیب با سایر درمان‌ها را ارائه می‌دهد[۴-۶].

تعدادی روش های تصویربرداری وجود دارد که همه مزایا و معایبی دارند. تصویربرداری با وضوح بالا، با استفاده از CT و MRI، برای اندازه‌گیری ریزساختار استخوان ترابکولار و مغز استخوان معرفی شده است. اگرچه این روش‌ها بینش‌های دقیقی را در مورد اثرات بیماری و درمان‌ها بر استخوان ارائه می‌دهند، اما از نظر فنی چالش برانگیز هستند و به طور گسترده در دسترس نیستند. لذا روش تصویربرداری SPECT با استفاده از رادیوداروی ^{99m}Tc-MAX-HEDP جایگزین مناسبی جهت تشخیص و بررسی بیماری‌های مربوط به استخوان معرفی می شود.

در مطالعات پیشین روش‌های تشخیص بیماری‌های استخوان، نشاندارسازی بیس‌فسفونات‌ها با تکنسیوم بسیار مورد بررسی قرار گرفته است. در ترکیب MAX-HEDP با تکنسیوم، وجود شلاتور MAX بر استخوان‌خواهی ترکیب افزوده و نسبت به پژوهش-های قبلی راندمان بیشتری در رابطه با جذب استخوان و دریافت تصاویر واضح‌تر داشته است.

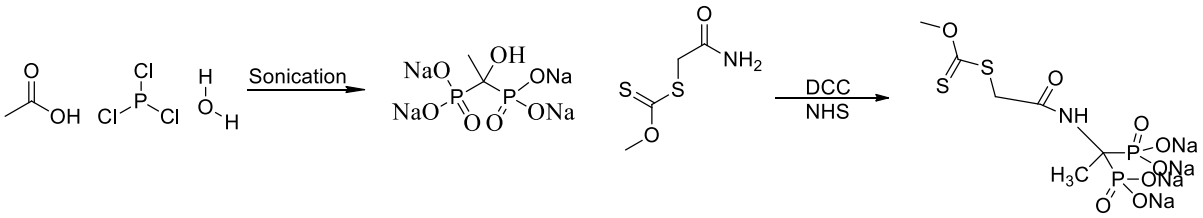
با توجه به علاقه‌مندی به تهیه ترکیبات رادیودارویی مورد استفاده در پزشکی هسته‌ای به جهت تشخیص و درمان[۷-۱۲] هدف از این تحقیق تهیه، بررسی توزیع زیستی و مطالعه پیش بالینی و در نهایت تخمین دوز جذبی ترکیب ^{99m}Tc-MAX-HEDP به عنوان یک عامل جدید استخوان‌یابی برای تشخیص بیماری‌های مختلف مرتبط با استخوان از جمله متاستازهای استخوانی ناشی از سرطان، پوکی استخوان، شکستگی‌های پاتولوژیک و سایر اختلالات استخوانی در انسان است.

۲-روش کار

کلیه مواد شیمیایی مورد استفاده در این مطالعه از شرکت مرک آلمان خریداری و بدون هیچ‌گونه خالص‌سازی مورد استفاده قرار گرفتند. جهت شناسایی ماده تهیه شده، روش‌های طیف‌سنجی مادون قرمز (VECTOR22 FT-IR Spectrometer) و رزونانس مغناطیسی هسته (Bruker-DRX-300 MHz) مورد استفاده قرار گرفتند. همچنین دستگاه خوانش strips مدل (miniGita star) جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی ترکیب نشاندارشده مورد استفاده قرار گرفت. برای محاسبه و تخمین دز جذبی در انسان از روش MIRD استفاده شد.

۲-۱-سنتز MAX-HEDP

سنتز HEDP با استفاده از روش جدید و کارآمد انجام شد. به این صورت که تری کلرید فسفر به تدریج به استیک اسید اضافه شده و واکنش با روش اولتراسونیک کامل شد. پس از آن pH واکنش به ۱/۸ تنظیم شده و در نهایت با اتیل استات کریستال گیری مجدد انجام گرفت. برای فرایند سنتز شلاتور MAX، زانتات و کلرواستامید مورد استفاده قرار گرفتند[۱۲]. در نهایت ماده HEDP با شلاتور MAX به وسیله‌ی DCC/NHS ترکیب شد تا برای نشاندارسازی با ^{99m}Tc آماده شود (شکل ۱).

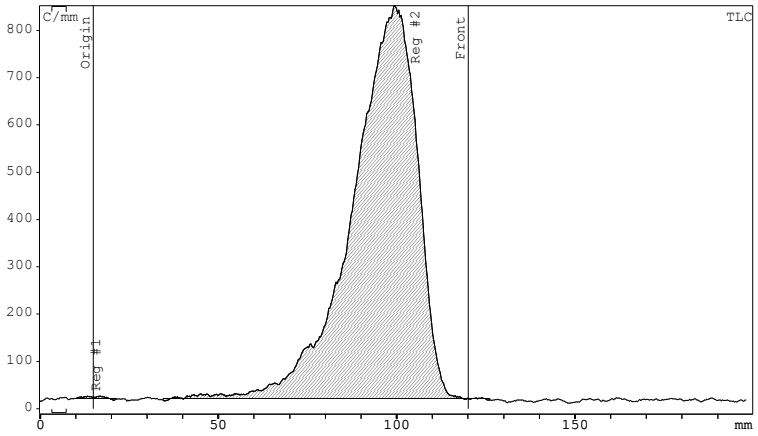


شکل ۱: روش سنتز MAX-HEDP

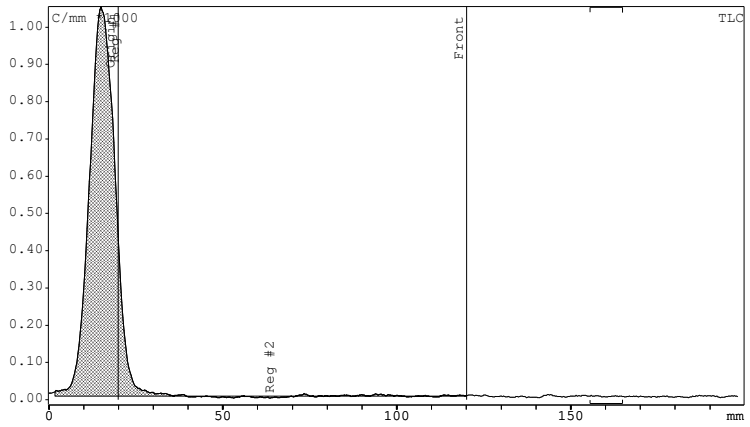
۲-۲-نشاندارسازی MAX-HEDP با ^{99m}Tc

با هدف نشاندارسازی MAX-HEDP، ماده در آب حل شد و $SnCl_2$ و اسید آسکوربیک برای افزایش پایداری، پیشگیری از واکنش‌های جانبی ناخواسته در طول فرایند واکنش و افزایش بازدهی نشاندارسازی گنجانده شدند. پس از آن، برای تنظیم pH محلول به ۷ از بافر فسفات استفاده شد. سپس تکنسیوم-۹۹m پرتکنتات اضافه شد و مخلوط واکنش حاصل به مدت یک ساعت انکوبه شد. پس از آن، مخلوط تهیه شده از طریق یک فیلتر ۰.۲۲ میکرومتری عبور داده شد.

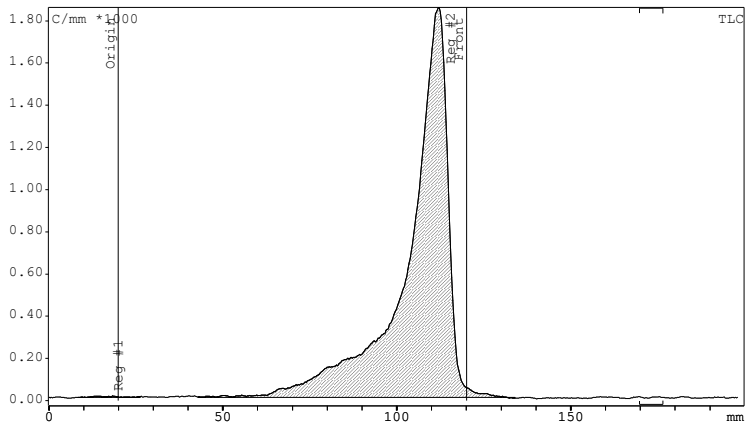
برای ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی و همچنین بازده نشاندارسازی رادیویی، از کروماتوگرافی کاغذی با کاغذ واتمن استفاده شد. به جهت این تجزیه و تحلیل از یک فاز متحرک متشکل از نرمال سالین ۰.۹٪ (شکل ۲)، یک مخلوط متانول: استون ۵۰:۵۰ (شکل ۳) و ۱۵٪ H_3PO_4(شکل ۴) استفاده شد. نتایج به‌دست‌آمده خلوص رادیوشیمیایی و راندمان بیش از ۹۹ درصد را نشان داد.



شکل (۲) کروماتوگرام ^{99m}Tc-MAX-HEDP در فاز متحرک نرمال سالین ۰.۹٪



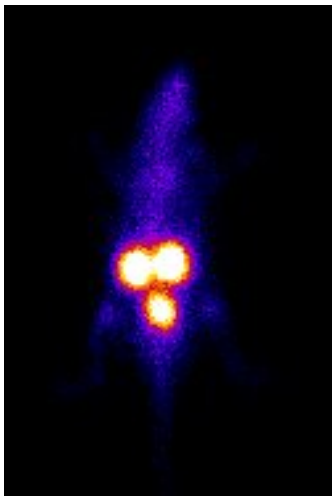
شکل (۳) کروماتوگرام ^{99m}Tc-MAX-HEDP در فاز متحرک متانول: استون ۵۰:۵۰



شکل (۴) کروماتوگرام ^{99m}Tc-MAX-HEDP در فاز متحرک ۱۵٪ H_3PO_4

۲-۳-توزیع زیستی و مطالعات پیش بالینی ^{99m}Tc-MAX-HEDP در موش‌های سالم نر balb/c

برای بررسی توزیع زیستی، مقدار ۱۰۰ میکرولیتر از ترکیب ^{99m}Tc-MAX-HEDP حاوی ۱۵۰ میکروکوری اکتیویته، به صورت وریدی به موش سالم نر balb/c تزریق شد. تصاویر استاتیک با استفاده از دوربین گاما کمرا زیمنس پس از تزریق از موش‌ها گرفته شد شکل(۵).

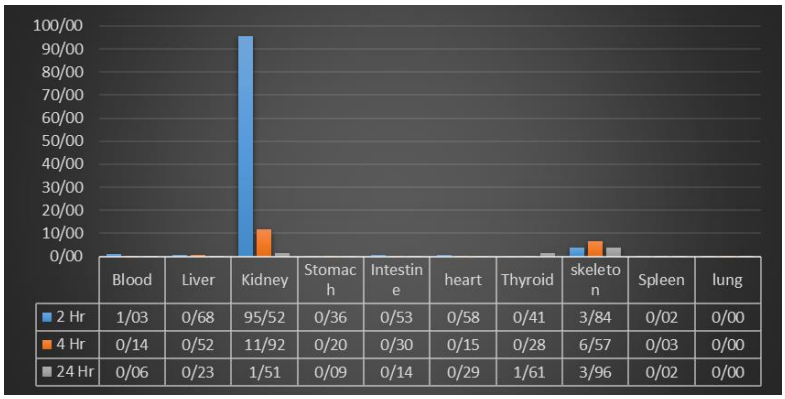


شکل (۵) نتیجه حاصل از تصویربرداری با دوربین گاما پس از گذشت دو ساعت

پس بعد از گذشت دو، چهار و بیست و چهار ساعت، اندام‌های موش تشریح و وزن شدند. سپس اکتیویته هر یک از ارگان ها توسط دستگاه گاماکانتر یدور سدیم مدل چاهکی اندازه‌گیری شد. در نهایت، با توجه به جدول ۱، نتایج بر اساس درصد دز تزریقی در هر گرم اندام (%ID/g) تعریف شد .

جدول ۱: بررسی توزیع زیستی ^{99m}Tc-MAX-HEDP ±SD ID%/g

دز تزریقی در هر گرم اندام %ID/g			
	۲ ساعت	۴ ساعت	۲۴ ساعت
خون	۱/۰۳	۰/۱۴	۰/۰۶
کبد	۰/۶۸	۰/۵۲	۰/۲۳
کلیه	۹۵/۵۲	۱۱/۹۲	۱/۵۱
معده	۰/۳۶	۰/۲۰	۰/۰۹
روده	۰/۵۳	۰/۳۰	۰/۱۴
قلب	۰/۵۸	۰/۱۵	۰/۲۹
تیروئید	۰/۴۱	۰/۲۸	۱/۶۱
استخوان	***۳/۸۴***	***۶/۵۷***	***۳/۹۶***
طحال	۰/۰۲	۰/۰۳	۰/۰۲
ریه	۰/۰۰	۰/۰۰	۰/۰۰



شکل (۶) بررسی توزیع زیستی رادیوداروی ^{99m}Tc-MAX-HEDP در ارگان‌های بدن موش سالم balb/c

۲-۴-تخمین دز جذبی در انسان با روش MIRD

محاسبه دز جذب شده بر اساس داده‌های توزیع زیستی حیوانی انجام شد. با توجه به نتایج بدست آمده در شکل (۶) مقادیر دز جذبی در ۲، ۴ و ۲۴ ساعت نشان‌دهنده این است که بیشترین میزان جذب رادیودارو در استخوان پس از گذشت ۴، با پایداری بالاتری نسبت به دیگر ارگان‌ها بوده و جذب بالای کلیه به دلیل دفع سریع رادیودارو از طریق کلیوی در مدت زمان ۲ ساعت است. به منظور یافتن ارتباط بین توزیع بیولوژیکی در حیوانات و چگونگی آن در انسان، از روش برون‌یابی جرم نسبی اندام برای تعیین کمیت توزیع بافت استفاده شد. تخمین داده‌ها از مقیاس حیوانی به انسان بر اساس اکتیویته تزریق شده در گرم و وزن کل بدن طبق معادله (۱) انجام شد:

$$\tilde{A}_{humanorgan} = \tilde{A}_{animalorgan} \frac{\frac{organmass\ human}{bodymasshuman}}{\frac{organmassanimal}{bodymassanimal}} \quad (۱)$$

از محاسبه سطح زیر نمودار درصد تزریق شده بر حسب زمان، اکتیویته تجمعی در هر ارگان به دست می آید.

۳-نتایج

بازده واکنش تهیه ماده (MAX-HEDP) تقریبا ۸۹٪ تعیین گردید و پس از نشاندارسازی با ^{99m}Tc، بازده خلوص نشاندارسازی آن بیش از ۹۹٪ گزارش شد. ارزیابی میزان دز جذبی ترکیب نشاندار ^{99m}Tc-MAX-HEDP تزریق شده در ارگان‌های بدن انسان با تخمین از داده‌های موش سالم balb/c به روش MIRD در شکل (۷) آورده شده است. همانگونه که مشهود است حداکثر میزان دز جذبی دریافتی مربوط به استخوان می‌باشد.

تخمین دزیمتری		
Organ	**Abs Dose [mGy / MBq]**	**Uncertainty (SD)Θ [mGy / MBq]**
کبد	**۵.۷۲E-۰۳**	**۵.۷۹E-۰۴**
کلیه	**۳.۶۶E-۰۳**	**۲.۸۸E-۰۴**
معده	**۷.۲۸E-۰۳**	**۹.۹۰E-۰۴**
قلب	**۲.۱۲E-۰۲**	**۳.۸۲E-۰۳**
استخوان	**۸.۹۶E-۰۳**	**۷.۹۸E-۰۴**
طحال	**۵.۷۵E-۰۳**	**۶.۵۶E-۰۴**
روده	**۲.۹۴E-۰۳**	**۲.۴۱E-۰۴**
ریه	**۷.۰۹E-۰۳**	**۱.۰۱E-۰۳**
مغز	**۲.۰۵E-۰۳**	**۲.۷۶E-۰۴**
تیروئید	**۳.۰۳E-۰۳**	**۳.۴۳E-۰۴**

شکل (۷) تخمین میزان دز جذبی در ارگان‌های بدن انسان با استفاده از داده‌های موش سالم balb/c به روش MIRD

۴-بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه ترکیب نشاندارسازی شده ^{99m}Tc-MAX-HEDP به عنوان یک رادیوداروی جدید تشخیصی، نسبت به ترکیبات تشخیصی و استخوان‌خواه قبلی، با وجود شلاتور نوین MAX، با استخوان‌خواهی بیشتر و قابلیت استفاده به عنوان یک ردیاب در تشخیص بیماری‌ها و انواع عارضه‌های استخوانی، با راندمان ۸۹٪ سنتزو با خلوص رادیوشیمیایی ۹۹٪ تهیه و معرفی شد. تخمین دز جذبی در ارگان‌های بدن انسان به روش MIRD و با استناد به توزیع زیستی حیوانی و مطالعات پیش بالینی در این پژوهش، نشان دهنده تجمع بیشتر رادیودارو در استخوان با مقدار **۸.۹۶E-۰۳[mGy / MBq]** در مقایسه با دیگر

مطالعات[۱۳, ۱۴] است زیرا مطالعات پیشین نشان می‌دهد که بهبود نسبت استخوان به بافت نرم گروه تحت درمان، تابعی از افزایش جذب اسکلتی نیست، بلکه تابعی از کاهش احتباس در سیستم عروقی است[۱۴]. این ترکیب نوین با بهینه سازی روش تهیه و با راندمان بالا در سنتز و نشاندارسازی، یک رادیوداروی امیدبخش و موثر بیان می‌شود که به واسطه تجمع مناسب در استخوان و پاکسازی سریع از بدن از راه دفع کلیوی، دارای پتانسیل بالایی در زمینه تشخیص و نظارت بر روند درمان بیماران استخوانی است. در پیشبرد پژوهش‌های آتی، هدف بر این است که ترکیب نوین ^{99m}Tc-MAX-HEDP در فازهای پیش بالینی در حیوانات با اندام‌های بزرگتر به جهت شبیه‌سازی بیشتر در مقایسه با انسان و در نهایت در فاز بالینی، مورد ارزیابی و مطالعه قرار گیرد.

۵-مراجع

۱. Gao, S., et al., *New technologies for bone diseases*, in *Bone Cell Biomechanics, Mechanobiology and Bone Diseases*. ۲۰۲٤, Elsevier. p. ۳٥٥-۳۷٦.
۲. Naik, A., A.A. Kale, and J.M. Rajwade, *Sensing the future: A review on emerging technologies for assessing and monitoring bone health.* Biomaterials Advances, ۲۰۲٤: p. ۲۱٤۰۰۸.
۳. Russell, R.G.G., *Bisphosphonates: the first 40 years.* Bone, ۲۰۱۱. ٤۹(۱): p. ۲-۱۹.
٤. Fogelman, I., J. McKillop, and D. Citrin, *A clinical comparison of 99mTc-hydroxyethylidene diphosphonate (HEDP) and 99mTc-pyrophosphate in the detection of bone metastases.* Clinical Nuclear Medicine, ۱۹۷۷. ۲(۱۰): p. ۳٦٤-۳٦۷.
٥. Lavelle, K.J., et al., *Renal hyperconcentration of 99mTc-HEDP in experimental acute tubular necrosis.* Radiology, ۱۹۷۹. ۱۳۱(۲): p. ٤۹۱-٤۹٥.
٦. Ogawa, K., et al., *Development of a novel 99mTc-chelate–conjugated bisphosphonate with high affinity for bone as a bone scintigraphic agent.* Journal of Nuclear Medicine, ۲۰۰٦. ٤۷(۱۲): p. ۲۰٤۲-۲۰٤۷.
۷. Sattarzadeh, E., et al., *68 Ga-radiolabeled magnetic nanoparticles for PET–MRI imaging.* Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry, ۲۰۱۸. ۳۱۷: p. ۱۳۳۳-۱۳۳۹.
۸. Khameneh, E.S., et al., *Preparation of dual-modality yttrium-90 radiolabeled nanoparticles for therapeutic investigation.* Radiochimica Acta, ۲۰۱۸. ۱۰٦(۱۱): p. ۸۹۷-۹۰۷.
۹. Tayeri, H., et al., *Optimized production, quality control and biological assessment of 68-Ga-bleomycin as a possible PET imaging agent.* Int J Radiat Res, ۲۰۲۰. ۱۸(۲): p. ۲۳٥-۲٤۱.
۱۰. Kakaei, S., H. Sid Kalal, and H. Hoveidi, *Ultrasound assisted one-pot synthesis of dihydropyrimidinones using holmium chloride as catalyst.* Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran, ۲۰۱٥. ۲٦(۲): p. ۱۱۷-۱۲۳.
۱۱. Kakaei, S. and E.S. Khameneh, *An efficient and simple ultrasound-assisted approach to synthesis of Baclofen.* Main Group Chemistry, ۲۰۱۸. ۱۷(۲): p. ۱٦۱-۱٦٤.
۱۲. Arab Halvaei Bagheri, Z., et al., *Estimation of the absorbed dose of 99mTc-MAX in human based on the biological distribution of balb/c mice by MIRD method.* Iranian Journal of Radiation Safety and Measurement, ۲۰۲۲. ۱۱(۱): p. ۱-۱۰.
۱۳. Adams, J.E., *Advances in bone imaging for osteoporosis.* Nature Reviews Endocrinology, ۲۰۱۳. ۹(۱): p. ۲۸-٤۲.

١٤. Bugaj, J.E., et al., *The Effect of DM SO Treatment on the Performance of [99mTc] HEDP*. International Journal of Nuclear Medicine and Biology, ١٩٨٤. ١١(٢): p. ١٠٩-١١١.

طراحی، سنتز و ارزیابی پیش‌بالینی رادیوداروی پپتیدی جدید برای هدف‌گیری پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست در درمان تومورهای سرطانی (کد مقاله : ۱۱۵۵)

رضائیان پور، ملیحه[۱،۲*] – مسیب نیا، مونا[۲*] – گراوند، افشار[۱] – نامی، رضا[۱] – مزیدی، سید محمد[۱] – قپانوری[۱]، مسعود- دهقانی، مهدی[۱]

۱. شرکت پارس ایزتوپ

۲. دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده داروسازی، گروه شیمی داروی و داروسازی هسته ای

چکیده:

پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست[۱] به دلیل بیان بالا در میکرو محیط تومور و عدم بیان قابل توجه در بافت‌های سالم، به هدفی برجسته در درمان سرطان تبدیل شده است. این مطالعه با هدف طراحی و سنتز یک پپتید حلقوی جدید با افینیتی بالاتر نسبت به FAP ، بهبود شاخص درمانی و کاهش اثرات جانبی انجام شد. از نرم‌افزار طراحی مولکولی AutoDock برای شبیه‌سازی اتصال پپتید به FAP استفاده شد و پپتید طراحی شده بر اساس استراتژی Fmoc-Boc در فاز جامد سنتز گردید. خلوص پپتید نهایی با کروماتوگرافی مایع با کارایی مایع بالا[۲] شد. نشاندارسازی رادیویی با رادیوایزوتوپ لوتشیوم-۱۷۷ انجام گرفت. ویژگی‌های اتصال، جذب و توزیع زیستی این رادیودارو در مدل‌های حیوانی بررسی شد. بر اساس نتایج داکینگ، فارماکوفور پپتید در فاصله ۳.۹۱ آنگسترومی از Ser۶۲۴ به خوبی در جایگاه فعال آنزیم FAP قرار گرفت. خلوص پپتید نهایی با استفاده از HPLC بیش از ۹۹٪ تعیین شد و نشاندارسازی رادیویی با بازده بالای ۹۸٪ انجام گرفت. نتایج حیوانی نشان داد که پپتید جذب بالایی در تومور دارد و حدود ۲۵٪ از دوز تزریقی در بافت توموری تجمع یافت. در مقایسه با رادیوداروهای موجود، این ترکیب جدید شاخص درمانی بالاتری داشت و جذب در بافت‌های کلیوی و کبدی به‌طور قابل توجهی کمتر بود. هدف‌گیری FAP با این رادیوداروی جدید می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتر برای سرطان‌های مقاوم به درمان کمک کند و به گزینه‌ای امیدوارکننده برای کاربردهای بالینی تبدیل شود.

۱- مقدمه:

پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست نوعی آنزیم سرین پروتئازی غشایی است که به‌طور خاص در فیبروبلاست‌های فعال‌شده، به‌ویژه در میکرو محیط تومور، بیان می‌شود. این پروتئین در بافت‌های سالم تقریباً غیرفعال است اما در بافت‌های آسیب‌دیده یا سرطانی به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد. فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان[۳] که نقش کلیدی در شکل‌گیری استرومای تومور دارند، مقادیر زیادی از گیرنده FAP را بیان می‌کنند. این پروتئین با فرایندهای پیچیده‌ای مانند بازسازی ماتریکس خارج سلولی[۴]، مهاجرت سلول‌های سرطانی و تنظیم تهاجم و متاستاز ارتباط مستقیم دارد [۱،۲]. به دلیل بیان بالای FAP در تومورها و فقدان آن در بافت‌های سالم، این پروتئین به یکی از اهداف جذاب برای طراحی ابزارهای تشخیصی و درمانی تبدیل شده است. از جمله دستاوردهای اخیر در این حوزه، توسعه رادیوداروهایی مانند FAP-۴۶ است که توانسته‌اند با اتصال انتخابی به FAP ، جذب بالایی در تومورهای FAP مثبت نشان دهند. رادیوداروی FAP-۴۶ ، بر پایه طراحی یک پپتید کوچک ساخته شده و به دلیل فارماکوکینتیک مناسب و پاک‌سازی سریع از بافت‌های غیرهدف، به‌عنوان یک گزینه موفق در تشخیص مطرح شده است [۳].

با وجود موفقیت‌های FAP-٤٦ و سایر رادیوداروهای مشابه، چالش‌هایی همچون مدت ماندگاری کوتاه در تومور، نیاز به دوزهای بالا و محدودیت در برخی از انواع تومورها همچنان وجود دارد. این چالش‌ها نشان‌دهنده شکاف‌های علمی موجود در این زمینه است که شامل نیاز به بهبود ماندگاری رادیودارو در تومور، کاهش توزیع غیراختصاصی در بافت‌های غیرهدف، و بهبود ویژگی‌های فارماکولوژیکی داروهای هدفمند می‌باشد. با توجه به این شکاف‌ها، طراحی ترکیبات جدید با افینیتی بالاتر به FAP و ویژگی‌های فارماکوکینتیکی بهینه‌تر همچنان یکی از اولویت‌های اصلی در پزشکی هسته‌ای و درمان هدفمند سرطان است [۴]. این تحقیق سعی دارد تا با طراحی و سنتز یک پپتید جدید با قدرت اتصال بالاتر به FAP و بهبود ویژگی‌های فارماکوکینتیکی، محدودیت‌های موجود در رادیوداروی FAP-٤٦ و سایر رادیوداروهای مشابه را برطرف کند. نوآوری اصلی این مطالعه، بهبود ماندگاری رادیودارو در تومورها و کاهش پراکندگی آن در بافت‌های سالم است. هدف این تحقیق توسعه یک رادیوداروی جدید است که می‌تواند کارایی درمان‌های هدفمند سرطان را افزایش دهد و به‌ویژه در سرطان‌های FAP مثبت، اثر درمانی مؤثرتری را نشان دهد.

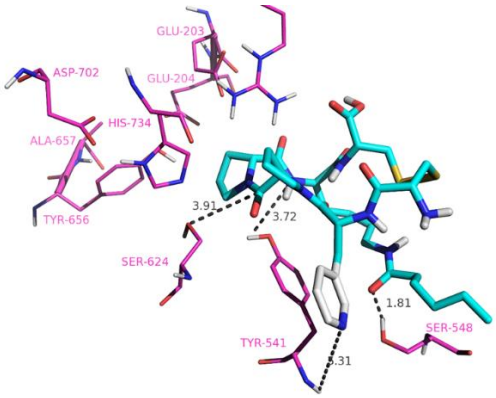
۲- روش کار:

برای طراحی پپتید بر علیه FAP ، ابتدا داده‌های ساختاری و بیولوژیکی موجود از اتصال پپتیدها به پروتئین FAP مورد بررسی قرار گرفت. از نرم‌افزارهای طراحی مولکولی مانند AutoDock و MOE برای شبیه‌سازی اتصال پپتید به FAP استفاده شد. سپس، بر اساس این شبیه‌سازی‌ها، پپتیدی حلقوی با تمایل به اتصال بالا به گیرنده طراحی گردید. سپس، پپتید در فاز جامد و بر اساس استراتژی Fmoc-Boc سنتز شد. شلاتور DOTA به عنوان واحد شلاته کننده رادیوایزوتوپ به توالی پپتیدی کونژوگه شد. پپتید سنتز شده با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا[۴] ارزیابی و خالص‌سازی شد. نهایتا، ساختار پپتید سنتز شده با استفاده از طیف‌سنجی جرمی[۵] تأیید گردید. پپتید سنتز شده با رادیوایزوتوپ لوتشیوم -۱۷۷ نشان‌دار شد. فرآیند نشان‌دار سازی در دمای ۹۵ درجه و به مدت ۵۰ دقیقه با استفاده از محلول $^{177}LuCl_3$ انجام گرفت و میزان خلوص رادیوشیمیایی و بازده نشاندارسازی توسط Radio-HPLC و کروماتوگرافی لایه نازک (Radio-TLC) مورد بررسی قرار گرفت. پایداری رادیوداروی در حضور بافرهای مختلف شامل نرمال سالین(0.9٪NaCl) و PBS و همچنین در مجاورت سرم انسانی بررسی شد. به‌منظور ارزیابی پایداری، مقادیر بسیار کمی از رادیودارو در مجاورت این محیط ها انکوبه شدند و میزان اکتیویته رهایش یافته از ساختار رادیودارو با دستگاه Gamma Counter در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری شد. مطالعات توزیع زیستی بر روی موش‌های بالبسی سالم و مبتلا به تومور انجام شد. به منظور تهیه مدل حیوانی، مقدار $۶*۱۰^۶$ سلول توموری از رده ٤T۱ به صورت زیرپوستی در ناحیه دست سمت چپ موش‌ها تزریق شد و پس از گذشت دو هفته و رسیدن سایز تومورها به مقدار مطلوب، مقدار ۱۵۰ میکروکوری در ۱۰۰ میکرولیترراديودارو از طریق ورید دمی (IV) به موش‌ها تزریق شد. مطالعات توزیع زیستی و تصویربرداری با استفاده از دستگاه گاما کمرا (Siemens) مجهز به کولیماتور موازی با حساسیت بالا انجام شد. تصویربرداری از کل اندام با ماتریس ۲۵۶ × ۲۵۶ و جمع‌آوری ۲۵،۰۰۰ شمارش در مدت‌زمان یکپارچه‌سازی ۸۰ ثانیه، جهت ارزیابی میزان جذب رادیودارو در تومور در موش مبتلا به تومور انجام شد.

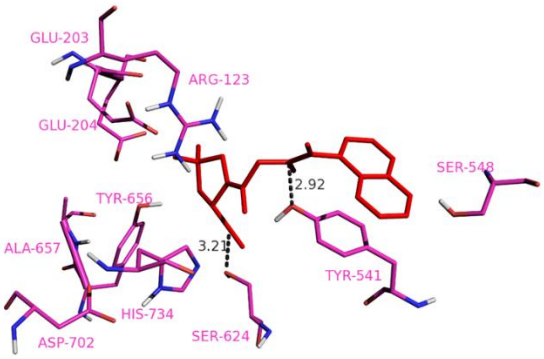
۳- نتایج:

بر اساس نتایج داکینگ، فارماکوفور پپتید به خوبی در جایگاه فعال آنزیم جایگیری شده و در فاصله ۳.۹۱ آنگسترومی از Ser٦٢٤ به عنوان اسیدآمینه کلیدی در جایگاه فعال آنزیم FAP قرار گرفت. همچنین، superimposition بهترین mode

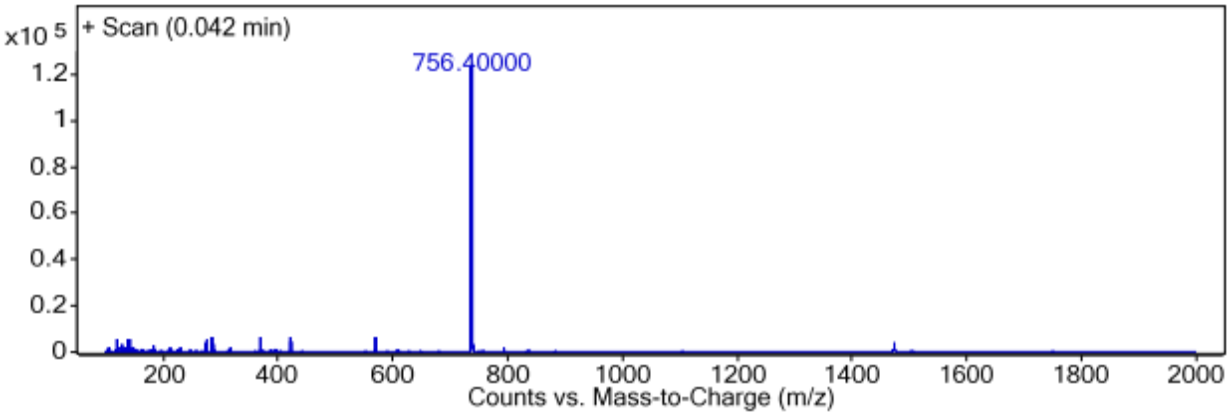
از پپتید داک شده گویای تشابه از نظر نحوه pose با ترکیب UAMC۱۱۱۰ بود (RMS= ۰،۰٤۷). از نظر انرژی اتصال، فارماکوفور پپتید انرژی اتصال (Kcal/mol ۹.۱-) بالاتری در مقایسه با ترکیب الگو (Kcal/mol ۸.۶-) نیز نشان داد. بر اساس طیف‌سنجی جرمی، پیک با جرم ۷۵۶/۴ مربوط به ۲ /[$M+H^+$] بوده و هیچ‌گونه ناخالصی قابل توجهی در محصول سنتز شده مشاهده نشد. طیف‌سنجی جرمی مشخص کرد که پپتید بعد از خالص سازی دارای خلوص بالای ۹۹ درصد بود. فرآیند نشان‌دار سازی پپتید با لوتشیوم ۱۷۷ با موفقیت انجام شد و با خلوص رادیوشیمیایی رادیودارو بیش از ۹۸٪ تهیه گردید. بهینه ترین شرایط نشاندارسازی در حضور ۵ میکروگرم از پپتید، ۵۰ ماکرولیتر از بافر استات در مجاورت ۱۰ میلی کوری از لوتشیوم کلراید و دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه به دست آمد. نتایج آنالیز Radio-HPLC نشان داد که رادیوایزوتوپ به خوبی توسط واحد شلاته کننده DOTA در ساختمان پپتید کوئوردینه شده است. درصد خلوص رادیوشیمیایی رادیوپپتید تهیه شده در مجاورت PBS ، نرمال سالین و سرم انسانی در بازه زمانی ۱۲ روز به منظور تخمین درصد رهایش رادیوایزوتوپ لوتشیوم-۱۷۷ از کمپلکس با DOTA صورت گرفت که بر اساس آن، در سالین، رادیودارو تا ۱۲ روز پایدار باقی ماند و کاهش معناداری در درصد خلوص رادیوشیمیایی ترکیب مذکور مشاهده نشد. در مجاورت سرم انسانی نیز، پایداری رادیودارو برای ۱۲ روز تایید شد به طوریکه در این مدت فقط حدود ۴٪ از اکتیویته رهایش داشت، که نشان‌دهنده پایداری قابل قبول رادیودارو در شرایط درون تنی می باشد . مطالعات زیستی در مدل حیوانی مبتلا به تومور ۴T۱، نشان‌دهنده جذب بالای رادیودارو در محل تومور بود. بر اساس توزیع زیستی مشاهده شده، رادیوپپتید عموما از طریق سیستم کلیوی دفع گردید، به طوریکه بعد از یک ساعت ، ۸۵ درصد از اکتیویته از خون پاک می شد. نتایج تصویربرداری با دوربین گاما در موش مبتلا نشان داد که رادیودارو یک ساعت پس از تزریق داخل وریدی به‌طور مؤثر در تومور تجمع می‌یابد. این میزان جذب در مقایسه با بافت‌های سالم، به‌ویژه در کبد و کلیه، به‌طور قابل توجهی بالاتر بود. مقایسه جذب رادیوداروی طراحی‌شده با FAP-٤٦ نشان داد که رادیوداروی جدید نسبت به FAP-٤٦ جذب بیشتری در تومورهای FAP مثبت دارد. در ۲۴ ساعت پس از تزریق، میزان تجمع در تومور برای رادیوداروی جدید حدود ۲۵٪ گزارش شد؛ در حالی که برای FAP-٤٦ بعد از ۲۴ ساعت مقدار اکتیویته تجمع یافته در تومور قابل ردیابی و شمارش نبود.



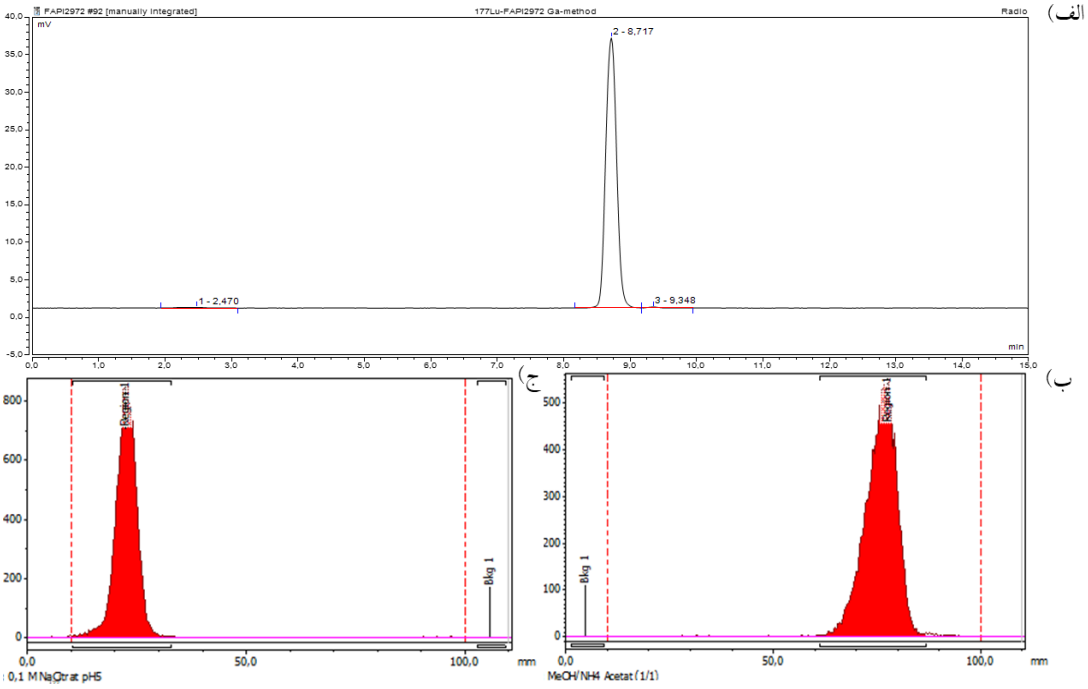
شکل ۱. نحوه برهمکنش و فواصل گروه های عاملی فارماکوفور پپتید طراحی شده با اسیدهای جایگاه فعال آنزیم FAP



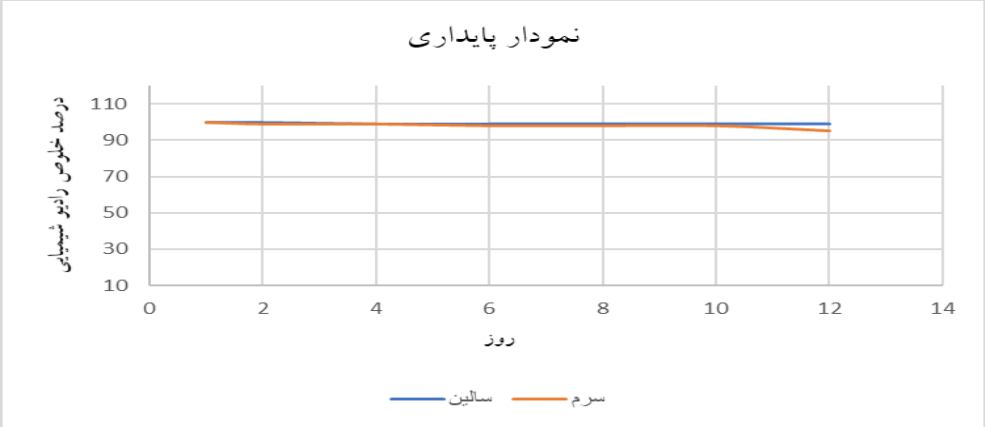
شکل ۲.نحوه برهمکنش و فواصل گروه های عاملی ترکیب الگو (UAMC۱۱۱۰) با اسیدهای جایگاه فعال آنزیم FAP



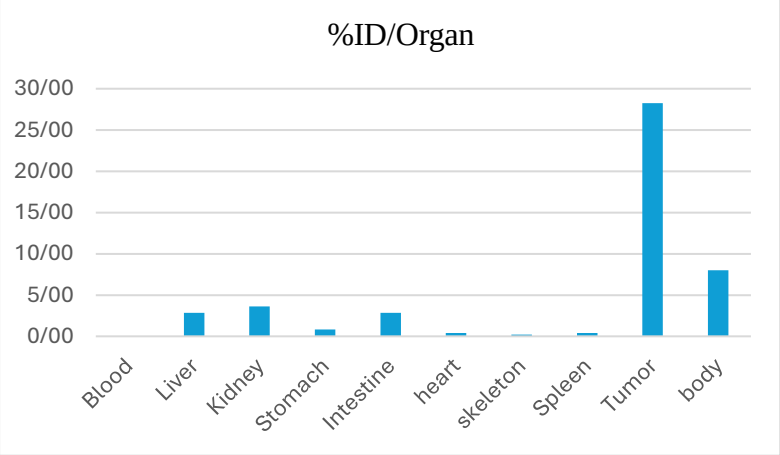
شکل ۳. طیف جرمی پپتید حلقوی سنتز شده، پیک ۷۵۶.۴ مؤید ۲ /[M+H+] می باشد.



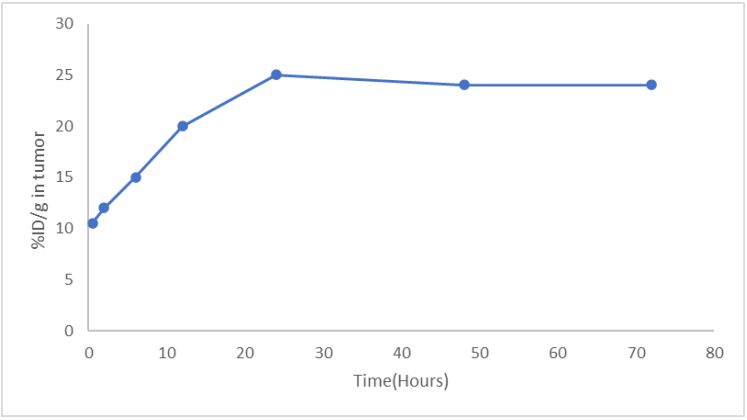
شکل ۴. الف) رادیوکروماتوگرام مایع با کارایی بالا ، رادیوپپتید تهیه شده (Rt=۸٫۷۹) و ناخالصی لوتشیوم-۱۷۷ واکنش نداده (آزاد) در (Rt=۲٫٤)، ب) طیف رادیو کروماتوگرام پپتید حلقوی نشاندار شده با ^{177}lu در حلال آمونیوم استات/متانول ، ج) طیف رادیو کروماتوگرام پپتید حلقوی نشاندار شده با ^{177}lu در حلال سدیم سیترات



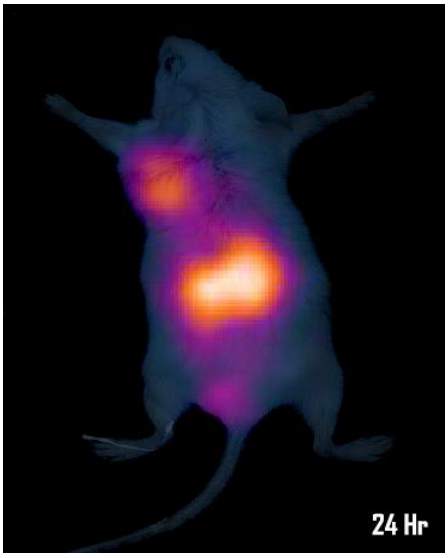
شکل۵. نمودار پایداری رادیوپپتید در مجاورت نرما سالین و سرم انسانی در مدت زمان ۱۲ روز



شکل ۶. نمودار توزیع زیستی رادیو دارو در موش مبتلا به تومور ۴T۱ ۲۴ ساعت بعد از تزریق (محل تومور به طور قابل توجهی جذب رادیوپپتید را نشان می دهد(۲۵٪ID/Organ).



شکل ۷. نمودار روند تغییر جذب رادیودارو در موش مبتلا به تومور ۴T۱ ۷۲ ساعت بعد از تزریق



شکل ۸. تصویرداری با دوربین گاما از موش مبتلا به تومور ۴T۱ در ناحیه زیرجلد دست چپ ۲۴ ساعت بعد از تزریق. (محل تومور و کلیه ها به عنوان ارگان های بحرانی در تصویر به وضوح قابل رؤیت می باشند.)

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

استروما داربستی متشکل از بافت همبند، عروق خونی، عروق لنفاوی و اعصاب است که مسئول غذارسانی و حذف مواد زائد از محل اکثر تومورهاست. بیومارکرهای موجود در فضا استرومال به دلایل زیر برای شناسایی انواع سرطان بسیار مورد توجه اند: ۱) استروما بخش عمده اکثر تومورهای جامد را تشکیل می‌دهد، ۲) بر خلاف سلول‌های توموری، دائماً در حال جهش و تغییر نیست، ۳) مسئول ترشح فاکتورهای رشد برای سلول‌های توموری و رگ‌زایی آنهاست، ۴) مسئول ترشح سایتوکاین‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی است، ۵) از طریق ترشح کلاژن و دیگر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی، نفوذ سلول‌های ایمنی به محل تومور را محدود کرده و کمک به متاستاز تومور به نواحی دورتر می‌کند. سلول‌های CAF بازیگران کلیدی در ایفای نقش استروما هستند که به ندرت در بافت سالم یافت می‌شوند(۵). بیومارکرهای بیان شده در سلول‌های CAF یا به صورت مارکرهای سیتواسکلتال (مانندα-SMA :، FSP-۱، ویمنتین و ...) یا گیرنده‌هایی در سطح سلول‌اند (مانند FAP :و PDGFRα/β) که هر کدام نقش‌های مختلفی را ایفا می‌کنند. از میان آنها، فقط FAP به طور گسترده در بیش از ۹۰٪ تومورها بیان شده و در بافت سالم وجود ندارد. البته FAP در محل ضایعات پاتولوژیک که دارای فیبروبلاست‌های فعال شده باشند مانند: نواحی فیبروتیک، سیروز کبدی، بیماری التهابی روده و آرتریت روماتوئید نیز بیان می‌شوند (۶).

در این تحقیق، یک پپتید جدید طراحی، سنتز و از طریق شلاتور DOTA با لوتشیوم-۱۷۷ نشاندار شد. این رادیوپپتید با هدف شناسایی و درمان نواحی توموری دچار افزایش بیان FAP تهیه گردید. روش پیشنهادی به‌ویژه در مقایسه با رادیوپپتیدهای موجود مانندFAP-٤٦ ، توانایی بالاتری در جذب توموری نشان می‌دهد. این رادیوپپتید با هدف شناسایی و درمان نواحی توموری با افزایش بیان FAP است. برخلاف روش‌های رایج که معمولاً تنها بر روی سلول‌های توموری تمرکز دارند، این روش به شناسایی استروما و نقش آن در تومورها نیز توجه دارد که می‌تواند به‌طور قابل توجهی در بهبود دقت درمان‌های هدفمند و کاهش اثرات جانبی مؤثر باشد.

نتایج آزمایش‌ها نشان داد که رادیوپپتید تهیه‌شده نه تنها از نظر شیمیایی و رادیوشیمیایی در محیط‌های مختلف پایدار است، بلکه دارای عملکرد مطلوبی در هدف‌گیری تومورهای ۴T۱ در مدل حیوانی می‌باشد. به‌ویژه، رادیوپپتید جدید در مقایسه با رادیوداروهای موجود مانند FAP-٤٦ دارای قابلیت جذب توموری بالاتر در تومورهای FAP مثبت بود. نتایج تصویربرداری با استفاده از دوربین گاما نیز نشان داد که رادیوداروی نشان‌دار شده با لوتشیوم-۱۷۷ پس از تزریق به موش‌های ۴T۱، می‌تواند در نواحی توموری جذب بسیار خوبی داشته باشد. میزان تجمع رادیودارو در تومور پس از ۲۴ ساعت حدود ۲۵ درصد از دوز تزریقی بود که نشان‌دهنده هدف‌گیری مؤثر و جذب بالا در تومور است. این میزان جذب نسبت به بافت‌های سالم مانند کبد و ریه‌ها به‌طور قابل توجهی بالاتر بود که نشان‌دهنده توانایی پپتید در انتخاب و تجمع هدفمند در بافت‌های توموری است. همچنین، پایداری رادیودارو در نرمال سالین و پلاسما برای مدت بیش از ۱۲ روز تایید شد که موجب می‌شود این رادیودارو پتانسیل خوبی برای مقاصد درمانی داشته باشد.

برای گسترش این تحقیق و افزایش قابلیت‌های رادیوداروی طراحی‌شده، پیشنهاد می‌شود که آزمایش‌های تجربی گسترده‌تری در مدل‌های حیوانی مختلف و در مقیاس‌های بزرگ‌تر انجام شود تا اثربخشی و ایمنی آن در شرایط مختلف به‌طور کامل ارزیابی گردد. علاوه بر این، مطالعات بالینی بر روی انسان‌های مبتلا به انواع تومورهای FAP مثبت، به‌ویژه در مواردی که استروما در رشد تومور نقش کلیدی ایفا می‌کند، ضروری است. همچنین، بهینه‌سازی روش‌های نشان‌دارسازی و بهبود گزینش‌پذیری پپتید برای هدف‌گیری دقیق‌تر تومورها می‌تواند منجر به ارتقاء نتایج درمانی و کاهش اثرات جانبی در بیماران شود.

مقایسه جذب رادیوداروی طراحی‌شده با FAP-٤٦ نشان داد که پپتید جدید کارایی بهتری در هدف‌گیری و تجمع در تومورهای FAPمثبت دارد. لذا به نظر می‌رسد رادیوداروی مذکور می‌تواند آینده درخشانی در علم داروسازی هسته‌ای به منظور تشخیص و درمان همزمان انواع تومورهای جامد داشته باشد. در آینده، مطالعات بالینی بر روی انسان‌های مبتلا به انواع تومورهای FAP مثبت برای بررسی اثربخشی و ایمنی رادیوداروی طراحی‌شده ضروری است. همچنین، بهینه‌سازی روش‌های نشان‌دارسازی و ارتقاء گزینش‌پذیری پپتید برای تومورها به بهبود بیشتر نتایج درمانی کمک شایانی خواهد کرد.

۵- مراجع:

[۱] Garin-Chesa P, Old LJ, Rettig WJ. Cell surface glycoprotein of reactive stromal fbroblasts as a potential antibody target in human epithelial cancers. Proc Natl Acad Sci USA. ۱۹۹۰;۸۷(۱۸):۷۲۳۵_۹

[۲] Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fbroblasts. Nat Rev. ۲۰۲۰;۲۰(۳):۱۷٤_۸٦

[۳] Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, Cheng JD, Joossens J, Cos P, et al. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of (٤-quinolinoyl)glycyl-۲-cyanopyrrolidine inhibitors of fbroblast activation protein (FAP). J Med Chem. ۲۰۱٤;۵۷(۷):۳۰۵۳_۷٤.

[٤] Loktev A, Lindner T, Burger EM, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, et al. Development of novel FAP-targeted radiotracers with improved tumor retention. J Nucl Med: Ofcial Publ, Soc Nucl Med ۲۰۱۹. ٦۰ (۱۰) ۱٤۲۱-۱٤۲۹.

[۵] Roy J, Hettiarachchi SU, Kaake M, Mukkamala R, Low PS. Design and validation of fibroblast activation protein alpha targeted imaging and therapeutic agents. Theranostics. ۲۰۲۰;۱۰(۱۳):۵۷۷۸–۸۹.

[٦] Imlimthan S, Moon ES, Rathke H, Afshar-Oromieh A, Rösch F, Rominger A, et al. New frontiers in cancer imaging and therapy based on radiolabeled fibroblast activation protein inhibitors: A rational review and current progress. Pharmaceuticals. ۲۰۲۱;۱٤(۱۰).

محاسبه طیف دزسنجی نوترون با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو و به‌کارگیری مدل‌های آبشار درون هسته‌ای (کد مقاله : ۱۱۶۵)

کلوخی، فاطمه- خواجوند، نوراله [۱]– آقامیری، سید محمودرضا[۱] – حیدرلو، نعمت الله[۱،]

[۱]. دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی هسته‌ای، گروه پرتو پزشکی

چکیده:

این پژوهش ضریب شارش-کرمای نوترون‌های ۱۳/۹ مگا الکترون‌ولت را در شمارنده تناسبی معادل بافتی فشار پایین (TEPC) محاسبه کرده و با مقادیر نظری مقایسه می‌کند. چالش‌ها شامل بازسازی طیف‌های میکرو دزسنجی با نتایج MCNP۶،۱ و مقایسه مقادیر دزیمتری با داده‌های مرجع است. استاندارد TEPC مناسب بودن خود را برای اندازه‌گیری کرما و توسعه طیف انرژی خطی نوترون‌ها نشان داده است. اختلافات با نتایج MCNP۶،۱ برای انرژی‌های بالاتر از آستانه جذب تحلیل‌شده و بهبودهایی در مدل‌سازی کرما و طیف انرژی پیشنهاد می‌شود. رویکرد پیشنهادی تطابق بهتری با داده‌های تجربی و استانداردهای ICRU با انحراف کمتر از ۵ درصد نشان می‌دهد.

کلمات کلیدی: ضریب شارش-کرما، آبشارهای درون هسته‌ای، طیف میکرو دزسنجی، شبیه‌سازی مونت‌کارلو

Calculation of neutron dosimetry spectra using Monte Carlo simulation with application of intranuclear cascade models

Koulokhi, Fatemeh[۱] – Khajvand, Noorollah[۱] –Aghamiri, Seyed Mahmoud reza [۱] – Heidarloo, Nematollah [۱،]

[۱]. Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Department of Medical Radiation

Abstract:

This study calculates the fluence-to-kerma conversion coefficient for ۱۳،۹ MeV neutrons in a low-pressure tissue-equivalent proportional counter (TEPC) and compares the results with theoretical values. The challenges include reconstructing micro dosimetric spectra using MCNP۶،۱ results and comparing dosimetric values with reference data. The TEPC standard is shown to be suitable for neutron kerma measurement and the development of linear energy spectra for neutrons. Discrepancies with MCNP۶،۱ results for energies above the absorption threshold are analyzed, and improvements in kerma modeling and energy spectrum development are proposed. The proposed approach demonstrates better alignment with experimental data and ICRU standards, achieving deviations of less than ۵٪.

Key words: Fluence-to-kerma coefficient, Intranuclear cascades, Microdosimetric spectrum, cross, Monte Carlo simulation.

۱- مقدمه:

آشکارساز تناسبی معادل بافت[۹۸] (TEPC) به‌عنوان یک ابزار دقیق برای توسعه طیف‌های میکرو دزسنجی در ذرات باردار و غیر باردار معرفی شده است [۱]. این آشکارسازها برای اندازه‌گیری دز جذب‌شده و ارزیابی دز معادل در زمینه‌های مختلف حفاظت در برابر اشعه کاربرد دارند [۲]. در TEPC های استاندارد که برای دزیمتری نوترون مورداستفاده قرار می‌گیرند، یونیزاسیون در حفره گاز کم‌فشار توسط ذرات باردار سنگین نظیر پروتون‌ها، آلفاها و یون‌های سنگین پس‌زده‌شده انجام می‌شود. این فرایند با جمع‌آوری کل بار، امکان اندازه‌گیری کرمای اولین برخورد را فراهم می‌کند. علاوه بر این، برای هر ذره ثانویه ناشی از یونیزاسیون، شناسایی رویدادهای هر ذره به‌طور جداگانه امکان‌پذیر است. بار ایجادشده در هر رویداد مستقیماً با انرژی واردشده در حجم حساس متناسب است و بنابراین با انرژی خطی نیز رابطه مستقیم دارد. توزیع انرژی خطی می‌تواند ضریب کیفیت متوسط را برای نوترون‌های تک‌انرژی و شبه‌تک‌انرژی محاسبه کند [۳] [۴]؛ این مقادیر سپس امکان ارزیابی معادل دز محیطی را در محدوده انرژی مشخص فراهم می‌کنند. در سال‌های اخیر، مطالعات امکان‌سنجی آشکارسازهای گازی کوچک‌مقیاس، ازجمله TEPC ها، پیشرفت‌های قابل‌توجهی به همراه داشته است [۵] یک مقایسه اخیر بین داده‌های تجربی و شبیه‌سازی GEANT٤ نشان داد که یک میکرو دزسنج مبتنی بر THGEM[۹۹] با ضخامت ۱ میکرومتر معادل بافت، می‌تواند به‌طور قابل‌اعتمادی دز معادل را در میدان‌های نوترونی با بازه‌ی انرژی بین ۲۰ keV تا ۱۴ MeV با انحرافی در حدود ۲۰درصد تعیین می‌کند [۵]. کد مونت‌کارلو MCNP٦,١ [۶] قادر به شبیه‌سازی طیف‌های انرژی خطی برای TEPCها با بررسی جداگانه مشارکت ذرات باردار ثانویه است. بااین‌حال، مقایسه نتایج این شبیه‌سازی با داده‌های تجربی TEPC استاندارد و همچنین نتایج شبیه‌سازی‌های GEANT٤ و FLUKA نشان‌دهنده اختلافات قابل‌توجهی در کرمای نوترون و ضریب کیفیت متوسط است. این اختلافات عمدتاً به کاستی‌هایی در شبیه‌سازی ذرات آلفای ثانویه ناشی از واکنش (n,α) بازمی‌گردد [۷]. در این پژوهش، برای بهبود ارزیابی دزیمتری، یک TEPC استاندارد در کد MCNP٦,١ شبیه‌سازی شده است. هدف اصلی، بهبود دقت نتایج از طریق پیاده‌سازی انواع مختلف مدل‌های آبشار درون هسته‌ای برای انرژی نوترون بالاتر از آستانه جذب و مقایسه نتایج آن‌ها است. در ادامه، رویکرد جدید MCNP٦,١ برای انرژی ۱۳/۹مگا الکترون‌ولت برای یک TEPC استاندارد نوع روسی با دیواره پلاستیکی معادل بافت A١٥٠ (بر اساس آشکارساز مورداستفاده در آزمایش منزل و همکاران [۳]) مورد ارزیابی قرار گرفته است و نتایج شبیه‌سازی با داده‌های تجربی آن‌ها مقایسه می‌شوند.

۲- روش کار:

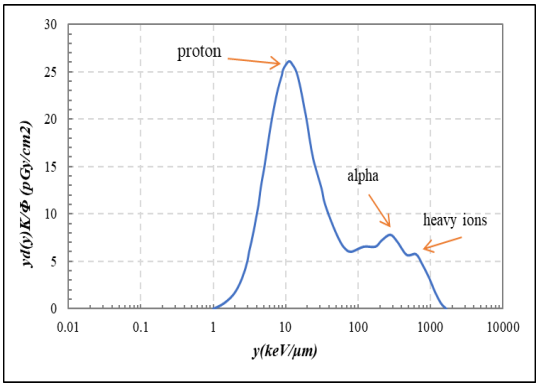
۲-۱- ضریب تبدیل شارش- کرمای اولین برخورد و سیگنال اندازه‌گیری شده

گزارش ICRU ٦٣ [۸] نتایج ضرایب کرما را برای برخی مواد مانند پلاستیک A١٥٠ که معادل بافت بوده، برای انرژی‌های نوترونی از ۵ تا ۶۶ مگا الکترون‌ولت نوترون و اندازه‌گیری شده با روش‌های مختلف، ارائه نموده است. برای ضریب تبدیل کرما -

[۹۸] Microdosimetry

[۹۹] Thick GEM-like

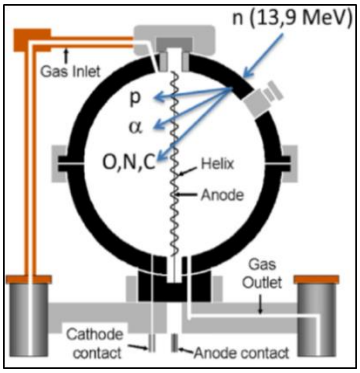
اولین برخورد[۱۰۰] که به‌عنوان ضریب کرما نیز مشخص/شناخته می‌شود، برای نوترون با انرژی ۱۳/۹MeV مقدار $pGy.cm^2$ ۶۴/۴ است که با مقدار نظری ($pGy.cm^2$ ۶۷/۹) به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای مطابق است. منزل و همکاران [۳] ضرایب کرمای نوترونی را با یک TEPC نوع Rossi کم‌فشار (LPPC[۱۰۱]) برای نوترون‌های تک انرژی در محدوده بیش از ۱۳-۱۹/۹MeV اندازه‌گیری کردند که طیف آن برای انرژی ۱۳/۹MeV در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل (۱) طیف میکرو دزسنجی که با شمارشگر *Rossi* اندازه‌گیری شده است [۳]

۲-۲- شبیه‌سازی مونت‌کارلو

برای این مسئله نیز همانند مطالعات انجام‌شده، TEPC استاندارد، یعنی آشکارساز نوع Rossi در نظر گرفته شد. این آشکارساز یک شمارشگر تناسبی کروی با قطر داخلی ۱/۲۷ سانتی‌متر است و پوسته بیرونی آن از پلاستیک معادل بافت A۱۵۰ تشکیل شده که عمدتاً از C (۷۷٪/۵ وزنی)، H (۱۰٪/۱ وزنی)، *O* (۵٪/۲ وزنی)، N (۳٪/۵ وزنی)، باضخامت دیواره ۲/۵۴ میلی‌متر ساخته شده است. باید توجه داشت که دیواره به‌اندازه کافی ضخیم است تا تعادل ذرات باردار را در طول تابش نوترون حفظ کند. حفره داخلی با یک مخلوط گازی معادل بافت مبتنی بر پروپان کم‌فشار (۷/۴ کیلو پاسکال) با چگالی g/cm^2 ۱۰$^{-3}$× ۱/۰۶۴ پر شده است (شکل ۲).



شکل (۲) TEPC نوع Rossi برای اندازه‌گیری طیف میکرو دزسنجی میدان نوترونی [۹].

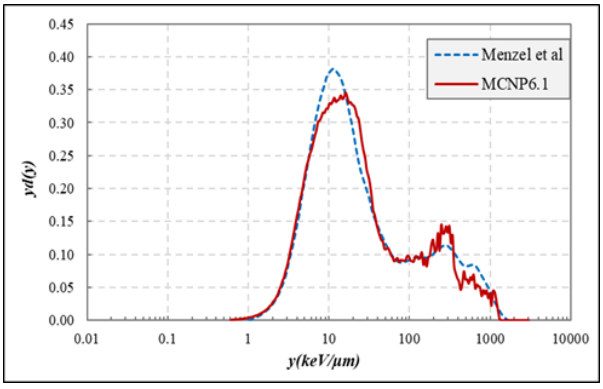
[۱۰۰] Kerma-first collision

[۱۰۱] low-pressure Rossi type TEPC

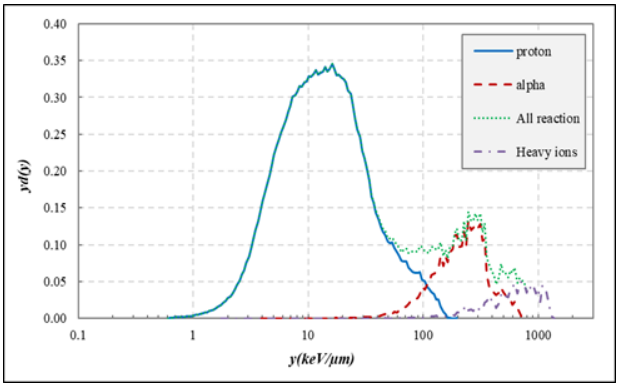
شمارشگر در معرض یک باریکه نوترونی موازی ۱۳/۹MeV با شعاع ۱ سانتی‌متری قرار داده شده است. توزیع انرژی خطی برای هر ذره باردار سنگین ثانویه با استفاده از تالی نوع F٦ برای رهاسازی انرژی همراه با تالی ارتفاع پالس F٨ برای هرگونه ذره باردار سنگین تخمین زده می‌شود. یک کارت ارتفاع پالس غیرهمزمانی، به‌عنوان‌مثال ft٨ phl برای شمارش تک رویداد انرژی منتشرشده در گاز ناشی از واکنش هسته‌ای خاص در دیواره حفره به تالی F٨ نیز اضافه شد. این کار برای تعیین تعداد وقوع واکنش پراکندگی الاستیک (n,n) در هیدروژن تنظیم شده است تا واکنش حاشیه‌ای (n,p) در هسته‌های دیگر را به حساب آورد، زیرا تالی F٦ به دنبال پارامتر h که مخفف پروتون است، فقط برهمکنش‌هایی را ثبت می‌کند که پروتون‌های ثانویه تولید می‌کنند. محاسبه ضریب کرما در دو مرحله انجام شده تا تمام اجزای ذرات باردار ثانویه طیف میکرو دزسنجی ارزیابی شود. مرحله اول به ارزیابی کرمای جزئی مربوط به پروتون‌ها و ذرات آلفا اشاره دارد و دومی به کرمای جزئی مربوط به هسته‌های سنگین: O، C و N اشاره دارد. در این مراحل، انواع مدل‌های آبشار درون هسته‌ای مانند CEM٠٣.٠٣، INCL٤، BERTINI و ISABEL و همچنین ترکیب آن‌ها با مدل‌های فرآیند تبخیر هسته ترکیبی مانند ABLA و DRESNER جایگزین شد. برای ترابرد ذرات آلفا، کتابخانه tendl پیاده‌سازی و استفاده‌شده است. درواقع، هیچ کتابخانه آلفایی در MCNP٦.١ پیاده‌سازی نشده است (یک مدل استفاده می‌شود). برای پیاده‌سازی، یک کتابخانه مانند tendl، تهیه شده توسط آژانس بین‌المللی به کتابخانه کد اضافه شد.

۳- نتایج:

در شکل ۳ طیف میکرو دزسنجی yd(y) به‌عنوان تابعی از انرژی خطی برای نوترون‌های MeV ۹ /۱۳ نشان داده شده است که با محاسبه عددی دومرحله‌ای و با اندازه‌گیری تجربی [۳] به‌دست‌آمده است. نمودار، اجزای مختلف طیف میکرو دزسنجی، پروتون‌ها، ذرات آلفا و یون‌های سنگین را نشان می‌دهد که به لطف ویژگی ارتفاع پالس غیرهمزمانی کد MCNP٦،١ به‌دست‌آمده است. در شکل ۴ نیز طیف میکرو دزسنجی که با شبیه‌سازی عددی برای نوترون‌های ۱۳/۹MeV، با استفاده از مدل‌های آبشار درون هسته‌ای به همراه مدل‌های تبخیر هسته ترکیبی به‌دست‌آمده، ارائه شده است.

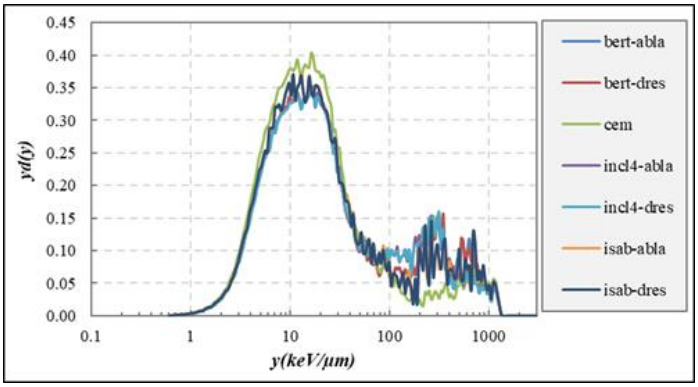


(الف)



(ب)

شکل (۳) (الف) طیف میکرو دزسنجی که با شبیه‌سازی عددی و تجربی، برای نوترون‌های MeV ۱۳/۹، (ب) اجزای طیف شبیه‌سازی‌شده، یعنی پروتون‌ها، یون‌های آلفا و سنگین که در دیواره TEPC درحرکت هستند.



شکل (۴) طیف میکرو دزسنجی که با شبیه‌سازی عددی برای نوترون‌هایMeV ۱۳/۹، با استفاده از مدل‌های آبشار درون هسته‌ای با مدل‌های تبخیر هسته ترکیبی به‌دست‌آمده است

در جدول ۱ نتایج سهم هر ذره از طیف کل ناشی از مدل‌های آبشار درون هسته‌ای با مدل‌های تبخیر هسته ترکیبی ارائه‌شده است. در ادامه نیز ضریب شارش-کرمای اولین برخورد در مقایسه با نتایج تجربی و نظری در جدول ۲ بیان شده است.

جدول (۱) نتایج سهم هر ذره از طیف کل ناشی از مدل‌های آبشار درون هسته‌ای با مدل‌های تبخیر هسته ترکیبی

مدل زنجیره ای درون هسته ای	مدل تبخیری	درصد وزن ذرات		
		پروتون	آلفا	یونهای سنگین
Bertini	ABLA	۷۹/۹۰	۱۴/۰۹	۶/۰۱
	Dresner	۷۹/۸۲	۱۴/۱۶	۶/۰۲
INCL٤	ABLA	۷۹/۲۹	۱۵/۲۶	۵/۴۵
	Dresner	۷۹/۱۷	۱۵/۴۰	۵/۴۳

ISABEL	ABLA	۸۳/۹۰	۹/۷۹	۶/۳۶
	Dresner	۸۳/۷۸	۹/۸۷	۶/۳۶
CEM۰۳,۰۳	-	۹۰/۷۶	۲/۳۷	۶/۸۷
Menze۱ et a۱	-	۷۸/۹	۱۱/۴	۹/۷۰

جدول(۲) ضریب شارش-کرمای اولین برخورد در مقایسه با نتایج تجربی و نظری

مدل زنجیره ای درون هسته ای	مدل تبخیری	Kn/Φ (pGy/cm^۲)	اختلاف نسبت به مقدار مرجع٪	
		MCNP٦,۱	Menzel	Theory
Bertini	ABLA	۶۳/۱۴	-۷/۶۹	-۷/۰۱
	Dresner	۶۳/۱۳	-۷/۷۰	-۷/۰۲
INCL٤	ABLA	۶۹/۷۳	۱/۹۴	۲/۷۰
	Dresner	۶۹/۹۱	۲/۲۰	۲/۹۶
ISABEL	ABLA	۵۹/۷۲	-۱۲/۶۹	-۱۲/۰۵
	Dresner	۵۹/۷۵	-۱۲/۶۴	-۱۲/۰۰
CEM۰۳,۰۳	-	۵۵/۲۸	-۱۹/۱۹	-۱۸/۵۹

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

توزیع‌های محاسبه‌شده توسط دو مدل Bertini و INCL٤ تطابق خوبی دارند و سهم پروتون را برخلاف دو مدل دیگر با دقت خوبی به‌دست آورده‌اند، اما سهم آلفا را بیشتر و یون‌های سنگین را کمتر از واقعیت تخمین می‌زنند. در محاسبه نتایج ضریب شارش-کرمای اولین برخورد مدل INCL٤ برتری محسوسی داشته و همان‌طور که مشاهده می‌شود مدل‌های تبخیر هسته در این مسئله تفاوت چندانی ندارند. درنتیجه توزیع کرمای جزئی نظری محاسبه‌شده [۹]، منجر به ۷۸/۹ درصد برای پروتون‌ها، ۱۱/۴ درصد برای ذرات آلفا و ۹/۷ درصد برای یون‌های سنگین شده و همچنین مطابق با بهترین نتیجه ضریب شارش، توزیع محاسبه‌شده با MCNP٦,۱، برای هر نوع ذره باردار که در حرکت هستند برابر با ۷۹/۲۹ درصد برای پروتون‌ها، ۱۵/۲۶ درصد برای ذرات آلفا و ۵/۴۵ درصد برای یون‌های پس‌زده شده سنگین شد. با توجه به نتایج به‌دست‌آمده و مقایسه آن‌ها با مقادیر تجربی و نظری می‌توان دریافت که جزء اصلی، مربوط به پروتون‌های ثانویه، تقریباً همان چیزی است که از نظر تئوری به‌دست‌آمده است. در مقابل، شبیه‌سازی MCNP٦,۱ با مدل برتر (INCL٤/ABLA) سهم آلفا را کمی بیش‌ازحد برآورد می‌کند درحالی‌که مقداری از یون‌های سنگین را کم تخمین می‌زند. محاسبات کلی منجر به ضریب کرمای ۶۹/۷۳ pGy/cm^۲ که این مقدار بسیار نزدیک به مقدار به‌دست‌آمده به ترتیب تجربی و نظری برابر با ۶۸/۴ pGy/cm^۲ و ۶۷/۹ pGy/cm^۲ است که روش عددی پیشنهادی را تأیید می‌کند.

۵- مراجع:

[۱] H. Rossi, Radiation dosimetry, vol. ۱, New York: Academic Press, ۱۹٦۸, p. ٤۳–۸٥.

[۲] Y Nakane, Y Sakamoto, "Measurement of absorbed dose distributions in a plastic phantom irradiated by ٤۰- and ٦٥-MeV quasi-monoenergetic neutrons," Nuclear Instruments and Methods in Physics, vol. ٤٥۹, no. ۳, pp. ٥٥۲-٥٦٤, ۲۰۰۱.

[۳] H.G. Menzel et al, "Ionisation distributions and A-۱٥۰ plastic kerma for neutrons between ۱۳,۹ and ۱۹,۰ MeV measured with a low-pressure proportional counter.. ۲۹, ۱٥۳۷.," Phys. Med. Biol, ۱۹۸٤.

[٤] T. Nunomiya et al, "Measurement of Lineal-energy Distributions for Neutrons of ۸ keV to ٦٥ MeV by Using a Tissue-equivalent Proportional Counter," Radiation Protection Dosimetry, vol. ۱۰۲, no. ۱, pp. ٤۹-٥۹, ۲۰۰۲.

[٥] A. Hanu et al, "A Monte Carlo simulation of the microdosimetric response for thick gas electron multiplier," Nuclear Instruments and Methods in Physics, vol. ٦٦۲, no. ۱, pp. ۲۷۰-۲۷٥, ۲۰۱۰.

[٦] D. Pelowitz, "MCNP٦ USER'S MANUAL Version ۱,۰ Manual Rev. ۰ Editor: LA-CP-۱۳-۰۰٦۳٤," ۲۰۱۳.

[۷] F. Ali et al, "Design and characterization of next-generation tissue equivalent proportional counters for use in low energy neutron fields," Faculty of Energy Systems and Nuclear Science University of Ontario Institute of Technology Fields Thesis., ۲۰۱٤.

[۸] "Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and Radiation Protection BETHESDA.," ICRU Report ٦۳, ۲۰۰۰.

[۹] R. Antoni, L. Bourgois, "Kerma and the Absorbed Dose," in Ionizing Radiation Interaction in Tissues, Applied Physics of External Radiation Exposure, ۲۰۱۷, p. ٤۳–۱٥۰.

اندازه‌گیری میزان دز دریافتی اندام‌های حساس حین سی‌تی اسکن ناحیه شکم و لگن به روش شبیه‌سازی مونت کارلو GEANT4 (کد مقاله : ۱۱۷۲)

خوشحال، امیررضا[۱]- شریعت ناصری، زهرا[۲] -شفائی، طراوت[۲]

۱. گروه مهندسی هسته ای، دانشکده علوم و فناوری های نوین ، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

۲. گروه مهندسی پرتوپزشکی، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران

چکیده:

در سال‌های اخیر، توموگرافی کامپیوتری (*CT*) تحولی اساسی در رادیولوژی تشخیصی ایجاد کرده است. این تکنولوژی به دلیل سرعت بالای جمع‌آوری داده‌ها و زمان‌های بازسازی سریع، کاربرد گسترده‌تری یافته است. استفاده از سی‌تی‌اسکن در تشخیص دقیق بیماری‌ها در محیط‌های بالینی بسیار مهم است، اما دز تابش آن نسبت به سایر روش‌ها، به‌ویژه برای اعضای حساس به تابش، بالا است. بنابراین، در نظر گرفتن خطرات احتمالی آن از اهمیت زیادی برخوردار است. در این تحقیق، ناحیه شکم و لگن با استفاده از تصاویر دایکام سی‌تی‌اسکن فانتوم راندو شبیه‌سازی شد و دزیمترهای ترمولومینسانس یا *TLD (Thermoluminescent dosimeter)* درون فانتوم قرار گرفتند. این شبیه‌سازی‌ها در کد *GEANT4 (GEometry ANd Tracking)* انجام شد تا دز تابش دریافتی در نواحی مختلف شکم و لگن، از جمله کلیه‌ها، تخمدان، مثانه و روده، اندازه‌گیری شود. نتایج شبیه‌سازی‌ها نشان داد که ارگان مثانه با دریافت دز معادل ۰.۶۵±۱۷.۸۱میلی‌گری، بیشترین مقدار تابش را دریافت کرده، در حالی که ارگان تخمدان با دز ۱.۲۸±۱۱.۲۳ میلی‌گری کمترین میزان تابش را دریافت کرده است. یافته‌های این مطالعه با نتایج سایر تحقیقات تجربی و شبیه‌سازی‌های مشابه تطابق بالایی دارد و می‌تواند به بهبود و اصلاح پروتکل‌های تصویربرداری سی‌تی‌اسکن کمک کند.

کلمات کلیدی: مقطع نگاری کامپیوتری، دز دریافتی، شکم و لگن، کد شبیه سازی مونت کارلو *GEANT*۴، دزیمترهای ترمولومینسانس

Measuring the received dose by sensitive organs during CT scanning of the abdomen and pelvis using the GEANT٤ Monte Carlo simulation method

Khoshhal, Amir Reza[۱*], Shariat Naseri, Zahra[۲], Shafaei, Taravat [۲]

۱. Department of Nuclear Engineering, Faculty of Sciences and Modern Technologies, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran

۲. Department of Medical Radiation Engineering, La.C., Islamic Azad University, Lahijan, Iran

Abstract:

In recent years, computed tomography (CT) has revolutionized diagnostic radiology. This technology has gained broader applications due to its rapid data acquisition and fast reconstruction times. CT imaging plays a critical role in the accurate diagnosis of diseases in clinical settings. However, its radiation dose is significantly higher than other methods, particularly for radiation-sensitive organs. Therefore, it is essential to consider the potential risks associated with its use. In this study, the abdomen and pelvis region were simulated using

DICOM images of a Rando phantom, and thermoluminescent dosimeters (TLDs) were placed inside the phantom. The simulations were conducted using the GEANT٤ (GEometry ANd Tracking) Monte Carlo code to measure the radiation dose received by various abdominal and pelvic organs, including the kidneys, ovaries, bladder, and intestines. The simulation results indicated that the bladder received the highest dose at ١٧,٨١±٠,٦٥ mGy, while the ovaries received the lowest dose at ١١,٢٣± ١,٢٨mGy. The findings of this study align closely with results from other experimental and simulation-based research and can contribute to the enhancement and optimization of CT imaging protocols.

Keywords: Computed Tomography, Absorbed Dose, Abdomen and Pelvis, Monte Carlo Simulation Code GEANT٤, Thermoluminescent Dosimeters (TLDs)

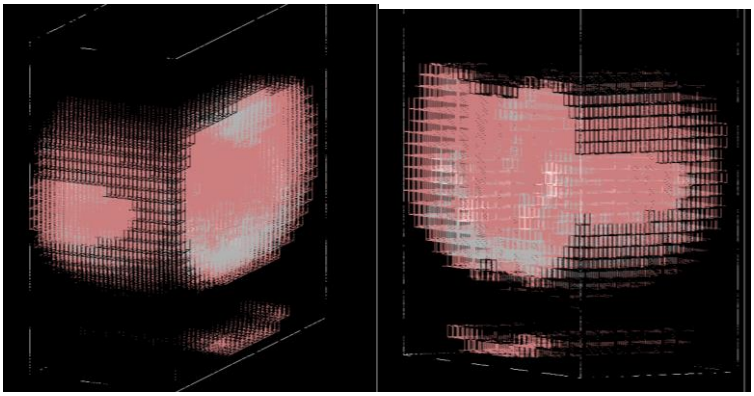
۱- مقدمه:

مقطع‌نگاری‌کامپیوتری (CT[۱۰۲]) به‌عنوان یک روش تصویربرداری سریع و مؤثر که از اشعه‌ی ایکس برای ایجاد تصاویر مقطعی استفاده می‌کند، از زمان معرفی آن در دهه‌ی ۱۹۷۰ به‌طور چشمگیری افزایش یافته است و امروزه علت اصلی نیمی از تابش‌های پزشکی دریافتی بیماران است[۱, ۲].این رشد سریع استفاده از سی‌تی‌اسکن نگرانی‌هایی را در خصوص خطرات تابش اشعه‌ی ایکس ایجاد کرده است، به‌ویژه خطر ابتلا به سرطان در بیمارانی که به‌طور مکرر تحت اسکن‌های سی‌تی قرار می‌گیرند، نظیر بیماران مبتلا به تومورهای جامد کبدی می‌باشد[۳]. در حالی که در اسکن‌های معمول شکم و لگن، دز تابش به‌طور نسبی کاهش یافته است، اما استفاده از تکنیک‌های پیشرفته سی‌تی‌اسکن، مانند اسکن‌های چندفازی و حجمی، باعث افزایش تابش کلی، به‌ویژه در بیماران مسن‌تر شده است[۲].به‌همین‌دلیل، بهینه‌سازی پروتکل‌های تصویربرداری سی‌تی‌اسکن همچنان به‌عنوان یک چالش اساسی مطرح است. طهماسب‌زاده و همکاران در مطالعه‌ای درباره‌ی ارزیابی دز تابش مؤثر در سی‌تی‌اسکن شکم و لگن به این نتیجه رسیدند که پارامترهایی چون mAs، pitch و KVp، و زمان اسکن در مراکز مختلف تفاوت‌هایی قابل‌توجه داشته و این تفاوت‌ها تأثیر زیادی بر دز تابش دریافتی بیماران دارند. در این مطالعه، مرکز A که از مواد کنتراست برای اسکن‌های شکم و لگن استفاده کرده بود، دز تابش بالاتری را گزارش کرده بود.[۴].طبق گزارش شورای ملی حفاظت از تابش و اندازه‌گیری (NCRP۱۶۰)، سی‌تی‌اسکن‌ها مسئول نیمی از مجموع تابش‌های پزشکی به بیماران هستند. این موضوع تأکید بیشتری بر لزوم کاهش تابش به حداقل ممکن دارد تا خطرات ناشی از آن به حداقل برسد. اصل ALARA[۱۰۳] که به‌منظور استفاده از کمترین دز تابش ضروری و انتخاب روش‌های تشخیصی جایگزین در صورت امکان ایجاد شده است، در این زمینه حائز اهمیت است[۵, ۶].دز دریافتی را می‌توان با استفاده از فانتوم‌های فیزیکی و دزیمترها اندازه‌گیری کرد یا از طریق شبیه‌سازی مونت‌کارلو و فانتوم‌های محاسباتی محاسبه نمود [۷]. در یک مطالعه دیگر، کاسیکا و همکاران به مقایسه سی‌تی‌اسکن و تصویربرداری دیجیتال جایگزین (DTS[۱۰۴]) پرداختند. نتایج نشان داد که DTS دز تابش مؤثر ۸.۳ برابر کمتر از سی‌تی‌اسکن دارد و دز تابش به ارگان‌ها نیز در DTS کمتر از سی‌تی‌اسکن است[۸]. همچنین، برای تخمین دقیق دز تابش، از کد شبیه‌سازی GEANT۴ که از روش مونت‌کارلو و کتابخانه‌های C++ بهره می‌برد، استفاده شده است. این کد امکان شبیه‌سازی دقیق و سریع حمل‌ونقل ذرات و

[۱۰۲]۱Computed Tomography
[۱۰۳]۲As Low As Reasonably Achievable
[۱۰۴]۳ Digital Tomosynthesis

تابش‌های یونیزه‌شده را فراهم می‌کند[۹-۱۲].در این مطالعه، شبیه‌سازی دز تابش به ارگان‌های حساس شکم و لگن، از جمله روده، کلیه، تخمدان و مثانه، با استفاده از کد شبیه‌سازی مونت‌کارلو ۴GEANT و تصاویر سی‌تی‌اسکن رندوفانتوم در حین فرآیند سی‌تی‌اسکن ناحیه شکم و لگن انجام شد.نتایج نشان داد که دز دریافتی برای روده‌ها ۰.۸۴±۱۶.۴۹ میلی‌گری، کلیه ۱.۴۳±۱۴.۱۷ میلی‌گری، تخمدان ۱.۲۸±۱۱.۲۳ میلی‌گری و مثانه ۰.۶۵±۱۷.۸۱ میلی‌گری گزارش شده است. این مطالعه به دنبال آن است که مقدار دقیق دز تابشی که این ارگان‌ها دریافت می‌کنند را تعیین کند و عوامل مؤثر بر افزایش یا کاهش دز تابش را مورد بررسی قرار دهد. با توجه به افزایش استفاده از سی‌تی‌اسکن و نگرانی‌های مرتبط با دز تابشی بالا، اندازه‌گیری دقیق دز دریافتی ارگان‌های حساس ضروری است. این تحقیق با بهره‌گیری از شبیه‌سازی مونت‌کارلو، به بهینه‌سازی پروتکل‌های تصویربرداری و کاهش اثرات مخرب تابش کمک می‌کند.

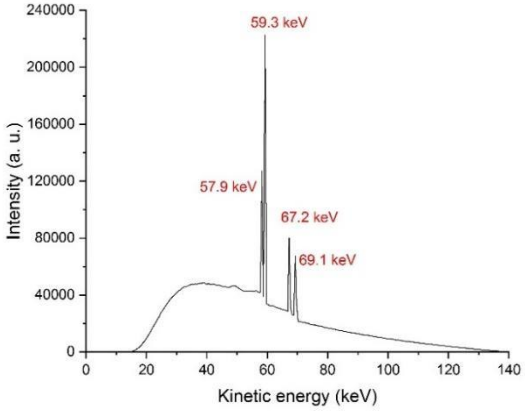
۲- روش کار:



شکل(۱) تصویر ناحیه شکم و لگن شبیه سازی شده در ۴GEANT

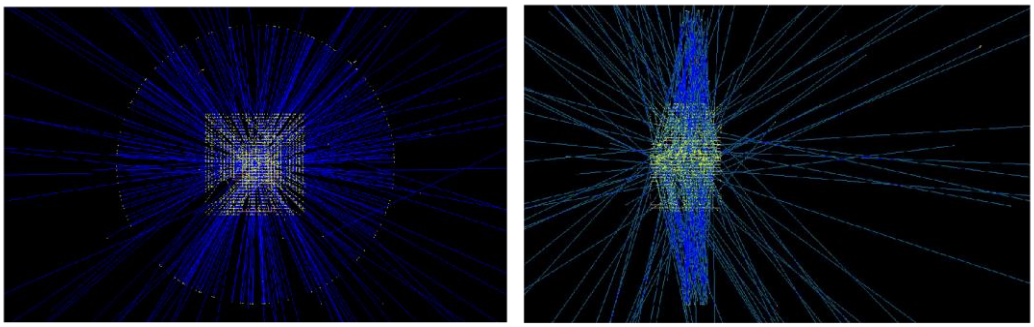
در این مطالعه شبیه‌سازی که از کد شبیه‌سازی مونت کارلوی GEANT4 به همراه یک سیستم با ۶۰ هسته پردازشی و ۱۶۰ گیگابایت رم و نسخه مورد استفاده ۱۱.۱.۳ بهره‌برداری گردید، ارگان‌های ناحیه شکم و لگن در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن با هدف محاسبه دز تابشی انجام شد. ابتدا فانتوم وکسلایز شده‌ای بر اساس تصاویر سی‌تی‌اسکن فانتوم راندو به فرمت DICOM طراحی شد. پس از آن، تصاویر وارد کد شبیه‌سازی شده و بر اساس شکل ۱، ۳۴ برش از فانتوم در ناحیه شکم و لگن ایجاد گردید. همچنین، با استناد به گزارش شماره ۴۶ کمیسیون بین‌المللی اندازه‌گیری‌ها و واحدهای پرتویی (ICRU)، چگالی ارگان‌های مختلف در ناحیه شکم و لگن مشخص شد[۱۳]، واحدهای پرتویی برای تعریف فیزیک مسئله، از کتابخانه G4EmLivermorePhysics در GEANT4 استفاده شده است. این کتابخانه به‌عنوان یکی از جامع‌ترین کلاس‌های فیزیک الکترومغناطیس استاندارد شناخته می‌شود و قادر به ارائه داده‌های سطح مقطعی برای طیف گسترده‌ای از ذرات شامل فوتون‌ها، الکترون‌ها و پروتون‌ها در محدوده انرژی وسیع از ۲۵۰ الکترون‌ولت تا چند صد مگاالکترون‌ولت می‌باشد. این کلاس مبتنی بر داده‌های فیزیکی معروف به لیورمور است که برای تحلیل دقیق‌تر تعاملات الکترومغناطیسی طراحی شده‌اند[۱۴]. برهم‌کنش‌هایی که برای فوتون‌ها در این کلاس تعریف شده‌اند شامل اثر فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون، تولید زوج و پراکندگی همدوس می‌باشند. افزون بر این، برای در نظر گرفتن فرآیندهای واپاشی و انتقال‌های الکترونی پس از تحریک، از کلاس G4Decay

استفاده شده است. این کلاس امکان مدل‌سازی دقیق گسیل تابش‌های پرتو ایکس مشخصه و الکترون‌های اوژه را فراهم می‌آورد و به بهبود شبیه‌سازی‌های فیزیکی کمک می‌کند.محدوده قطع برد ترابرد ذرات ۰.۷ میلی‌متر در نظر گرفته شد.



شکل(۲) طیف اشعه ایکس ترمزی و قله‌های ایکس مشخصه شبیهسازی‌شده با ولتاژ ۱۲۰ کیلوولت

برای شبیه‌سازی منبع تابش سی‌تی‌اسکن، یک لوله اشعه ایکس ساده طراحی شد که از یک محفظه استوانه‌ای ساخته شده از فولاد ضدزنگ و فضای داخلی خلأ برخوردار بود. این لوله شامل آند تنگستنی، پنجره‌ای از بریلیوم و فیلتر آلومینیومی بود. الکترون‌های تک انرژی با انرژی ۱۲۰ کیلوالکترون‌ولت به سمت آند شتاب داده شدند و طیف اشعه ایکس ترمزی تولید شد که استخراج و ذخیره گردید. این طیف در شکل ۲ نشان داده شده است. پس از تعریف منبع تابش، همان‌طور که در شکل ۳ نمایش داده شده است برای پوشش کامل فانتوم، یک پرتو بادبزنی در نظر گرفته شد که تابش را از زوایای مختلف (۰ تا ۳۶۰ درجه) به فانتوم اعمال می‌کند.



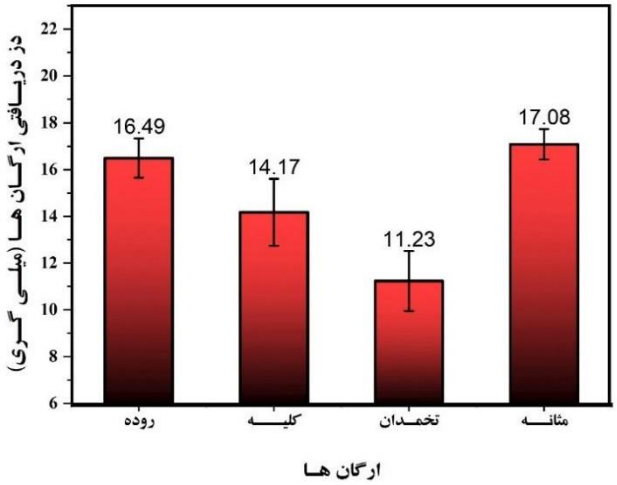
شکل(۳) نمای پرتودهی فانتوم توسط یک باریکه بادبزنی ایکس ترمزی

برای اندازه‌گیری دز تابش، ۷۲ دزیمتر TLDدر ارگان‌های مختلف قرار داده شد. این دزیمترها به صورت ۲۴ قرص برای کلیه ها، ۲۶ قرص برای روده، ۱۲ قرص برای مثانه و ۱۰ قرص برای تخمدان ها در نظر گرفته شدند. دز تابش در نواحی حاوی TLD در داخل فانتوم وکسل‌بندی‌شده، با استفاده از قابلیت اسکورینگ کد GEANT4محاسبه گردید. این روش به کمک آشکارسازهای مجازی که در نقاط مشخص‌شده توسط کاربر قرار می‌گیرند، دز را در حجم‌های مختلف (مکعبی و استوانه‌ای)

محاسبه می‌کند. ابعاد و مشخصات وکسل‌ها با استفاده از نرم‌افزار ImageJاستخراج شد و اسکورینگ استوانه‌ای با ابعاد واقعی TLD(قطر ۳ میلی‌متر و ارتفاع ۱ میلی‌متر) انجام گرفت. شبیه‌سازی با استفاده از ۲۰۰ میلیون فوتون اولیه انجام شد که این امر به کاهش خطای آماری به میزان کمتر از ۵ درصد منجر گردید.

۳- نتایج و بحث:

با توجه به قرارگیری ۷۲ قرص TLDدر ارگان های مورد نظر،نتایج حاصل از این دزیمترها به طور میانگین محاسبه و مقادیر نهایی دز رسیده به ارگان های روده،کلیه،تخمدان و مثانه در شبیه سازی تصویربرداری سی‌تی‌اسکن شکم لگنی،به واحد میلی گری(mGy) در شکل۴ آورده شده است. در این مطالعه، کد شبیه‌سازی GEANT4به گونه‌ای نوشته شده است که خروجی دز دریافتی را مستقیماً بر حسب میلی‌گری ارائه می‌دهد، بنابراین نتایج نهایی بدون نیاز به تبدیل اضافی گزارش شده‌اند.نتایج نشان داد که دز تابش دریافتی در ارگان‌های حساس شکم و لگن در طی فرآیند سی‌تی‌اسکن ناحیه شکم لگنی در روده‌ها ۱۶.۴۹±۰.۸۴میلی‌گری، کلیه ۱۴.۱۷±۱.۴۳ میلی‌گری، تخمدان ۱۱.۲۳±۱.۲۸میلی‌گری و مثانه ۱۷.۸۱±۰.۶۵میلی‌گری می‌باشد. این مقادیر دز تابش در ارگان‌های مختلف شکم و لگن نشان‌دهنده تفاوت‌های قابل توجه در میزان تابش دریافتی توسط هر ارگان است که می‌تواند تحت تأثیر عواملی همچون پارامترهای سی‌تی‌اسکن و روش‌های تصویربرداری مختلف قرار گیرد.



شکل(۴) مقادیر نهایی دز

در این مطالعه، دز تابش به ارگان‌های حساس ناحیه شکم و لگن شامل روده، کلیه، تخمدان‌ها و مثانه به‌طور دقیق شبیه‌سازی شد و مقادیر دز رسیده به ارگان به‌دست‌آمده در این مطالعه با نتایج سایر تحقیقات مقایسه گردید. به‌عنوان مثال، در مطالعه Akyea-Larbi و همکاران ، مقدار دز تابش به ارگان مثانه ماکسیمم۱۶.۸۵ میلی‌گری گزارش شده است[۱۵]. در مطالعه B. Ohene-Botwe و همکاران ، دز تابش به تخمدان‌ها ۱۲.۸ میلی‌گری گزارش شده است[۱۶]. مطالعه H. Sulemana و همکاران نیز دز تابش به ارگان‌های مختلف را در شرایط مشابه بررسی کرده است. طبق نتایج این پژوهش، دز تابش به ارگان روده ۴۱.۸ میلی‌گری و به کلیه‌ها ۳۹.۸ میلی‌گری بوده است[۱۷]. در این مطالعه، به‌ویژه در مورد استفاده از دستگاه‌های مختلف اندازه‌گیری مانند دزیمترهای TLDو شبیه‌سازی‌های مونت‌کارلو، مشاهده می‌شود که این تفاوت‌ها در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در دقت اندازه‌گیری و روش‌های تحلیل داده‌ها باشد. با توجه به مقایسه‌ی دقیق نتایج این مطالعه با تحقیقات گذشته،

مشخص است که تفاوت‌های قابل توجهی در مقادیر دز تابش به ارگان‌ها وجود دارد. این تفاوت‌ها می‌توانند ناشی از چندین عامل باشند. یکی از این عوامل، تفاوت در پروتکل‌های تصویربرداری و پارامترهای فنی مانند انرژی تابش، شدت تابش (mAs) و مدت زمان اسکن است. همچنین، نوع فانتوم و نحوه شبیه‌سازی (وکسل‌سازی دقیق یا استفاده از مدل‌های هندسی ساده‌تر) می‌تواند تأثیر زیادی بر مقادیر دز تابش داشته باشد. علاوه بر این، تفاوت‌های موجود در گزارش‌های مختلف می‌تواند ناشی از روش‌های مختلف اندازه‌گیری دز تابش باشد. در حالی که برخی مطالعات از روش‌های تجربی برای اندازه‌گیری دز تابش استفاده کرده‌اند، این مطالعه به‌واسطه استفاده از شبیه‌سازی‌های مونت‌کارلو به دقت بالاتری در محاسبه دز تابش دست یافته است. نتایج این تحقیق نشان‌دهنده لزوم توجه به جزئیات دقیق پروتکل‌های تصویربرداری و استفاده از روش‌های شبیه‌سازی پیشرفته‌تر برای بهینه‌سازی دز تابش در تصویربرداری‌های پزشکی است. تحقیقات آینده باید به بررسی دقیق‌تر تفاوت‌های موجود در پروتکل‌های تصویربرداری و استفاده از دستگاه‌ها و تجهیزات مختلف بپردازند تا به نتایج به‌دست‌آمده از این شبیه‌سازی‌ها اعتبار بیشتری بخشیده شود.این مطالعه نشان داد که شبیه‌سازی‌های مونت‌کارلو ابزاری قدرتمند برای ارزیابی دز تابش در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن هستند و می‌توانند به بهینه‌سازی پروتکل‌های تصویربرداری کمک کنند. مقایسه نتایج این مطالعه با سایر مطالعات به وضوح نشان‌دهنده تفاوت‌های قابل توجه در دز تابش به ارگان‌های مختلف است. این تفاوت‌ها می‌توانند به عوامل مختلفی از جمله روش‌های مختلف اندازه‌گیری، پارامترهای تصویربرداری و نوع فانتوم‌های استفاده‌شده بستگی داشته باشند. بنابراین، بهینه‌سازی پروتکل‌ها و استفاده از تکنیک‌های شبیه‌سازی دقیق‌تر برای کاهش دز تابش به ارگان‌های حساس توصیه می‌شود.

٤- نتیجه گیری:

در این مطالعه، دز تابش دریافتی ارگان‌های حساس در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن ناحیه شکم لگنی با استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو محاسبه شد. نتایج نشان داد که میزان دز تابشی به ارگان‌های مختلف متغیر است، به‌طوری‌که مثانه بالاترین میزان دز (۱۷.۸۱ میلی‌گری) و تخمدان‌ها کمترین دز (۱۱.۲۳ میلی‌گری) را دریافت کرده‌اند. مثانه در قسمت مرکزی لگن قرار دارد و اغلب در مسیر مستقیم پرتوهای ایکس در اسکن‌های شکم و لگن قرار می‌گیرد. این موقعیت باعث می‌شود که پرتوها به‌طور مکرر از آن عبور کرده و دز بیشتری به آن منتقل شود. مثانه، معمولاً دز تابشی بیشتری دریافت می‌کند زیرا پرتوها باید از لایه‌های بیشتری از بدن عبور کنند و این امر باعث افزایش دز تجمعی در این ارگان‌ها می‌شود. ازآنجایی‌که تخمدان‌ها در موقعیتی نسبتاً محافظت‌شده‌تر در لگن قرار دارند، شدت تابشی که به آن‌ها می‌رسد کمتر از ارگان‌هایی مانند مثانه یا روده است. دز دریافتی روده برابر ۱۶.۴۹ میلی‌گری و دزتابش به کلیه ۱۴.۱۷ میلی‌گری محاسبه شد. دز دریافتی روده بیشتر از کلیه است، زیرا: روده در مرکز میدان تابش قرار دارد، اما کلیه‌ها موقعیت پشتی‌تری دارند،همچنین سطح تماس روده‌ها با پرتو بیشتر است، درحالی‌که کلیه‌ها ارگان‌هایی کوچک‌تری هستند..همخوانی نتایج این پژوهش با مطالعات مشابه نشان‌دهنده دقت بالای روش شبیه‌سازی و قابلیت آن در ارزیابی دقیق دز تابشی است. یکی از مهم‌ترین دستاوردهای این تحقیق، تأکید بر ضرورت بهینه‌سازی پروتکل‌های سی‌تی‌اسکن به‌منظور کاهش دز تابشی بدون افت کیفیت تصویر است. این امر می‌تواند از طریق تنظیم پارامترهایی مانند ولتاژ تیوب، جریان تیوب، ضخامت برش‌ها و استفاده از الگوریتم‌های کاهش نویز محقق شود. علاوه بر این، یافته‌ها نشان می‌دهند که تفاوت در دز تابشی گزارش‌شده در مطالعات مختلف ممکن است ناشی از تفاوت در نوع فانتوم استفاده‌شده، تنظیمات دستگاه و شرایط اسکن باشد. لذا، پیشنهاد می‌شود که تحقیقات آینده به بررسی دقیق‌تر این عوامل و ارائه راهکارهای عملی برای استانداردسازی روش‌های محاسبه دز تابشی بپردازند. همچنین، توسعه و استفاده از تکنیک‌های کاهش دز، مانند تصویربرداری با انرژی دوگانه و الگوریتم‌های پردازش تصویر، می‌تواند به کاهش اثرات زیان‌بار تابش بر بیماران کمک کند. در مجموع، این تحقیق اهمیت پایش دز تابشی در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن را مورد تأکید قرار داده و پیشنهاد می‌کند که

بیمارستان‌ها و مراکز تصویربرداری از روش‌های شبیه‌سازی برای ارزیابی دقیق دز تابشی و بهینه‌سازی پروتکل‌های خود استفاده کنند. استفاده از این داده‌ها می‌تواند به بهبود ایمنی بیماران و کاهش عوارض ناشی از تابش کمک کند و زمینه را برای تحقیقات آینده در زمینه بهینه‌سازی دز در تصویربرداری پزشکی هموار سازد.

۵- مراجع:

[۱] A. E. Golbus *et al.*, "Reduced dose helical CT scout imaging on next generation wide volume CT system decreases scan length and overall radiation exposure," *European Journal of Radiology Open,* vol. ۱۳, p. ۱۰۰۵۷۸, ۲۰۲٤.

[۲] E. Pace, C. J. Caruana, H. Bosmans, K. Cortis, M. D'Anastasi, and G. Valentino, "An inventory of patient-image based risk/dose, image quality and body habitus/size metrics for adult abdomino-pelvic CT protocol optimisation," *Physica Medica,* vol. ۱۲٥, p. ۱۰۳٤۳٤, ۲۰۲٤.

[۳] Q. Li, Z. Zhao, M. Xu, Z. Tong, W. Tang, and Z. Zhao, "Reduced-dose CT in detecting solid liver tumors: A comparison of image quality between automatic exposure control and organ effective modulation," *Journal of Radiation Research and Applied Sciences,* vol. ۱٦, no. ٤, p. ۱۰۰٦۹۹, ۲۰۲۳/۱۲/۰۱/ ۲۰۲۳.

[٤] A. Tahmasebzadeh, A. Maziyar, R. Reiazi, M. S. Kermanshahi, S. H. M. Anijdan, and R. Paydar, "Pediatric effective dose assessment for routine computed tomography examinations in Tehran, Iran," *Journal of Medical Signals & Sensors,* vol. ۱۲, no. ۳, pp. ۲۲۷-۲۳۲, ۲۰۲۲.

[٥] L. Sadri, H. Khosravi, and S. Setayeshi, "Assessment and evaluation of patient doses in adult common CT examinations towards establishing national diagnostic reference levels," *International Journal of Radiation Research,* vol. ۱۱, no. ٤, pp. ۲٤٥-۲٥۲, ۲۰۱۳.

[٦] T. A. Shdeed, M. Nahili, N. A. Issa, and A. Bitar, "Study of absorbed dose in important organs during helical CT chest scan using MCNP code and MIRD phantom," *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine,* vol. ٤۷, no. ٤, pp. ۱٦٤۹-۱٦٦۳, ۲۰۱٦.

[۷] C. Lee, T. Won, Y. S. Yeom, K. Griffin, C. Lee, and K. P. Kim, "Organ dose conversion coefficients in CT scans for Korean adult males and females," *Nuclear Engineering and Technology,* vol. ٥٤, no. ۲, pp. ٦۸۱-٦۸۸, ۲۰۲۲/۰۲/۰۱/ ۲۰۲۲.

[۸] A. Coscia *et al.*, "Diagnostic performance of digital tomosynthesis for postoperative assessment of acetabular fractures and pelvic ring injuries," *Frontiers in Surgery,* vol. ۱۱, p. ۱٤٦۱۱٤٤, ۲۰۲٤.

[۹] A. Khodaei, A. N. Z. Rashed, F. Moradi, H. A. Abdul-Rashid, and D. Bradley, "A review of the Geant٤ simulation platform for applications involving optical-based sensing and dosimetry," *Radiation Physics and Chemistry,* vol. ۲۱۲, p. ۱۱۱۰٦۲, ۲۰۲۳.

[۱۰] A. B. Khatibani, A. R. Khoshhal, E. B. Tochaee, S. R. Jamnani, and H. M. Moghaddam, "Physical and gamma radiation shielding features of Sm۲O۳/graphene nanoparticles: A comparison between experimental and simulated gamma shielding capability," *Inorganic Chemistry Communications,* p. ۱۱۲۷۷۲, ۲۰۲٤.

[۱۱] A. Khoshhal and A. Esmaili Torshabi, "Feasibility of Anthropomorphic Head Phantom Design Using DLP ۳D Printing for Dosimetry," *Journal of Nuclear Research and Applications,* vol. ٤, no. ۳, pp. ۲٤-۳۲, ۲۰۲٤.

[۱۲] A. R. Khoshhal, A. B. Khatibani, Z. Tirehdast, M. Shaddoust, and M. Nirouei, "Evaluation of experimental and simulated gamma ray shielding ability of ZnCo۲O٤ and ZnCo۲O٤/graphene nanoparticles," *Optical Materials,* vol. ۱٥٦, p. ۱۱٥۹٥۳, ۲۰۲٤.

[۱۳] D. White, R. Griffith, and I. Wilson, "ICRU reports," *Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements,* no. ۱, pp. ۲۰۳-۲۰٥, ۱۹۹۲.

[۱٤] D. Cullen, J. Hubbell, and L. Kissel, "EPDL۹۷: the evaluated photo data library `۹۷ version," ۰۱/۰۱ ۱۹۹۷, doi: ۱۰,۲۱۷۲/۲۹٥٤۳۸.

[۱٥] K. Akyea-Larbi, F. Hasford, S. Inkoom, M. Tetteh, and P. Gyekye, "Evaluation of organ and effective doses using anthropomorphic phantom: A comparison between experimental measurement and a commercial dose calculator," *Radiography,* vol. ۳۰, no. ۱, pp. ۱-٥, ۲۰۲٤.

[۱٦] B. Ohene-Botwe, C. Schandorf, S. Inkoom, and A. Faanu, "Estimation of organ-specific cancer and mortality risks associated with common indication-specific CT examinations of the abdominopelvic region," *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences,* vol. ٥٤, no. ۱, pp. ۱۳٥-۱٤٤, ۲۰۲۳/۰۳/۰۱/ ۲۰۲۳.

[۱۷] H. Sulemana, S. Inkoom, E. K. Sosu, and C. Schandorf, "Estimation of absorbed and effective doses in organs through computed tomography examinations using automatic exposure control and fixed tube current techniques: A phantom case study," *Iranian Journal of Medical Physics,* vol. ۱۷, no. ۱, pp. ٥۸-٦٥, ۲۰۲۰.

مقایسه افزایش دز ناشی از کاشت نانوذرات طلا در براکی‌تراپی ید–۱۲۵ در مقیاس‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی (کد مقاله : ۱۱۷۷)

موحدی زاده، الهه[۱]- سجادی، زهرا[*۱]

۱- گروه فیزیک دانشگاه پیام نور، صندوق پستی: ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، تهران، ایران

چکیده:

براکی‌تراپی یکی از روش‌های درمانی موثر برای درمان سرطان ریه است. نشان داده شده است که افزودن نانوذرات طلا در تومور می‌تواند بهره درمانی در پرتودرمانی را بهبود بخشد. در مطالعه حاضر، نسبت افزایش دز حاصل از دانه‌های براکی‌تراپی ید-۱۲۵ با حضور ۳، ۵ و ۷ میلی گرم بر گرم نانوذرات طلا ارزیابی شد. شبیه‌سازی در مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی با ابزار Geant٤ و افزونه Geant٤-DNA انجام شد. در هر دو مقیاس، افزایش غلظت نانوذرات طلا منجر به افزایش دز تا ۷۰٪ شد. نتایج شبیه‌سازی در مقیاس‌های ماکروسکوپی و میکروسکوپی زمانی که نانوذرات طلا از نظر فیزیکی تعریف می‌شدند مشابه بود، برخلاف زمانی که تنها تراکم تومور و سلول با حضور نانوذرات افزایش می‌یابد. آسیب مستقیم و غیرمستقیم DNA به ازای هر فوتون اولیه نیز با افزایش غلظت نانوذرات طلا افزایش یافت. در نتیجه، ترکیب نانوذرات طلا با براکی‌تراپی ید-۱۲۵ یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان تومور ریه خواهد بود.

کلمات کلیدی: براکی‌تراپی، سرطان ریه، نانوذرات طلا، شبیه‌سازی مونت‌کارلو

A Multi-scale Monte Carlo Simulation on Gold Nanoparticle Dose Enhancement for a Lung Tumor Treated with I-۱۲۵ Brachytherapy

Movahedizade, Elahe[۱], Sajjadi, Zahra[۱]*

۱- Department of Physics, Payame Noor University, PO BOX: ۱۹۳۹۵-۳۶۹۷, Tehran, Iran

Abstract:

Brachytherapy is one of the appropriate methods for treating lung cancers. It has been shown that the addition of gold nanoparticles in the tumor can improve the treatment gain in radiation therapy. In the present study, the dose enhancement ratio caused by I-۱۲۵ Brachytherapy seeds with the presence of ۳, ۵, and ۷ mg/g gold nanoparticles has been evaluated. The simulations were carried out on both macroscopic and microscopic scales using Geant٤ and Geant٤-DNA Monte Carlo toolkits, respectively. In both simulation scales, increasing the concentration of gold nanoparticles resulted in a dose enhancement of up to nearly ۷۰٪. Simulation results were similar at both macroscopic and microscopic scales when gold nanoparticles were physically defined, as opposed to when only tumor and cell densities were increased by the presence of nanoparticles. Direct and indirect DNA damage per primary photon also increased by raising the concentration of gold nanoparticles. In conclusion, the combination of gold nanoparticles with I-۱۲۵ brachytherapy will be a promising approach for the treatment of lung tumors.

Key words: Brachytherapy, Lung cancer, Nanoparticles, Monte Carlo simulation

۱- مقدمه:

براکی‌تراپی یکی از روش‌های مناسب برای درمان سرطان ریه است [۱]. در براکی‌تراپی، منابع پرتوزای بسیار کوچک درون تومور قرار می‌گیرند. بنابراین، حداکثر دز به تومور داده می‌شود و بافت‌های مجاور به خوبی حفظ می‌شوند [۱]. دانه‌های کم‌انرژی I-۱۲۵ با ابعاد کمتر از ۵ میلی‌متر به‌عنوان دانه‌های کپسوله‌شده ارائه می‌شوند که از آن‌ها فقط فوتون‌هایی با انرژی متوسط حدود ۲۸ keV ساطع می‌شوند [۲]. در دهه‌های گذشته، استفاده از نانوذرات طلا[۱۰۵] (GNP) در پرتودرمانی، به ویژه در براکی‌تراپی، به عنوان یک ایده جالب برای افزایش دز تومور معرفی شده است [۳]. با افزایش عدد اتمی NP، امکان برهمکنش فوتوالکتریک افزایش می‌یابد که منجر به افزایش دز تومور می‌شود. در شبیه‌سازی‌های مونت کارلو، برخی از مطالعات حضور فیزیکی GNP را با جزئیات آن‌ها شبیه‌سازی کرده‌اند، در حالی که برخی دیگر تنها اثر افزایش چگالی تومور را بررسی کرده‌اند [۴]، به این معنا که GNP به صورت واقعی شبیه‌سازی نشده و تنها مهمترین اثر آن‌ها در تومور، یعنی افزایش چگالی تومور در نظر گرفته شد. اخیراً، مطالعات شبیه‌سازی مونت‌کارلو در مقیاس چندگانه توجه محققان در زمینه‌های مختلف را به خود جلب کرده است. مطالعات متعددی در مقیاس سلولی انجام شده است که آسیب DNA را در هسته سلول پستانداران با و بدون حضور GNP مورد بررسی قرار داده است [۵]. در این حالت، کدهای معمول که بر پایه الگوریتم تاریخچه فشرده[۱۰۶] کار می‌کنند نمی‌توانند به خوبی نتایج را به دست دهند بلکه باید از کدهایی استفاده کرد که از الگویتم ساختار مسیر[۱۰۷] استفاده می‌کنند [۶]. مطالعه مقایسه‌ای این رویکردها تاکنون برای تومور ریه تحت درمان براکی‌تراپی با I-۱۲۵ انجام نشده است. بنابراین، هدف این مطالعه بررسی این نسبت افزایش دز[۱۰۸] (DER) ناشی از GNP (قطر ۵۰ nm) با غلظت‌های ۰، ۳، ۵ و ۷ میلی‌گرم GNP در هر گرم تومور (معادل ۰/۳، ۰/۵ و ۰/۷ درصد وزنی) در مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی با استفاده از ابزار شبیه‌سازی Geant۴ [۷] است.

۲- روش کار:

در این مطالعه، از ابزار Geant۴ نسخه ۱۱.۱ با مدل فیزیکی G۴EmStandardPhysics_option۴ برای محاسبه DER در مقیاس ماکروسکوپی استفاده شده است. همچنین از افزونه Geant۴-DNA با مدل فیزیکی G۴EmDNAPhysics_option۴ برای محاسبه DER در مقیاس میکروسکوپی استفاده گردید. یک فانتوم انسان MIRD به کار گرفته شد و یک تومور مکعبی به اندازه ضلع ۳ سانتی‌متر در ریه راست قرار داده شد. تومور به عنوان بافت نرم معادل آب (۱ g/cm^3) تعریف شد. تومور به یک حجم وکسل‌بندی‌شده تقسیم شد که هر وکسل حاوی یک GNP با قطر ۵۰ نانومتر است. سه غلظت ۳، ۵ و ۷ mg/g برای GNP تعریف شد که به ترتیب معادل ۱۳۹/۶۶۵، ۲۳۲/۷۷۵ و ۳۲۵/۸۸۶ میلیارد نانوذره می‌باشد که به صورت شبکه‌ای و کاملاً منظم درون حجم تومور تعریف شدند. شکل ۱ هندسه تعریف شده در مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی را به نمایش گذاشته است. سی و پنج دانه براکی‌تراپی مدل Amersham OncoSeed ۶۷۰۲ [۲] در تومور در پنج صفحه موازی با فاصله مرکز تا مرکز ۱ سانتی‌متر کاشته شدند. هر دانه I-۱۲۵ به عنوان یک استوانه با شعاع ۰/۴ میلی‌متر و طول کل ۴/۵ میلی‌متر تعریف شد. این دانه‌ها دارای یک حفاظ ۰/۰۵ میلیمتری از تیتانیوم هستند که تمام الکترون‌های گسیلی را جذب می‌کند و تنها فوتون‌های کم‌انرژی از چشمه خارج می‌شود. بر اساس مرجع [۲]، دانه‌های براکی‌تراپی به صورت چشمه‌های فوتون‌زا تعریف شدند که انرژی و درصد فراوانی آن‌ها بدین شرح است: ۲۷/۴۷۲ (۷۵/۷ ٪)، ۲۷/۲۰۲ (۴۰/۶ ٪)، ۳۰/۹۸ (۲۰/۲ ٪)، ۳۵/۴۹۲ (۶/۶۸ ٪) و ۳۱/۷۱ (۴/۳۹ ٪). در مرحله میکروسکوپی، ما از مثال آماده

---

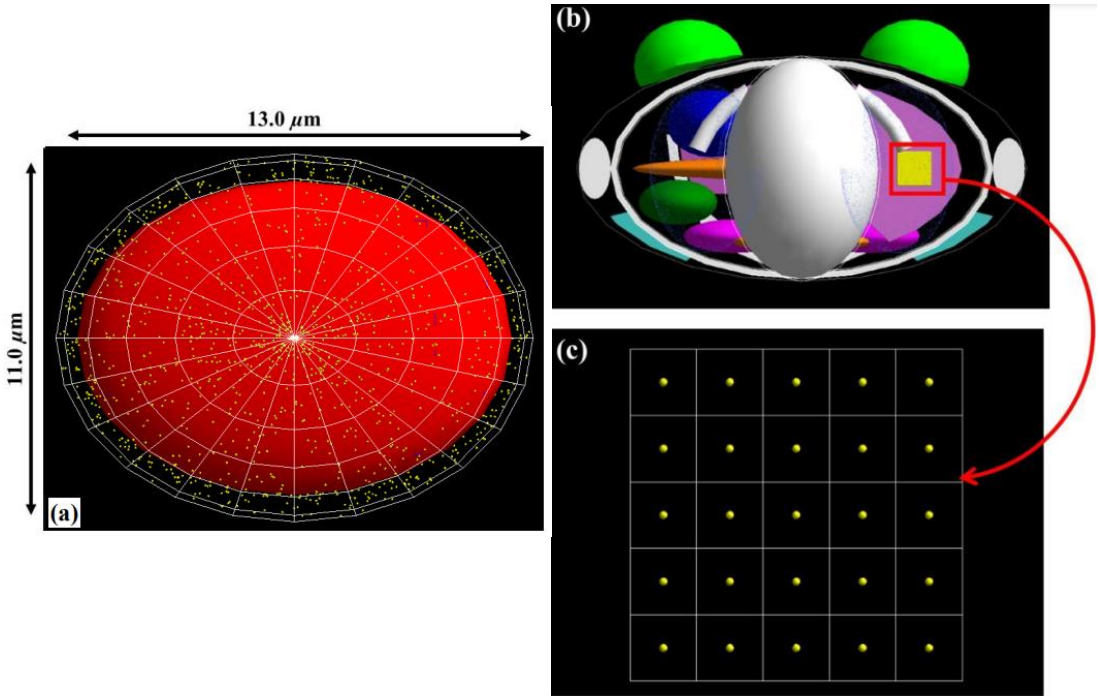
[۱۰۵] Gold Nano Particle

[۱۰۶] Condense history

[۱۰۷] Track structure

[۱۰۸] Dose Enhancement Ratio

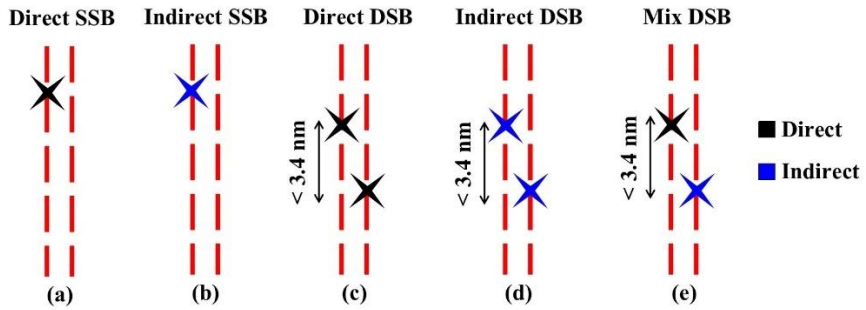
WholeNuclearDNA [۸]، از مثال‌های رسمی ابزار Geant٤، برای شبیه‌سازی جزئیات ساختار DNA استفاده کردیم. مدل سلولی شامل یک هسته و یک پوسته به عنوان سیتوپلاسم است. کل سلول یک بیضی‌گون با ابعاد ۱۳ × ۱۱ × ۵ میکرومتر است که هسته آن سلول ابعاد ۱۱/۸ × ۱۰ × ۳ میکرومتر دارد (شکل ۱).



شکل (۱) (الف) هندسه سلول و هسته آن در مقیاس میکروسکوپی و (ب) هندسه فانتوم MIRD و تومور حاوی GNP در مقیاس ماکروسکوپی.

در مجموع ۱۵۴۴، ۳۶۰۳ و ۵۶۶۲ نانوذرات طلا به ترتیب با غلظت‌های ۳، ۵ و ۷ mg/g در سیتوپلاسم سلول کاشته شدند. در این مرحله، منبع تابش به صورت یک چشمه سطحی بیضوی با دو محور به اندازه ۱۳ × ۱۱ میکرومتر شبیه‌سازی شد تا به صورت کامل سلول را تحت پوشش قرار دهد. هدف این است که اثر فوتون ها بر آسیب DNA شمارش شود بنابراین تمام فوتون‌ها به صورت موازی به سمت سلول تابیده شدند.

آسیب DNA به دو دسته کلی تقسیم می‌شود: شکست تک‌رشته‌ای (SSB) و شکست دورشته‌ای (DSB) که می‌توانند مستقیم، غیر مستقیم یا مخلوط باشند. آسیب‌های مستقیم و غیرمستقیم DNA به ترتیب آسیب‌های ناشی از مراحل فیزیکی و شیمیایی هستند. منظور از مرحله فیزیکی مرحله‌ای است که تمام ذرات اولیه و ثانویه در حجم هدف برهمکنش کرده و منجر به یونش و تحریک مولکول‌های آن شده است. مرحله شیمیایی نیز متناظر با رادیولیز آب می‌باشد که در آن رادیکال‌های آزاد به دلیل نهشت انرژی در مرحله فیزیکی تولید و پخش می‌شوند. یک SSB منفرد زمانی اتفاق می‌افتد که انرژی بالاتر از ۱۷/۵ eV در DNA رسوب می‌کند. انرژی‌های ذخیره‌شده کمتر از ۱۷/۵ eV منجر به SSB نمی‌شوند. یک DSB توسط دو SSB در رشته‌های DNA مقابل با فاصله ۳/۴ نانومتر (معادل ۱۰ جفت باز) القا می‌شود. آسیب مخلوط (Mix) برای مواردی است که دو آسیب SSB از مراحل مختلف منجر به یک DSB شود. شکل ۲ طبقه‌بندی آسیب DNA را نشان می‌دهد که در نتیجه مراحل فیزیکی و شیمیایی است.



شکل (۲) (a) آسیب تک رشته ای مستقیم، (b) آسیب تک رشته ای غیرمستقیم، (c) آسیب دو رشته ای مستقیم، (d) آسیب دو رشته ای غیرمستقیم، (e) آسیب دو رشته ای مخلوط.

DER در شبیه‌سازی ماکروسکوپی و میکروسکوپی به ترتیب با معادله (۱) و معادله (۲) محاسبه شد:

$$DER = D_{GNP}^{Tumor} / D_{\cdot}^{Tumor} \quad (۱)$$

$$DER = D_{GNP}^{Cell} / D_{\cdot}^{Cell} \quad (۲)$$

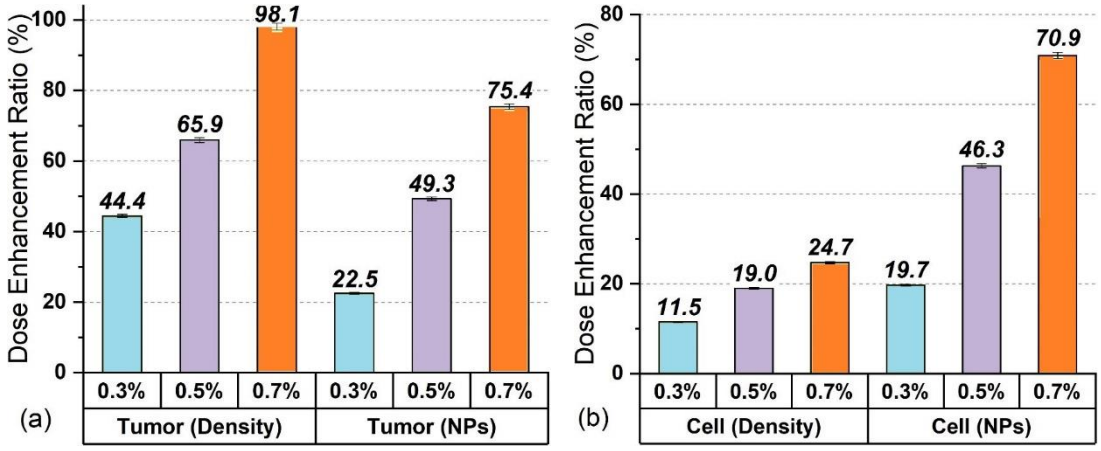
که در آن D_{GNP}^{Tumor} دز کل در تومور با حضور نانوذرات و $D_{\cdot}^{Tumor}$ دز کل در تومور بدون حضور نانوذرات است. در حالتی که تنها اثر افزایش چگالی تومور مدنظر است، DER از رابطه ۳ محاسبه شده است:

$$DER = D_{new}^{Tumor} / D_{original}^{Tumor} \quad (۳)$$

که در آن D_{new}^{Tumor} دز کل در تومور با چگالی جدید ناشی از حضور GNP و $D_{original}^{Tumor}$ دز کل در تومور با چگالی اولیه است.

۳- نتایج:

در شکل ۳، DER در دو مقیاس ماکروسکوپی (تومور) و میکروسکوپی (سلولی) مقایسه شده است. دو رویکرد متفاوت از تعریف فیزیکی و غیر فیزیکی (بر اساس چگالی) GNP مقایسه شده است. جدول (۱) فراوانی برهمکنش‌های فیزیکی فوتون‌های کم انرژی یعنی فوتوالکتریک و کامپتون را به ازای یک فوتون اولیه با و بدون حضور GNP با غلظت‌های مختلف در تومور نشان می‌دهد. خطای محاسبات حداکثر ۱ درصد بود که به شکل میله‌های خطا در شکل قابل مشاهده است.

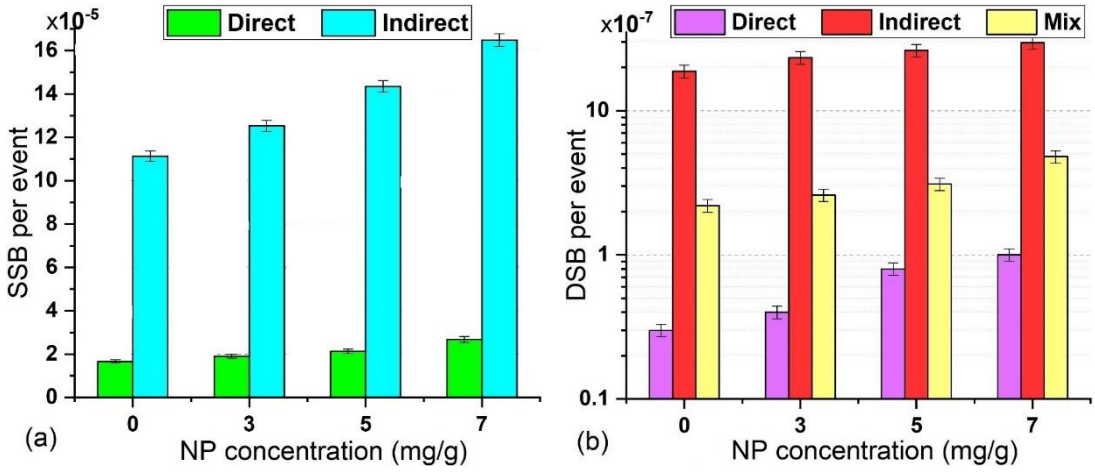


شکل (۳) ضریب افزایش دز در مقیاس ماکروسکوپی ناشی از ۳، ۵، ۷ mg/g نانوذره طلا (الف) در تومور (مقیاس ماکروسکوپی) و (ب) در سلول (مقیاس میکروسکوپی).

جدول ۱: فراوانی برهمکنش‌های فوتوالکتریک و کامپتون به ازای یک فوتون اولیه با و بدون حضور GNP با غلظت‌های مختلف در تومور.

غلظت نانوذرات (mg/g)	رویکرد تعریف فیزیکی GNP		رویکرد افزایش چگالی تومور	
	فوتوالکتریک	کامپتون	فوتوالکتریک	کامپتون
۰	۰/۲۰۳	۰/۲۱۳	۰/۲۰۳	۰/۲۱۳
۳	۰/۲۷۲	۰/۲۱۱	۰/۳۴۴	۰/۲۱۲
۵	۰/۳۵۰	۰/۲۰۹	۰/۵۳۵	۰/۲۰۹
۷	۰/۴۲۵	۰/۲۰۹	۰/۷۳۰	۰/۲۰۵

آسیب DNA القاشده (SSBهای مستقیم و غیرمستقیم و همچنین DSBهای مستقیم، غیر مستقیم و ترکیبی) در هر رویداد در یک سلول فیبروبلاست با و بدون حضور GNP در شکل ۴ ارائه شده است. در این شکل نیز خطای محاسبات کمتر از ۱ درصد بود که به شکل میله‌های خطا در شکل قابل مشاهده است.



شکل (۲) (الف) شکست تک‌رشته‌ای (SSB) و (ب) شکست دورشته‌ای (DSB) القاشده در DNA به ازای یک رویداد در یک مدل سلول فیبروبلاست با و بدون حضور نانوذرات طلا در سیتوپلاسم سلول.

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

مطابق شکل ۳، با افزایش غلظت GNP، دز به سرعت افزایش می‌یابد و همچنین، نتایج دو رویکرد متفاوت برای تعریف نانوذرات کاملاً متفاوت شده است. در مقیاس ماکروسکوپی، وقتی GNPها به صورت فیزیکی تعریف می‌شوند، DER کمتر از زمانی است که فقط چگالی تومور دستکاری می‌شود. در مقیاس میکروسکوپی، این روند برعکس است. یکی از دلایلی که در مطالعات شبیه‌سازی قبلی، بسیاری از محققین از روش افزایش چگالی برای محاسبه DER در مقیاس ماکروسکوپی استفاده کردند، این است که تعداد زیادی GNP باید برای یک درصد وزنی معمول تعریف شوند و این امر به سیستم‌های محاسباتی بسیار قوی نیاز داشت. اخیراً، بسیاری از محققان به سمت شبیه‌سازی در مقیاس میکروسکوپی روی آورده‌اند تا بتوانند غلظت‌های بالاتری از GNP را برای محاسبات DER شبیه‌سازی کنند. مطابقت DER با تعریف فیزیکی GNPها در هر دو مقیاس شبیه‌سازی، اهمیت تعریف فیزیکی GNP را در هر دو مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی برجسته می‌کند (شکل ۳ را ببینید). مزیت شبیه‌سازی در مقیاس میکروسکوپی این است که به دلیل ابعاد میکرومتری سلول‌ها و تعداد به نسبت کم نانوذرات، امکان شبیه‌سازی غلظت‌های بالاتر نانوذرات وجود دارد. علت تفاوت فراوانی برهم‌کنش‌ها در جدول (۱) برای دو رویکرد ناشی از آن

است که در رویکرد فیزیکی نانوذرات، تومور کاملا از جنس بافت نرم است و چگالی پایینی (معادل آب) دارد و به دلیل ابعاد بسیار ریز نانوذرات، احتمال برهمکنش فوتون با آنها کم است و بنابراین فوتوالکتریک به نسبت کمتر رخ میدهد. اما در رویکرد افزایش چگالی، تمام تومور حاوی چگالی افزایش یافته خواهد بود و به همین دلیل با افزایش غلظت نانوذرات، فراوانی فوتوالکتریک بیشتر از رویکرد اول افزایش یافته است. مطابق شکل ۴، با افزایش غلظت GNP، آسیب‌های SSB و DSB به ازای هر فوتون اولیه افزایش می‌یابد زیرا با افزایش غلظت GNPها، احتمال برخورد فوتون‌ها به آن‌ها افزایش می‌یابد. همچنین افزایش تولید الکترون‌های ثانویه پرانرژی به دلیل افزایش اثر فوتوالکتریک و همچنین الکترون‌های اوژه (متعاقب پدیده فوتوالکتریک) مشاهده خواهد شد. این نکته با جدول (۱) مطابقت دارد که با افزایش غلظت GNP، فراوانی فوتوالکتریک افزایش می‌یابد. این الکترون‌های ثانویه اضافی، عامل اصلی آسیب DNA هستند. غالب بودن آسیب غیرمستقیم DNA با مطالعات قبلی مطابقت دارد [۹]. به این دلیل است که با افزایش انرژی نهشت‌شده در سلول، رادیکال‌های آزاد بیشتری در مرحله شیمی تولید می‌شود. به طور کلی، مطالعات شبیه‌سازی مونت‌کارلو همزمان در هر دو مقیاس ماکروسکوپی و میکروسکوپی برای درک بهتر خروجی‌های دزیمتری توصیه می‌شود.

به عنوان نتیجه‌گیری می‌توان گفت که نانوذرات طلا یک عامل امیدوارکننده برای درمان تومور ریه همراه با براکی‌تراپی با چشمه ^{125}I هستند، زیرا می‌توانند دز تومور را تا ۷۰٪ افزایش دهند. آسیب DNA حاصل به ازای هر فوتون اولیه با افزایش غلظت نانوذرات طلا افزایش یافت، که سودمندی نانوذرات طلا با غلظت‌های بالاتر (در صورت امکان) را در درمان تومورهای ریه با دانه‌های ^{125}I تایید می‌کند.

۵ - مراجع:

[۱] Skowronek, J. (۲۰۱۵). Brachytherapy in the treatment of lung cancer–a valuable solution. Journal of contemporary brachytherapy, ۷(٤), ۲۹۷-۳۱۱.

[۲] Rivard, M. J., and et al. (۲۰۰٤). Update of AAPM Task Group No. ٤۳ Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Medical physics, ۳۱(۳), ٦۳۳-٦۷٤.

[۳] Laprise-Pelletier and et al. (۲۰۱۸). Gold Nanoparticles in Radiotherapy and Recent Progress in Nanobrachytherapy. Advanced healthcare materials, ۷(۱٦), e۱۷۰۱٤٦۰.

[٤] Dheyab, M. A. and et al. (۲۰۲۳). Monte Carlo simulation of gold nanoparticles for X-ray enhancement application. Biochimica et biophysica acta. General subjects, ۱۸٦۷(٤), ۱۳۰۳۱۸.

[٥] Taheri, A. and et al. (۲۰۲۳). A review of recent advances in the modeling of nanoparticle radiosensitization with the Geant٤-DNA toolkit. Radiation Physics and Chemistry, ۱۱۱۱٤٦.

[٦] Nikjoo, H., and et al. (۲۰۰٦). Track-structure codes in radiation research. Radiation Measurements, ٤۱(۹-۱۰), ۱۰٥۲-۱۰۷٤.

[۷] Agostinelli S, and et al. (۲۰۰۳). Geant٤—a simulation toolkit. Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. A Accel. Spectrometers, Detect. Assoc. Equip. ٥۰٦, ۲٥۰–۳۰۳.

[۸] Dos Santos, M., and et al. (۲۰۱۳). Influence of the DNA density on the number of clustered damages created by protons of different energies. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, ۲۹۸, ٤۷-٥٤.

[۹] Jalalvand, Z., and et al. (۲۰۲٤). Assessment of early DNA damage induced in human fibroblasts by four therapeutic radionuclides using Geant٤-DNA. Radiation Physics and Chemistry, ۲۱۹, ۱۱۱٦۷۰.

بررسی تاثیر رادن تراپی در آب و هوا بر میزان تولید سلول‌های بنیادی (کد مقاله : ۱۱۸۹)

عابدی، گیتا [۱*]- رضایی راینی نژاد، محمدرضا -[۱] اتقایی، مرجان [۱]

۱. دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته ، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین ، گروه مهندسی هسته‌ای

چکیده:

علی رغم تاثیرات منفی رادن در بروز سرطان‌های ریوی و پوستی، امکان استفاده از رادن در درمان بیماری‌های پوستی و ریوی بعنوان رادن تراپی وجود دارد. در این مطالعه با استفاده از نتایج دزیمتری شبیه‌سازی شده توسط *MCNPX* برای رادن در اندام‌های یک فانتوم *MIRD* سعی شده تغییر در میزان تولید سلول‌های بنیادی بررسی شود. میزان دز در آب و هوا محاسبه شده و در معادله دیفرانسیل سلول‌های بنیادی تاثیر داده شده و سپس این معادله توسط روش رانگ کوتا مرتبه ۴ حل شد. نتایج نشان می‌دهد که دز رادن باعث کاهش میزان تولید سلول‌های بنیادی در مدت ۴ روز می‌شود. در انتهای روز ۴ میزان تراکم سلول‌های بنیادی برای یک شخص در آب و هوا به میزان ۲.۶۵ درصد و ۱۲.۳۳ درصد کاهش یافت.

کلمات کلیدی: رادن، دزیمتری، رادن تراپی، فانتوم ***MCNP*** ***MIRD***، رانگ کوتا مرتبه ۴، سلول‌های بنیادی، آب، هوا

Investigating the impact of radon therapy on the production of stem cells in water and air

Abedi, Gita[۱*], Rezaie, Mohammadreza[۱], Atghaie, Marjan[۱]

۱. University of Postgraduate Studies in Industry and Advanced Technology, Faculty of Modern Sciences and Technologies & Department of Nuclear Engineering.

Abstract:

Despite the negative effects of radon in the development of lung and skin cancers, there is the possibility of using radon in the treatment of skin and lung diseases as radon therapy. In this study, using dosimetry results simulated by MCNPX code for radon in the MIRD phantom organs, an attempt has been made to examine the change in the production of stem cells. The dose in water and air has been calculated and incorporated into the differential equation of stem cells, which was then solved using the fourth-order Runge-Kutta method. The results indicate that the radon dose leads to a decrease in the production of stem cells over a period of ٤ days. At the end of day ٤, the density of stem cells for a person in water and air decreased by ٢,٦٥ percent and ١٢,٣٣ percent respectively.

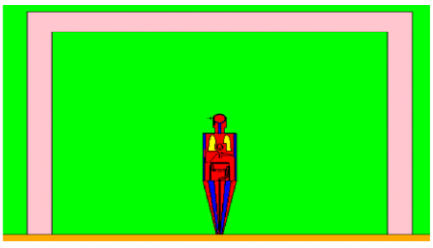
Key words: Radon, Dosimetry, Radon therapy, MIRD phantom, MCNP, Fourth-order Runge-Kutta, Stem cells, Water, Air

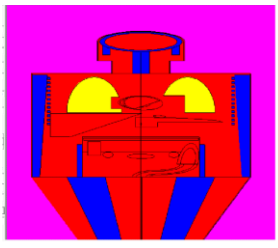
۱ - مقدمه:

رادن بطور کلی باعث ایجاد سرطان‌های ریوی و پوستی می‌شود، و دومین عامل مرگ و میر در سطح جهان بشمار می‌آید [۱]. این حقیقت درحالی است که، شخص بطور دائم در معرض تابش‌های آلفای ناشی از رادن و دختران آن قرار گیرد [۲]. در حالتی که فضا عاری از رادن فرض شود، می‌توان در زمان محدود با در معرض قرار دادن بدن در آب یا هوا از فواید درمان رادن بهره برد[۳]. عملی که در رادن تراپی معمول است به این صورت است که، اشخاص جهت درمان در اتاقک‌های مخصوص برای این امر قرار می‌گیرند[۴]. در این حالت تابش رادن از سنگ‌های گرانیت یا رادیواکتیو خارج شده، و نسبت به بسته بودن فضای مورد استفاده، غلظت رادن برای انجام رادن تراپی بالا می‌رود[۵]. در این تحقیق سعی شده است، میزان تولید سلول‌های بنیادی مورد بررسی قرار گیرد. برای این منظور ابتدا یک فانتوم میرد[۱۰۹] در کد MCNPX[۱۱۰] که یک کد اتمی هسته‌ای است، و قادر به ردیابی ۳۲ ذره اتمی و هسته‌ای، در محیط‌های آب و هوا در نظر گرفته می‌شود[۶, ۷]. با محاسبه‌ی میزان دز در اندام‌های بدن تاثیرات آن در معادلات خون خصوصا معادله سلول‌های بنیادی تفسیر یافته و با استفاده از روش رانگ کوتا مرتبه ۴[۱۱۱] بررسی می‌شود[۸]. برای حل معادلات دیفرانسیل روش‌های زیادی وجود دارد که روش رانگ کوتا یکی از کارآمد ترین آن‌ها بشمار می‌رود[۹]. جهت حل معادلات دیفرانسیل به روش رانگ کوتا نیاز به صحت سنجی‌هایی است که روش کار را تایید کند. بنابراین سعی می‌شود با توجه به تحقیقات سایر محققان رفتار زمانی سلول‌های بنیادی استخراج شده و با روش رانگ کوتا ضرایب مخصوص معادلات دیفرانسیل سلول‌های بنیادی محاسبه شود[۱۰]. داده های بدست آمده در این تحقیق توسط نرم‌افزار Origin مورد تحلیل و بررسی قرار گرفت[۱۱]. چگونگی این تحقیق در بخش‌های بعدی توضیح داده خواهد شد.

۲ - روش کار:

این تحقیق در پنج مرحله انجام شده است. در مرحله اول با قرار دادن یک فانتوم میرد در فایل ورودی کد MCNPX در آب و هوا با در نظر گرفتن ضرایب تعادلی رادن و دختران آن میزان آهنگ روزانه دوز محاسبه می‌شود. سپس رفتار زمانی سلول‌های بنیادی از منابع معتبر استخراج می‌شود. با حل معادله دیفرانسیل سلول‌های بنیادی به روش رانگ کوتا سعی می‌شود ضرایب موجود طوری اصلاح شوند تا نتایج آن با داده‌های معتبر استخراج شده همخوانی داشته باشد. با تاثیر میزان دز رادن ودختران آن در آب و هوا در معادله سلول‌های بنیادی، میزان تغییر در تولید سلول‌های بنیادی به روش رانگ کوتا مرتبه ۴ بررسی می‌شود. شکل(۱) فانتوم میرد را در آب و هوا نشان می‌دهد.





[illegible]

[۱۰۹] MIRD(Medical Internal Radiation Dose)

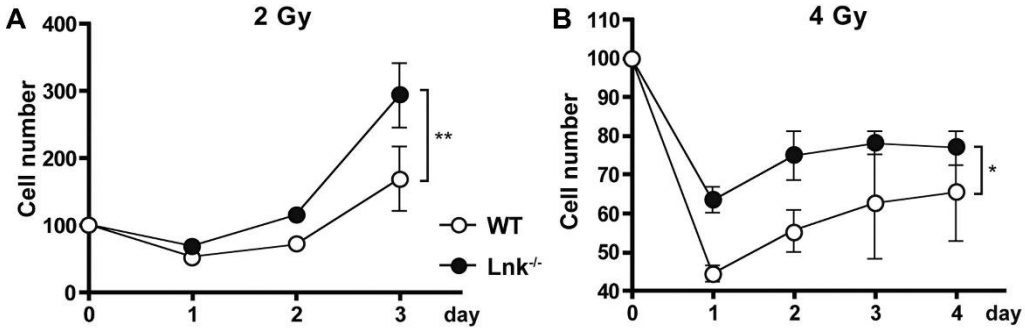
[۱۱۰] Monte Carlo N-Particle Transport Code

[۱۱۱] Fourth-order Runge-Kutta

ابعاد فضای اطراف فانتوم میرد در حد برد ذره آلفای MeV ۷.۶۹ در هوا فرض می‌شود. برای فانتوم میرد درآب فضای اطراف فانتوم در حدود μm۵۰ که برابر برد آلفایMeV ۷.۶۹ در آب است در نظر گرفته می‌شود. در این حالت سطح بدن یک فرد بزرگسال برابر ۳cm۱۴۵۵۳ است که از معادله(۱)[۱۲]:

$$\text{مساحت سطح بدن} = ۰,۰۰۷۱۸٤ \times (\text{Height(cm)}^{۰,۷۲۵}) \times (\text{Weight(kg)}^{۰,٤۲۵}) \quad (۱)$$

بدست می‌آید. در این حالت حجم اطراف فانتوم برابر$۴۴۰۰۷۳cm^۳$ برای هوا و $۷۲cm^۳$ برای آب با توجه به داده‌های کد MCNPX خواهد بود. برای هوا میزان غلظت رادن برابر $۱ \frac{Bq}{m^۲}$ و برای آب برابر$۱ \frac{kBq}{m^۲}$ فرض می‌شود. اکتیویته رادن در فضای اطراف فانتوم میرد از معادله A=CV بدست می‌آید. میزان دز در اندام‌های مختلف میرد با توجه به تالی ✻6f برحسب$\frac{MeV}{g}$ بدست می‌آید که در ضرب۱.۶۷×۱۰^{-۱۰} برای تبدیل آن به Gy ضرب می‌شود. با جمع دز در اندام‌های مختلف میزان دز ذرات آلفا در فانتوم میرد محاسبه خواهد شد. چشمه‌ی مورد نظر یک چشمه آلفا با انرژی‌هایMeV ۵.۴۹، ۶و۷.۶۹ است که ضریب هر چشمه با توجه به ضرایب تعادلی بین رادن و دختران برابر ۰.۷۲۳ و ۰.۲۱۷ در نظر گرفته می‌شود. رفتار زمانی سلول‌های بنیادی با توجه به منابع معتبر در شکل (۲) نشان داده شده است.



شکل(۲): رفتار زمانی سلول‌های بنیادی WT و Lnk برحسب زمان[۱۰].

۲-۱- معادله سلول‌های بنیادی

معادله(۲) معادله دیفرانسیل سلول‌های بنیادی در مغز استخوان را نشان می‌دهد [۱۳].

$$\frac{d\,x_۱^{ud}}{dt} = \left(\frac{\alpha x_۱^{ud}}{۱+\beta(x_۱+\theta_۲x_۲+\theta_۳x_۳} - \gamma x_۱^{ud} - \frac{N}{D_۱}x_۱^{ud}\right) \quad (2)$$

در این معادله ضریب γ برابرN ،۱,٤۰ $day^{-۱}$ آهنگ دز برحسب $\frac{Gy}{day}$ و $D_۱$ یک مقدار مشخصی از دز برحسب Gy است[۱۴]. باتوجه به شکل (۲) ضریب α برای سلول بنیادی نوع WT برابر ۷ وبرای نوع Lnk برابر ۸ محاسبه شد. همچنین ضریب β با توجه به داده‌های شکل(۲) برابر ۰.۰۰۰۱۸ در نظر گرفته شده است. مقدار ضرایب بازدارنده‌ی $\theta_۲$ و$\theta_۳$ به علت اینکه هیچ داده‌ای در مراجع ذکر نشده است صفر در نظر گرفته شد. ضریب $D_۱$ برای هوا برابر۰.۵nGy و برای آب برابر۵pGy در نظر گرفته شد. نرخ دز N با توجه به محاسبات مونت کارلو بدست می‌آید.

۲-۲- معادلات رانگ کوتا مرتبه۴

روش رانگ کوتا مرتبه ۴ یک روش حل معادلات دیفرانسیل است که سری این معادلات در معادله (۲) نشان داده شده است[۸].

$$K_1 = hf(x_n, y_n)$$

$$K_2 = hf(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2})$$

$$K_3 = hf(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_2}{2})$$

$$K_4 = hf(x_n + h, y_n + k_3)$$

$$y_n + 1 = y_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5)$$

در این معادلات h پله تغییرات است.

با تاثیر میزان دز در معادلات سلول‌های بنیادی می‌توان تغییر در میزان تولید آن‌ها مورد مطالعه قرار داد.

۳ - نتایج:

۳-۱- نتایج دزیمتری در آب و هوا

نتایج دزیمتری با اعمال ضرایب مربوط نشان می‌دهد که آهنگ دز ناشی از ۱ $\frac{Bq}{m^2}$ رادن در هوا و ۱ $\frac{kBq}{m^2}$ رادن در آب برابر جدول (۱) و (۲) خواهد بود.

جدول(۱): میزان دز در هوا

رادن در هوا		
دز (Mev/gr)	حجم(gr)	سلول
۰.۰۱۵۴ ۱۰^۸×۲.۶۹۲۴۶	۱۰^۴×۴.۴۸۱۳۶	۱۰۰ تنه
۰.۵۷۹۵ ۱۰^۱۰×۱.۴۴۰۳۱	۱۰^۳×۵.۴۶۰۰۰	۲۰۰ سر
۰.۰۱۲۳ ۱۰^۸×۸.۸۰۶۱۱	۱۰^۴×۲.۱۶۳۲۰	۳۰۰ پاها
۰.۵۱۱۷ ۱۰^۹×۳.۹۵۶۳۸	۱۰^۲×۳.۰۹۸۱۶	پایین روده بزرگ ۱۹۰۰-۱۹۰۳ کولون نزولی کولون سیگموئید
۰.۰۰۲۳ ۱۰^۴×۱.۶۵۵۵۷	۱۰^۲×۳.۳۰۷۲۰	۳۲۰۰ پوست سر و گردن

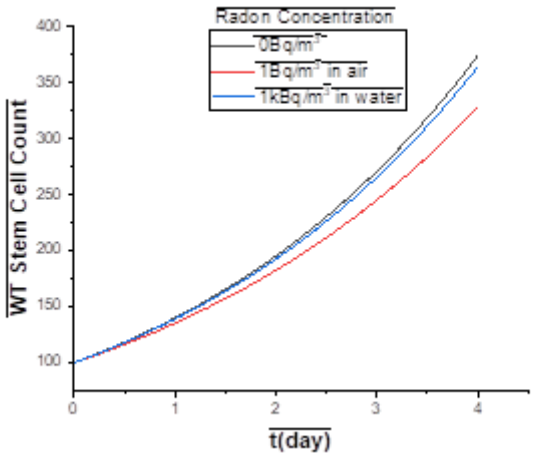
۰.۰۰۱۳ ۱۰^{۴}×۱.۱۸۲۴۰	۱۰^{۳}×۱.۴۹۷۶۰	۳۳۰۰ پوست تنه
۰.۰۰۱۲ ۱۰^{۴}×۱.۵۸۷۶۲	۱۰^{۳}×۱.۲۵۸۴۰	۳۴۰۰ پوست پاها

جدول(۲): میزان دز در آب

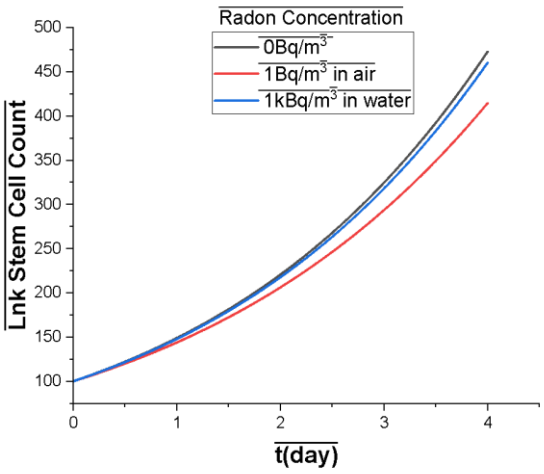
رادن در آب		
دز (Mev/gr)	حجم(gr)	سلول
۰.۴۵۳۶ ۱۰^{۱۰}×۲.۱۶۴۲۸	10^4×2.16320	۳۰۰ پاها
۰.۱۲۸۹ ۱۰^{۷}×۱.۶۶۵۲۳	10^2×3.30720	۳۲۰۰ پوست سر و گردن
۰.۰۵۷۶ ۱۰^{۷}×۱.۸۶۳۸۶	10^3×1.49760	۳۳۰۰ پوست تنه
۰/٦٤۰ ۱۰^{۷}×۱.۷۶۴۶۸	10^3×1.25840	۳۴۰۰ پوست پاها

۳-۲- نتایج میزان دز برای سلول‌های بنیادی

میزان دز در آب و هوا برای سلول‌های بنیادی نوع WT و Lnk ومیزان تغییر در تولید سلول‌های بنیادی به روش رانگ کوتا مرتبه ۴ محاسبه شد که نمودارهای آن‌ها در شکل‌های (۱)و (۲) آورده شده است.



شکل(۱): تغییر سلول‌های بنیادی نوع WT در آب و هوا



شکل(۲): تغییر سلول‌های بنیادی نوع Lnkدر آب و هوا

بررسی نمودار شکل‌های (۱) و (۲) نشان می‌دهد که میزان تغییر سلول‌های بنیادی در هوا بیش‌تر از آب به علت بیش‌تر بودن میزان دز رادن و دختران آن در هوا است.

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این تحقیق تاثیر ۴ روز رادن تراپی در آب و هوا بر میزان تولید سلول‌های بنیادی با استفاده از نتایج دزیمتری استخراج شده در فانتوم میرد توسط کد MCNPX و تاثیر آن در معادلات سلول‌های بنیادی که با روش رانگ کوتا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد که برای ۱ $\frac{Bq}{m^3}$ رادن در هوا میزان تغییر تولید سلول‌های بنیادی به میزان ۱۲.۳۴ برای سلول نوع WT و۱۲.۳۱ برای نوع Lnk می‌باشد. نتایج همین عمل برای ۱ ۲^kBq/m رادن در آب نشان می‌دهد میزان تغییر تولید سلول‌های بنیادی ۲.۶۵ برای نوع WT و ۲.۶۴ برای نوع Lnk است. در نتیجه با توجه به کم بودن میزان تغییرات می‌توان نتیجه گرفت که رادن تراپی تاثیر زیادی در تغییر تراکم سلول‌های بنیادی ندارد.

۵- مراجع:

[۱] Nunes LJ, Curado A, Graça LC, Soares S, Lopes SI. Impacts of indoor radon on health: a comprehensive review on causes, assessment and remediation strategies. International Journal of Environmental Research and Public Health. ۲۰۲۲ Mar ۲۵;۱۹(۷):۳۹۲۹.

[۲] Degu Belete G, Alemu Anteneh Y. General overview of radon studies in health hazard perspectives. Journal of Oncology. ۲۰۲۱;۲۰۲۱(۱):٦٦٥٩٧٩٥.

[۳] Dobrzyńska MM, Gajowik A, Wieprzowski K. Radon–occurrence and impact on the health. Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. ۲۰۲۳;٧٤(۱):٥-١٤. (Time New Roman, size ۱۱regular)

[٤] Maccarone MC, Scanu A, Coraci D, Masiero S. The potential role of spa therapy in managing frailty in rheumatic patients: a scoping review. InHealthcare ٢٠٢٣ Jun ٣٠ (Vol. ١١, No. ١٣, p. ١٨٩٩). MDPI.

[٥] Domingos FP, Sêco SL, Pereira AJ. Thoron and radon exhalation and emanation from granitic rocks outcropping in the Central Iberian Zone (Portugal). Environmental Earth Sciences. ٢٠٢١ Nov;٨٠(٢٢):٧٥٣.

[٦] Elshami W, Tekin HO, Issa SA, Abuzaid MM, Zakaly HM, Issa B, Ene A. Impact of eye and breast shielding on organ doses during cervical spine radiography: design and validation of MIRD computational phantom. Frontiers in Public Health. ٢٠٢١ Oct ٢٢;٩:٧٥١٥٧٧.

[٧] Tekin HO, ALMisned G, Issa SA, Zakaly HM. A rapid and direct method for half value layer calculations for nuclear safety studies using MCNPX Monte Carlo code. Nuclear Engineering and Technology. ٢٠٢٢ Sep ١;٥٤(٩):٣٣١٧-٢٣.

[٨] D'Arienzo MP, Rarità L. Dynamics of Blood Flows in the Cardiocirculatory System. Computation. ٢٠٢٤ Sep ٢٥;١٢(١٠):١٩٤.

[٩] Tan D, Chen Z. On a general formula of fourth order Runge-Kutta method. Journal of Mathematical Science & Mathematics Education. ٢٠١٢;٧(٢):١-٠.

[١٠] Suzuki N, Yamazaki S, Ema H, Yamaguchi T, Nakauchi H, Takaki S. Homeostasis of hematopoietic stem cells regulated by the myeloproliferative disease associated-gene product Lnk/Sh٢b٣ via Bcl-xL. Experimental hematology. ٢٠١٢ Feb ١;٤٠(٢):١٦٦-٧٤.

[١١] https://www.originlab.com/origin

[١٢] Burton RF. Estimating body surface area from mass and height: theory and the formula of Du Bois and Du Bois. Annals of human biology. ٢٠٠٨ Jan ١;٣٥(٢):١٧٠-٨٤.

[١٣] Khandaker MU, Hassanpour M, Khezripour S, Rezaei MR, Bazghandi A, Hassanpour M, Faruque MR, Bradley DA. Investigation of the effect of ١٣١I on blood parameters for thyroid cancer treatment. Radiation Physics and Chemistry. ٢٠٢٣ Jul ١;٢٠٨:١١٠٨٩٧.

[١٤] Fedorov NA. Normal Haemopoiesis and its Regulation, Meditsina, Moscow.

بهینه سازی پارامترهای موثر بر تولید رادیونکلئید ایتربیم– ۱۶۹ برای کاربرد پزشکی (کد مقاله : ۱۲۱۳)

کلوخی، فاطمه[۱*]- آقامیری، سید محمود رضا [۱] – پور بیگی، حسین [۲]
- مرادی، کورش [۲] – عبودزاده، محمدرضا [۲] -زهرا، کریمی[۳]
۱. دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی هسته‌ای، گروه پرتو پزشکی
۲. پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها،
۳. سازمان انرژی اتمی ایران، شرکت پارس ایزوتوپ

چکیده:

رادیونوکلئید ایتربیم-۱۶۹ با نیمه عمر ۳۲ روز و انتشار پرتوهای ایکس و گاما با انرژی متوسط مناسب در براکی‌تراپی و رادیوگرافی صنعتی است. در این مطالعه، پارامترهای مؤثر بر تولید این رادیونوکلئید با استفاده از راکتور تحقیقاتی تهران، مورد بررسی قرار گرفت. جهت اعتبارسنجی محاسبات فعالسازی نوترونی برای هدف ایتربیم طبیعی، فعالسازی یک نمونه درشار s^{-1} cm^{-2}۱۰^{۱۳}× ۳ بطور تجربی انجام شد و خلوص رادیونوکئیدی آن ارزیابی گردید. نتایج حاکی از آن است که مقدار بیشینه اکتیویته قابل دسترس برای هدف طبیعی درشار cm^{-2} s^{-1}۱۰^{۱۳}× ۷ بعد از زمان خنک سازی ۶۰ روز برابر با mCi/mgr ۰/۶ بدست خواهد آمد که برای براکی تراپی با آهنگ دز پایین دارای خلوص بالای رادیونکلیئدی بوده و مقرون بصرفه می باشد.

کلمات کلیدی:ایتربیم۱۶۹، تولید رادیوایزوتوپ ، شار نوترون ، چشمه پزشکی

Evaluation of the effective parameters for the production of Ytherbium-۱۶۹ for medical application

Koulokhi, Fatemeh[۱]*; Aghamiri, S. Mahmoud Reza[۱]; Poorbaygi, Hosein[۲]; Moradi, Kourosh [۲]; Aboudzadeh, Mohammad Reza [۲]; Karaimi, Zahra [۳]

۱. Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Department of Radiomedicine
۲. Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School,
۳. Atomic Energy Organization of Iran, Pars Isotope Company

Abstract:

Ytterbium-۱۶۹ radionuclide, due to its unique characteristics including a half-life of ۳۲ days and emission of X-rays and gamma with suitable energy (E_{mean} = ۹۰ keV), has extensive applications in brachytherapy and industrial radiography. In this study, the effective parameters at the radionuclide production using the Tehran Research Reactor were investigated. To validate the neutron activation calculations for natural ytterbium target, an experimental test was conducted under thermal neutron flux of ۳×۱۰^{۱۳} $cm^{-۲}s^{-۱}$. The results demonstrated that the activity maximum using natural ytterbium-۱۶۸ target in thermal neutron flux of ۷×۱۰^{۱۳} $cm^{-۲}s^{-۱}$ was ۰،۶ mCi/mg after the cooling time of ۶۰ days which is high radionuclide purity and cost-effective for low dose rate brachytherapy.

Keywords: Ytterbium -۱۶۹, Tehran research reactor, neutron flux, medical source.

۱- مقدمه:

رادیونوکلئید ایتربیم-۱۶۹ (^{169}Yb) دارای انرژی میانگین ۹۰ keV بوده و گسیلنده پرتوهای ایکس با انرژی حدود ۵۰keV می باشد که انرژی مناسبی برای درمان تومورهای بدخیم است[۳-۱]. ^{169}Ybیک رادیونوکلئید مهم است با کاربرد براکی تراپی و رادیوگرافی صنعتی که عمدتاً از طریق واکنش نوترونی ^{169}Yb $^{168}Yb(n,\gamma)$ در راکتورهای تحقیقاتی تولید می‌شود [۵و۴]. واپاشی ^{169}Yb به شکل E.C. به حالت برانگیخته ^{169}Tmدر تراز ۳۱۶ keV انجام می گیرد که برانگیختگی مجدد غالب از طریق تبدیل داخلی خواهد بود. این چشمه رادیواکتیو منبع قوی از اشعه های ایکس در محدوده انرژی ۴۹/۸، ۵۰/۷ و ۵۷/۵ keV می باشد که در جدول (۱) لیست شده است. در رابطه ذیل طرح استحاله و معادله واپاشی ^{169}Yb نشان داده شده است[۶]. با توجه به آنکه فراوانی ایتربیم-۱۶۸ در ایتربیم طبیعی پایین است (۰/۱۳ ٪) برای تولید ^{169}Yb با اکتیویته بالا از هدف با غنای بالای ایتربیم۱۶۸ (حدود ۱۵ الی ۲۰ درصد) استفاده می شود که البته بسیار گرانقیمت است. در صورت استفاده از هدف ایتربیم طبیعی با چالش هایی همراه است که مهمترین آن تولید ناخالصی‌های رادیونوکلئیدی ^{175}Ybو^{177}Lu/^{177}Yb [۵].

جدول ۱: طیف انرژی ایکس و فوتونی گسیلشده از رادیونوکلئید ^{169}Yb

انرژی (keV)	۴۹/۸	۵۰/۷	۵۷/۵	۶۳/۱	۹۳/۶	۱۰۹/۸	۱۱۸/۲	۱۳۰/۵	۱۷۷/۲	۱۹۸/۰
نوع انرژی	X-ray	X-ray	X-ray	$\gamma_{۳}$	$\gamma_{۴}$	$\gamma_{۵}$	$\gamma_{۷}$	$\gamma_{۸}$	$\gamma_{۱۰}$	$\gamma_{۱۱}$
فراوانی	۰/۵۳	۰/۹۴	۰/۳۸۵	۰/۴۳۷	۰/۰۲۶۶	۰/۱۷۴	۰/۰۱۸۸	۰/۱۱۱	۰/۲۱۵	۰/۳۴۹۴

از قابلیت‌های مهم راکتور تحقیقاتی تهران، وجود کانال‌های پرتودهی مختلف است که امکان قرار دادن نمونه‌ها در نواحی با شار نوترونی متفاوت را فراهم می‌کند. در حال حاضر موقعیت های پرتودهی نمونه در قلب راکتور تحقیقاتی تهران برای شارنوترون حرارتی s^{-1} cm^{-2} s^{-1} ۳ ×۱۰^{۱۳} تا ۷ ×۱۰^{۱۳} و مدت زمان بیشینه یک هفته (۶ روز) قابل دست یابی است. هدف از این پژوهش بهینه سازی تولید رادیونوکلئید ^{168}Yb با استفاده از هدف ایتربیم طبیعی در راکتور تحقیقاتی تهران در محدوده شار های نوترون حرارتی قابل دسترس می باشد. در این تحقیق برای اولین بار آزمایشات تجربی جهت اعتبارسنجی محاسبات فعالسازی نوترونی برای تولید آزمایشگاهی ^{168}Yb با هدف طبیعی انجام گرفت. ضمنا خلوص رادیونوکلئیدی برای این روش تولید، بررسی می گردد.

۲- روش کار:

۲-۱ – محاسبات فعالسازی نوترونی :

مهم ترین واکنشی که در یک راکتور هسته ای برای تولید رادیونوکلئید ^{169}Yb از آن می توان بهره برد، واکنش جذب پرتوزا (n,γ) است[۶]. در جدول زیر رادیو نوکلئیدهای مختلفی که در فعالسازی ایتربیوم طبیعی با آن روبرو خواهیم بود به همراه ویژگی فیزیکی آنها، لیست شده است.

جدول۲: رادیو نوکلئیدهای عمده موجود در فعالسازی ایتربیم طبیعی

ایزوتوپ	درصد فراوانی	$\sigma_{th}(cm^{-1})$	رادیوایزوتوپ
ایتربیم-۱۶۸	٪ ۰/۱۳	۲۳×۱۰$^{-۲۱}$	ایتربیم-۱۶۹
ایتربیم-۱۷۴	۳۱٪/۸۳	۶/۹×۱۰$^{-۲۳}$	ایتربیم-۱۷۵
ایتربیم-۱۷۶	٪ ۱۲/۹	۳/۶×۱۰$^{-۲۱}$	ایتربیم-۱۷۷

اکتیویته نمونه در پایان فعالسازی هدف در رآکتورهای تحقیقاتی با رابطه(۱) بدست می‌آید:

$$A = \frac{mwa}{M} N_A(\sigma_{th}\varphi_{th} + I\varphi_{epi})(1 - e^{-\lambda t})e^{-\lambda t} \qquad (1)$$

در این رابطهA= اکتیویته رادیوایزوتوپ(Bq)، m=جرم کلی نمونه (g)،W= درصدوزنی عنصر، a=فراوانی ایزوتوپ،M= جرم اتمی ایزوتوپ (g)،N_A= عدد آووگادرو(۶/۰۲۵×۱۰^{۲۳})، σ_{th}= سطح مقطع جذب پرتوزای نوترون حرارتی(b)، I= انتگرال تشدید نوترونها فوق حرارتی، φ_{th}= شار نوترون حرارتی($cm^{-2}s^{-1}$)، φ_{epi} = شار نوترون فوق حرارتی($cm^{-2}s^{-1}$) ، λ= ثابت واپاشی رادیونوکلید تولید شده (h^{-1})،T= مدت زمان بمباران نوترونی(h)، t= مدت زمان سردشدن(h) [۶].

لازم به ذکر است که سطح مقطع برای نوترون فوق حرارتی در حدود ۱بارن الی ۵۰ بارن می‌باشد که در مقایسه با سطح مقطع نوترون حرارتی (۲۳۰۰ بارن)بسیار کمتر است[۷]. محاسبات فعالسازی دراین تحقیق نشان داد که سهم فعالسازی برای نوترون فوق حرارتی بسیار پایین بوده (۰/۱درصد اکتیویته کل) و فقط سهم مربوط به نوترونهای حرارتی بواسطه سطع مقطع بالای آن، برای تولید ^{۱۶۹}Yb با یستی در نظر گرفته شود و رابطه (۱) بصورت رابطه (۲) خلاصه می شود [۶].

$$A = \frac{mwa}{M} N_A(\sigma_{th}\varphi_{th})(1 - e^{-\lambda t}) \qquad (2)$$

اکتیویته ^{۱۶۹}Yb و ناخالصی های عمده آن یعنی ^{۱۷۵}Ybو ^{۱۷۷}Ybرا می‌توان از رابطه فوق محاسبه کرد. لازم به ذکر است جهت تخمین میزان ناخالصی ^{۱۷۷}Luبواسطه حضور ^{۱۷۷}Yb بایستی از رابطه ذیل استفاده نمود:

$$A = \lambda_z N_x \phi_{th} \sigma_x \left[\left(\frac{1-e^{-\lambda_z t}}{\lambda_z} + \frac{e^{-\lambda_y t} - e^{-\lambda_z t}}{\lambda_y - \lambda_z}\right)e^{-\lambda_z t_d} + \frac{(1-e^{-\lambda_y t})(e^{-\lambda_y t_d} - e^{-\lambda_z t_d})}{\lambda_z - \lambda_y} \right]$$

(۳)

که در آن شاخص X مرتبط با ^{۱۷۶}Yb، Y برای ^{۱۷۷}Ybو Z برای ^{۱۷۷}Lu است. فعالیت ^{۱۷۷}Lu با استفاده از معادله بالا محاسبه می‌شود. بنابراین، فعالیت ^{۱۷۷}Lu تولید شده در واکنش $^{۱۷۶}Yb(n,\gamma) \rightarrow {}^{۱۷۷}Yb(EC) \rightarrow {}^{۱۷۷}Lu$ را می‌توان با استفاده از معادله فوق محاسبه کرد[۸].

۲-۲- روش تجربی

نمونه هدف با ترکیب شیمیایی اکسید ایتربیم طبیعی($Yb_۲O_۳$) به جرم ۷/۹ میلی گرم ، درون شیشه کوراتز قرار گرفته شد. سپس نمونه در یک کن آلومینیومی بسته بندی شد تا از هرگونه نشتی احتمالی در فرایند در داخل موقعیتهای پرتودهی جلوگیری بعمل آید. سپس نمونه به مدت ۳ روز در کانال F۹ درشار $۳\times۱۰^{۱۳} cm^{-۲}\ s^{-۱}$ پرتودهی شد. پس ازپایان زمان پرتودهی

، جابجایی نمونه رادیواکتیو با برش دادن کن آلومینیومی در لد سل انجام گرفت. در این پرتودهی، رادیونکلئید ^{169}Yb به همراه مقداری ناخالصی از جمله رادیونکلئید های ^{175}Yb و ^{177}Yb با نیمه عمرهای ۱۰۱ساعت و۹/۱ ساعت تولید می شود. در نهایت طیف نگاری گاما بوسیله سیستم طیف نگاری HPGe صورت گرفت.

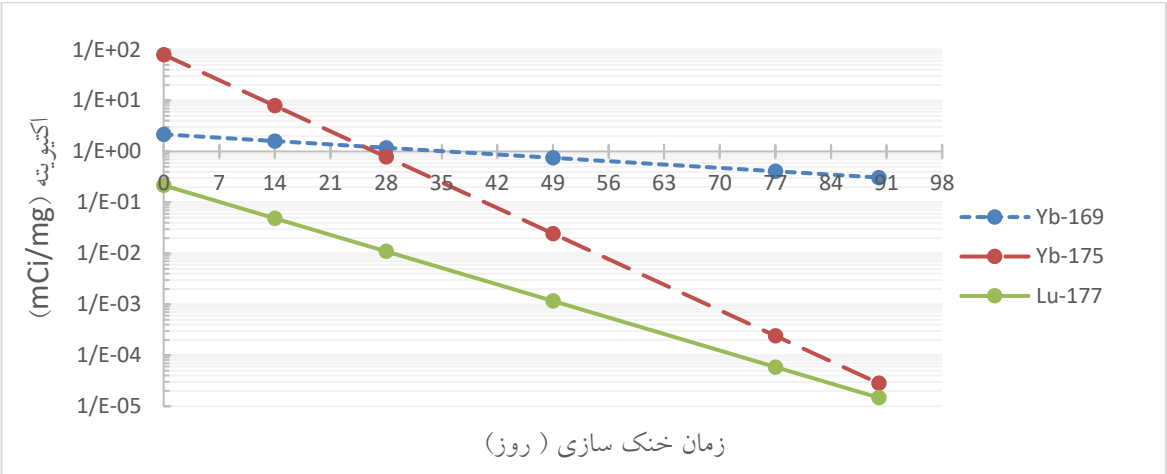
۳- نتایج:

۳-۱- نتایج محاسباتی

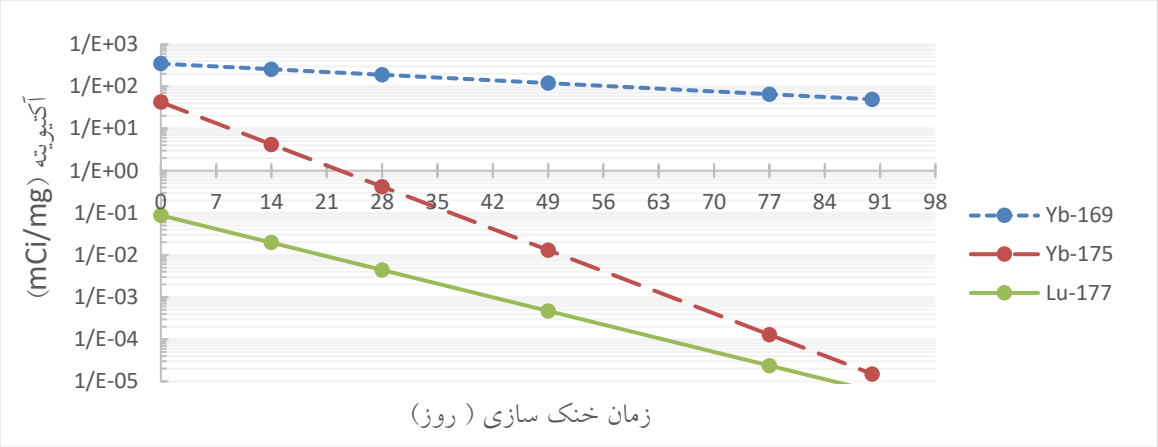
ابتدا با استفاده از رابطه (۲) و (۳) محاسبات اکتیویته برای هدف ایتربیم اکساید طبیعی برای شار نوترون حرارتی $cm^{-2}s^{-1}$ ۷×۱۰^{۱۳} و دو هدف ایتربیم طبیعی و ایتربیم ۱۶۸ با غنای ۲۱ درصد انجام گرفت. نتایج محاسبات شامل اکتیویته های رادیونوکلئید ^{169}Yb، ^{175}Yb، ^{177}Luدر شکلهای ۱ و ۲ آورده شده اند و قابل مقایسه می باشند. محور عمودی شامل اکتیویته بر حسب mCi/mg می باشد و محور افقی سپری شدن زمان بعد از فعالسازی نوترونی یا همان مان خنک شدن نمونه رادیواکتیو می باشد که بر حسب روز نمایش داده شده است. سپس محاسبات اکتیویته برای شار پایین $cm^{-2}s^{-1}$ ۳×۱۰^{۱۳} در راکتور تحقیقاتی تهران برای هدف ایتربیم طبیعی انجام شد که نتایج در شکل ۳ آورده شده است.

۳-۲- نتایج تجربی

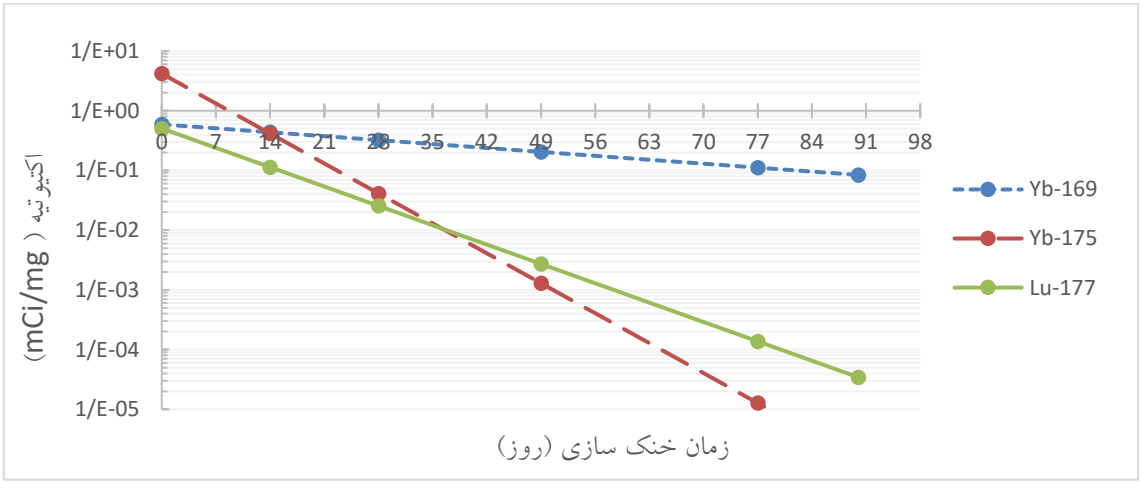
طیف نگاری گاما از محصول جهت بررسی رادیونکلئیدهای با نیمه عمر بلند بعد از گذشت ۲ ماه توسط HPGe ازنوع n انجامشده و آنالیز آن با نرم افزار EG&G ORTEC OMNIGAM انجام شد که نتایج آن در شکل ۴ نمایش داده شده است. فوتوپیک های گاما موجود دراین طیف (شکل(۴)) تماما مربوط به رادیونوکلئید^{169}Yb بوده و نشاندهنده کاهش قابل توجه ناخالصی های رادیونوکلئیدی است. مقادیر اکتیویته تجربی و محاسباتی در زمان خنکسازی ۶۰ روز بدست آمد و مورد مقایسه قرار گرفت. پارامتر فاکتور تجربی یعنی نسبت اکتیویته تجربی به اکتیویته محاسباتی دراین آزمایش ، برابر با ۰/۸۳ بود.



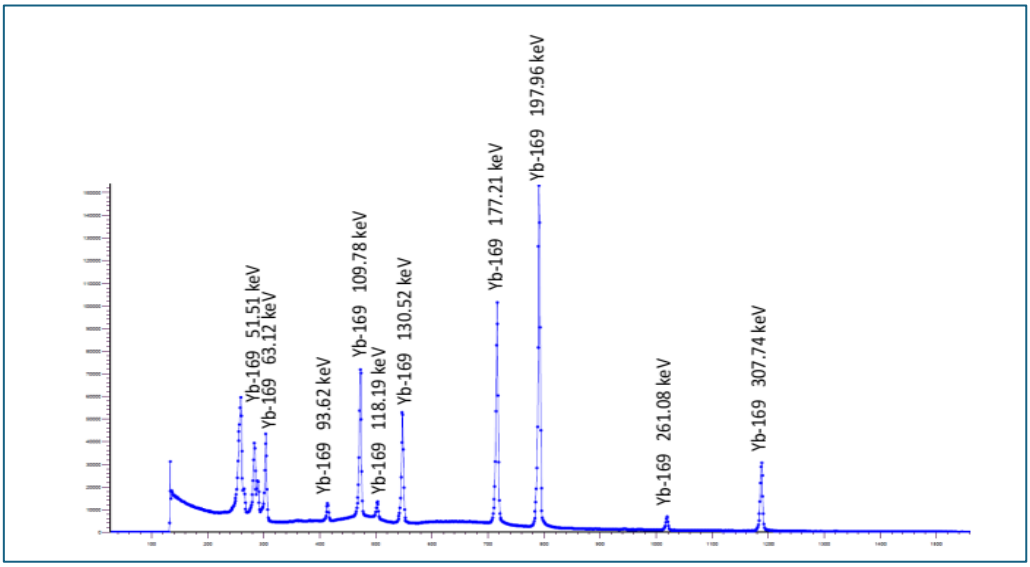
شکل (۱) میزان فعالیت ^{169}Yb، ^{175}Ybو^{177}Lu برای ۶ روز پرتودهی نمونه طبیعی شار $cm^{-2}s^{-1}$ ۷×۱۰^{۱۳}



شکل (۲) میزان فعالیت ^{169}Yb، ^{175}Yb و ^{177}Lu برای ۶ روز پرتودهی نمونه با غنای ۲۱ درصد درشار 7×10^{13} $cm^{-2}s^{-1}$



شکل (۳) میزان فعالیت ^{169}Yb، ^{175}Yb و ^{177}Lu برای نمونه طبیعی در شار 3×10^{13} $cm^{-2}s^{-1}$ و ۳ روز پرتودهی



شکل۴: طیف ایکس و گاما حاصل از نمونه ایتربیم طبیعی فعالسازی شده بعدازگذشت مدت ۲ ماه جهت واپاشی ناخالصی های رادیونوکلئیدی.

جدول۳: بیشنه اکتیویته در واحد جرم قابل دسترس برای هدف ایتربیم طبیعی در راکتور تحقیقاتی تهران (بیشنه زمان پرتودهی ۶ روز، و شار نوترون حرارتی $۷\times۱۰^{۱۳}\ cm^{-2}s^{-1}$)

رادیوایزوتوپ	زمان پرتودهی(روز)	اکتیویته بعد از اتمام بمباران (*mCi/mgr*)	زمان خنک شدن (روز)	اکتیویته بعدازخنک شدن (*mCi/mgr*)
ایتربیم-۱۶۹	۶	۲/۱۶	۶۰	۰/۶۰۰
ایتربیم-۱۷۵	۶	۷۹/۴۳	۶۰	۰/۰۰۳
لوتشیم-۱۷۷	۶	۰/۲۱	۶۰	۰/۰۰۰۰۰۵

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

اگرچه استفاده از هدف ^{۱۶۸}Yb با غنای بالا (حدود ۲۰ درصد) برای تولید^{۱۶۹}Yb پیشنهاد می گردد ولی قیمت آن بسیار گران است (حدود ۷۰یورو بر میلی گرم) ، لذا در این تحقیق بهینه سازی تولید رادیونوکلئید ^{۱۶۹}Yb با استفاده از هدف ایتربیم طبیعی در راکتور تحقیقاتی تهران در محدوده شارهای نوترون حرارتی قابل دسترس، مور بررسی قرار گرفت. اگرچه مقایسه نمودارهای شکل ۱ و ۲ حاکی از نقش بسزای استفاده از هدف با غنای بالا می باشددرنمونه طبیعی و غنی شده و مدت بمباران ۶روز مورد محاسبه شداین نتایج حاکی ازآن است که نمونه غنی شده ناخالصی کمترواکتیویته بیشتری نسبت به نمونه طبیعی دارد. اما به دلیل هزینه بسیار بالای تهیه هدف ایتربیم با غنای بالا ، مقرون به صرف نخواهد بود.بنابراین با استفاده از نمونه طبیعی میتوانیم

اکتیویته لازم برای چشمه ای LDR را داشته باشیم. پارامتر فاکتور تجربی یعنی نسبت اکتیویته تجربی به اکتیویته محاسباتی دراین آزمایش برابر با F_p =۰/۸۶ بود. این تفاوت اکتیویته می تواند ناشی از خطاهای مربوط به جرم نمونه هدف ، شار نوترون حرارتی در موقعیت جایگذاری نمونه و خطای کوریمتری باشد. در شرایط بهینه و در موقعیت شار بالا برای هدف ایتربیم طبیعی، میزان فعالیت محصول (^{۱۶۹}Yb) و همچنین ناخاصی های رادیونوکلئیدی ^{۱۷۵}Yb و^{۱۷۷}Lu بعد از ۶۰روز در در جدول۳ لیست شده است. مقدار بیشینه اکتیویته قابل دسترس ۰/۶ mCi/mgr برای هدف طبیعی درشار ۷ ×۱۰^{۱۳}cm$^{-۲}$ s$^{-۱}$ بعد از زمان خنک سازی ۶۰ روز برابر قابل دسترس که برای کاربردهای پزشکی دارای خلوص بالای رادیونکلئیدی بوده و مقرون بصرفه می باشد

۵- مراجع:

[۱] Plume C.A., et al., The relative biological effectiveness of ^{۱۶۹}Yb for Low Dose Rate irradiation of cultured mammalian cell. Int J Radiat Oncol Biol Phys. ۱۹۹۳ Apr ۲;۲۵(۵):۸۳۵-۴۰.

[۲] Taylora REP and D. W. O. Rogers b. EGSnrc Monte Carlo calculated dosimetry parameters for ^{۱۹۲}Ir and ^{۱۶۹}Yb brachytherapy sources. Med Phys. ۲۰۰۸ Nov;۳۵(۱۱):۴۹۳۳-۴۴.

[۳] Leonard, T. A et.al, A novel ytterbium-۱۶۹ brachytherapy source and delivery system for use in conjunction with minimally invasive wedge resection of early stage lung cancer. Med Phys, ۲۰۰۸,۳۵(۱۱):۴۹۳۳-۴۴.

[۴] AUSTRALIAN ATOMIC ENERGY COMMISSION, The production of ytterbium-۱۶۹ radiography sources in a high flux reactor" AAEC/E۳۰۶.

[۵] Saxena, S. K. et al. Studies on the development of ^{۱۶۹}Yb brachytherapy seeds: New generation brachytherapy sources for the management of cancer. Appl Radiat Isot. ۲۰۱۵ Jul:۱۰۱:۷۵-۸۲.

[۶] International Atomic Energy Agency. IAEA-TECDOC-۱۳۴۰, Manual for reactor produced radioisotopes. IAEA, ۲۰۰۳.

[۷] https://tendl.web.psi.ch/tendl_۲۰۱۵/neutron_html//plots/n-Yb.pdf.

[۸] Sairanbayev, D. et al. Analysis of lutetium-۱۷۷ production at the WWR-K research reactor, Appl Radiat Isot. ۲۰۲۱ Mar: ۱۶۹:۱۰۹۵۶۱.

تاثیر عملیات پیش پردازش بر خروجی شبکه ی طبقه بندی عمیق با ورودی تصاویر پزشکی هسته ای SPECT ناحیه ی تیرویید (کد مقاله : ۱۲۴۵)

محمدی، اکرم[۱]- کریمی پورفرد، مهرنوش -[۱] سرشوق، سمیرا -[۲*] سینا، صدیقه [۱،۳]

۱- بخش مهندسی هسته ای، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

۲- دانشکده مهندسی، دانشگاه جهرم، جهرم، ایران

۳- مرکز تحقیقات تابش، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

چکیده:

با توجه به اهمیت تشخیص عارضه های باقی مانده ی تیرویید پس از جراحی، تحلیل تصاویر پزشکی هسته ای و دقت در این امر ضروری است. از این رو ارائه ی روشی مبتنی بر هوش مصنوعی می تواند به پزشک در تشخیص دقیق تر کمک نموده و در موارد مشکوک کارایی ویژه ای داشته باشد. عوامل زیادی بر عملکرد شبکه ی هوش مصنوعی تاثیر میگذرد که مهم ترین آن ها آماده سازی داده ها ی آموزش است. در این پژوهش نقش پیش پردازش بر آماده سازی پایگاه تصاویر *SPECT* بیماران در آموزش شبکه و افزایش دقت آن بررسی شده و حاکی از بهبود بین ۵ تا ۷ درصد دقت داده های خروجی می باشد.

کلمات کلیدی: هوش مصنوعی، پردازش تصویر، تیرویید، *SPECT*

The effect of preprocessing operations on the output of a deep classification network with input of SPECT nuclear medicine images of the thyroid region

Mohammadi, Akram[۱], Karimipourfard, Mehrnoosh[۱], Sarshough, Samira[۲], Sina, Sedigheh[۱،۳]

Department of nuclear engineering, Shiraz University, Shiraz, Fars, Iran

Faculty of engineering, jahrom University, Jahrom, Fars, Iran

Radiation Research Center, Shiraz University, Shiraz, Fars, Iran

Abstract:

Given the importance of diagnosing residual thyroid complications after surgery, nuclear medicine image analysis and accuracy in this matter are essential. Therefore, providing a method based on artificial intelligence can help the physician make a more accurate diagnosis and be particularly effective in suspicious cases. Many factors affect the performance of the artificial intelligence network, the most important of which is the preparation of training data. In this study, the role of preprocessing on preparing the database of SPECT images of patients in training the network and increasing its accuracy was investigated, and it indicates an improvement of between ٥ and ٧ percent in the accuracy of the output data.

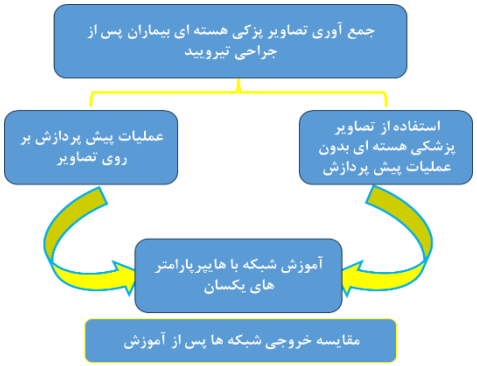
Key words: Artificial Intelligence, Image Processing, Thyroid, SPECT

۱- مقدمه:

تیروئید یکی از غدد درون‌ریز مهم انسان است که در قسمت بالایی گردن قرارداد و هورمون‌هایی که سوخت و ساز انسان را تنظیم می‌کنند، ترشح می‌کند. اختلال تیروئید زمانی رخ می‌دهد که مقدار ترشح هورمون در این اندام کم یا زیاد شود. اختلال تیروئید شایع‌ترین بیماری درزمینه ی غدد درون‌ریز است که باعث چندین بیماری و حتی مرگ می‌شود [۱]. سرطان تیروئید باوجود شیوع کم یکی از سرطان‌هایی است که سریع‌ترین رشد را در بدن دارد [۲]. این سرطان شامل دو وضعیت خوش‌خیم و بدخیم است. تشخیص بیماری‌های تیروئیدی در مراحل اولیه و انجام اقدامات احتیاطی برای درمان به‌موقع آن بسیار مهم است. روش‌های زیادی برای تشخیص اختلالات تیروئیدی وجود دارد؛ مانند ارزیابی بالینی، آزمایش خون، نمونه برداری از بافت یا بیوپسی[۱۱۲] که انجام این روش نیاز به عملکرد و تجربه پزشکان دارد وگاهی ممکن است دچار خطا شوند. علاوه بر این، ارزیابی کالبد شناسی اندام با فراصوت[۱۱۳] به‌خوبی فراگیرشده و برای تشخیص وجود گره‌ها، مشکوک بودن به سرطان تیروئید، یا سایر وضعیت های پاتولوژی[۱۱۴] الزامی است. . فراصوت به‌عنوان اولین ابزار تصویربرداری برای عارضه های گردنی گردنی پذیرفته‌شده است [۳]. اگرچه، به خاطر حساسیت کم فراصوت، توده های کوچک در نواحی عمیق که تحت تأثیر بافت‌های تیروئیدی قراردارند به‌درستی مکان‌یابی نمی‌شوند، به همین خاطراز فراصوت اکثراوقات قبل از عمل وبرداشتن تیروئید استفاده میکنند، اما توده های پنهان با جذب ید بعدازبرداشتن تیروئید از طریق SPECT/CT قابل‌تشخیص هستند [۴]. معایب فراصوت باعث استفاده از سایر روش‌های تصویربرداری برای تشخیص شده است. چندین مطالعه استفاده از سی‌تی را به دلیل حساسیت بالاتر آن در مکان‌یابی توصیه نموده‌اند [۵، ۶]. تشخیص اختلال‌های تیروئیدی از طریق آزمایش‌ها و نتایج فرا صوت کار سختی است و به دانش و تجربه بالایی نیاز دارد. در سال‌های اخیر مطالعات متعددی بر روی استفاده از هوش مصنوعی[۱۱۵] AI برای شناسایی بیماری‌های مختلف تیروئیدی انجام‌شده است. درواقع هوش مصنوعی راه‌حلی برای بهبود مشکلات پزشکی شناخته‌شده است. عوامل زیادی بر عملکرد شبکه ی هوش مصنوعی تاثیر میگذرد که مهم ترین آن ها آماده سازی داده ها ی آموزش می باشد. هدف از این پژوهش بررسی نقش پیش پردازش بر آماده سازی پایگاه تصاویر SPECT بیماران در آموزش شبکه و افزایش دقت آن می باشد.

۲- روش کار:

در این پژوهش روند انجام کار به سه بخش جمع آوری پایگاه داده های آموزش شبکه، انجام پیش پردازش داده ای بیماران و آموزش شبکه تقسیم شده است. روند انجام کار این پژوهش بر اساس شکل (۱) انجام شده است.



شکل (۱) فلورچارت روند انجام پژوهش

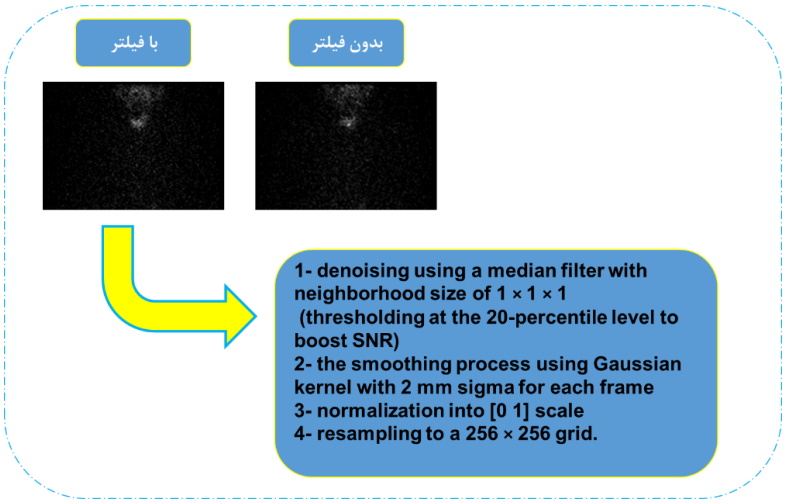
[۱۱۲] Biopsy
[۱۱۳] Ultra Sound
[۱۱۴] Pathological
[۱۱۵] Artificial Intelligence

۲-۱- جمع آوری پایگاه داده های آموزش شبکه

از آنجاییکه در این پژوهش از هوش مصنوعی جهت تحلیل تصاویر پزشکی هسته ای استفاده شده است، مهمترین بخش فراهم نمودن پایگاه داده مناسب است. ابتدا تصاویر SPECT/CT ۳۰ بیمار پس ازجراحی تیرویید جمع آوری شده است. موضوع مورد اهمیت در این بیماران بررسی باقیمنده ی توده ی تیرویید می باشد که برای تشخیص این موضوع میزان ۳ الی ۳۰ mCi از رادیودارو I-۱۳۱ برای تشخیص تزریق شده است و تصاویر با سایز ۱۲۸×۱۲۸ مورد بازسازی قرار گرفته است.

۲-۲- روند انجام پیش پردازش داده ای بیماران

در این قسمت بر اساس گزارش پزشکْ تصاویر SPECT به دست آمده از دستگاه به دو گروه دارای توده ی تیرویید باقی مانده- لنف و سالم تقسیم شده است. ابتدا این تصاویر تغییر سایز داده شده و به سایز مطلوب شبکه در آورده شده است. بر اساس شکل (۱) در مرحله اول عملیات پیش پردازش بر این تصاویر اعمال شده است. این روند شامل denoising با استفاده از فیلتر median و استفاده از فیلتر Gussian می باشد. در انتها برای آنکه مقادیر پیکسل های تمامی تصاویر در طیف ۰ تا ۱ خاکستری باشند عملیات نرمال‌سازی و استانداردسازی نیز انجام شده است. شکل (۲) روند و جزییات مربوط به عملیات ذکرشده را بیان می کند.



شکل (۲) جزییات مربوط به پیش پردازش داده های اسپکت بیماران

۲-۳- آموزش شبکه

به منظور روند آموزش داده های SPECT مربوط به بیماران در دو دسته ی پیش پردازش و بدون پیش پردازش از شبکه ی RES-۵۰ استفاده شده است. این شبکه با توجه به بلاک های کانولوشنی و residual که دارد در شاخه ی دسته بندی تصاویر پاسخ خوبی را می دهد. هایپرپارامترهای مورد استفاده در آموزش شبکه با توجه به جدول (۱) در نظر گرفته شده است. تنظیم هایپرپارامترهای انجام شده بر اساس روش بهینه سازی تاگوچی انجام شده است و برای هر دو مورد تنظیماتی که کم ترین میزان خطا و بالاترین دقت در آموزش شبکه را داشته است انتخاب شده است.

جدول ۱: هایپرپارامترهای تنظیم شده برای آموزش شبکه

Solver	Initial learning rate	Mini-batch	L2 regularization	Drop factor	Drop period	epochs
ADAM	۰.۰۰۰۱	۶۴	۰.۰۵	۰.۱	۳۰	۵۰

۳- نتایج:

شبکه ی Res-۵۰ با توجه به تنظیمات گفته شده در قسمت نتایج روند آموزش و اعتبار سنجی را طی کرد. نتایج مربوط به میزان دقت داده های آموزش، اعتبارسنجی و تست در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: نتایج مربوط به میزان دقت داده‌ها در دوحالت پیش پردازش تصاویر و بدون پیش پردازش

نتایج مربوط به دقت داده ها	آموزش شبکه	اعتبارسنجی	تست شبکه
با پیش پردازش	۰.۹۸	۰.۹۵	۰.۹۳
بدون پیش پردازش	۰.۹۲	۰.۸۹	۰.۸۹

در قسمت اول که از داده های پیش پردازش شده استفاده شده است میزان دقت داده های آموزش، اعتبارسنجی و تست نشان می دهد شبکه با درصد دقت بالایی تصاویر مربوط به تیروییید؛ لنف و سالم را از هم تفکیک می کند و پیش پردازش داده تاثیر بسزایی بر خروجی شبکه داشته است این در حالی است که میزان دقت داده های آموزش، اعتبارسنجی و تست برای گروه بدون پیش پردازش ۰.۹۲، ۰.۸۹ و ۰.۸۰ می باشد. خروجی شبکه نشان می دهد که پیش پردازش و استانداردسازی داده های آموزش شبکه می توان تاثیر بسزایی در تشخیص و قابل اعتماد بودن نتایج شبکه های عمیق داشته باشد.

بحث و نتیجه گیری:

با توجه به نتایج قابل قبول به دست آمده روند آماده سازی و پیش پردازش داده های ورودی به شبکه نقش مهمی در خروجی مورد نظر دارد و منجر به افزایش ۶ درصد در دقت داده های آموزش، ۷ درصد در دقت داده های اعتبارسنجی و ۵ درصد در دقت داده های تست شبکه شده است. نتایج حاصله نشان می‌دهد بر اساس روش تصویر برداری مورد نظر و نوع تصویر مورد استفاده، فیلتر ها و مقادیر تنظیم شده برای استانداردسازی بسیار مهم می باشد.

۴- مراجع:

[۱] Parry Z, Macnab R. Thyroid disease and thyroid surgery. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. ۲۰۱۷;۱۸(۱۰):٤٨٨-٩٥.

[۲] Aversano L, Bernardi ML, Cimitile M, Maiellaro A, Pecori R. A systematic review on artificial intelligence techniques for detecting thyroid diseases. PeerJ Computer Science. ۲۰۲۳;۹:e۱۳۹٤.

[۳] Zhang Y, Pan J, Xu D, Yang Z, Sun J, Sun L, et al. Combination of serum microRNAs and ultrasound profile as predictive biomarkers of diagnosis and prognosis for papillary thyroid microcarcinoma. Oncology reports. ۲۰۱۸;٤٠(٦):٣٦١١-٢٤.

[٤] Lee C-H, Jung J-h, Son SH, Hong CM, Jeong JH, Jeong SY, et al. Risk factors for radioactive iodine-avid metastatic lymph nodes on post I-۱۳۱ ablation SPECT/CT in low-or intermediate-risk groups of papillary thyroid cancer. PLoS One. ۲۰۱۸;۱۳(۸):e۰۲۰۲٦٤٤.

[٥] Gorthi S, Duay V, Houhou N, Cuadra MB, Schick U, Becker M, et al. Segmentation of head and neck lymph node regions for radiotherapy planning using active contour-based atlas registration. IEEE Journal of selected topics in signal processing. ۲۰۰۹;۳(۱):۱۳٥-٤۷.

[٦] Commowick O, Grégoire V, Malandain G. Atlas-based delineation of lymph node levels in head and neck computed tomography images. Radiotherapy and Oncology. ۲۰۰۸;۸۷(۲):۲۸۱-۹.

معرفی چشمه ^{75}Se به عنوان جایگزینی برای چشمه ^{192}Ir در براکی‌تراپی سرطان پروستات

(کد مقاله : ۱۲۴۸)

محمدحسن ملکی متهور، اصغر حدادی*

گروه مهندسی پرتوپزشکی، واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده:

در این تحقیق، رادیونوکلید ^{75}Se به دلیل نیمه عمر طولانی‌تر و طیف انرژی متوسط گامای کمتر، به عنوان جایگزینی برای ^{192}Ir در براکی‌تراپی HDR پروستات معرفی شده است. دزیمتری با شبیه‌سازی به روش مونت‌کارلو کد FLUKA و فانتوم ICRP۱۱۰ مرد و تقریب توزیع دز چشمه نقطه‌ای انجام و نتایج براساس پارامترهای دز-حجم، منحنی‌های DVH و شاخص‌های کیفیت درمان مقایسه شده‌اند. در این پژوهش ابتدا یک طرح درمان اولیه برای براکی‌تراپی پروستات با چشمه ^{192}Ir در نظر گرفته و پس از بهینه‌سازی به روش GRG و تایید اثر آن، با مقالات اعتبارسنجی شده است. سپس، نتایج به دست آمده با چشمه جایگزین پیشنهادی (^{75}Se) مقایسه شده‌است. نتایج نشان می‌دهند که ^{75}Se می‌تواند جایگزین مناسبی برای ^{192}Ir باشد.

کلمات کلیدی: سرطان پروستات، براکی‌تراپی با نرخ دز بالا، چشمه ^{75}Se، روش مونت کارلو، کد فلوکا

Introducing ^{75}Se source as an alternative to ^{192}Ir for prostate cancer brachytherapy

Mohammad Hassan Maleki Motehaver, Asghar Hadadi*

Department of Medical Radiation Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract:

In this study, the radionuclide ^{75}Se is introduced as a replacement for ^{192}Ir in HDR prostate brachytherapy due to its longer half-life and lower medium gamma energy spectrum. Dosimetry was performed using Monte Carlo simulation with the FLUKA code and the ICRP۱۱۰ phantom, and the dose distribution approximation of a point source was carried out. The results were compared based on dose-volume parameters, DVH curves, and treatment quality indices. Initially, a preliminary treatment plan for prostate brachytherapy with the ^{192}Ir source was considered, and after optimization using the GRG method and validation of its effect, it was validated with articles. After validation, the obtained results were compared with the proposed replacement source (^{75}Se). The results indicate that ^{75}Se can be a suitable replacement for ^{192}Ir.

Key words: Prostate cancer, HDR brachytherapy, ^{75}Se source, Monte Carlo method, FLUKA code

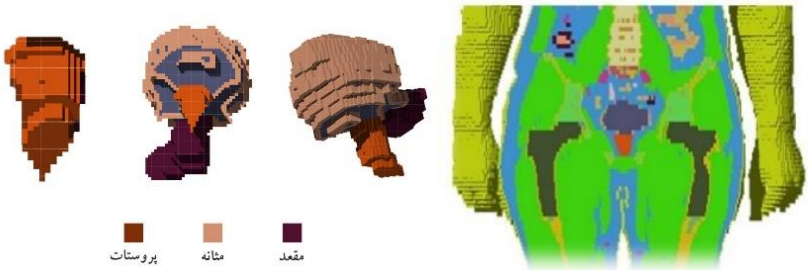
۱- مقدمه:

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در میان مردان بالای ۵۰ سال است. روش‌های متعددی برای درمان سرطان پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این میان رادیوتراپی سرطان پروستات جایگاه ویژه‌ای دارد. رادیوتراپی به دو شکل رادیوتراپی با باریکه خارجی (EBRT) و براکی‌تراپی انجام می‌شود. بعد از EBRT سرطان پروستات، برای تکمیل درمان از بوست تابشی به کمک براکی‌تراپی با نرخ دز بالا (HDR-BT[۱۱۶]) استفاده می‌شود. گاهی اوقات نیز HDR-BT به عنوان درمان تکی (Monotherapy) برای سرطان پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. در حال حاضر چشمه ^{192}Ir یکی از پرکاربردترین چشمه‌های در HDR-BT می‌باشد. نیمه عمر رادیونوکلید ^{192}Ir برابر با ۷۳/۸۲۷ روز و انرژی متوسط طیف فوتون گامای آن برابر ۳۵۵ keV است. با این وجود یکی از محدودیت‌های این رادیونوکلید نیمه عمر نسبتا کم آن است. هدف مطالعه حاضر ارزیابی امکان استفاده از چشمه ^{75}Se به عنوان جایگزینی برای چشمه ^{192}Ir برای براکی‌تراپی سرطان پروستات می‌باشد. ^{75}Se یک رادیونوکلید با نیمه‌عمر ۱۱۹/۷۷۹ روز است که در مقایسه با نیمه عمر ^{192}Ir بیشتر است و نیاز به تعویض چشمه را در مرکز درمانی کاهش می‌دهد [۱]. اگر چه در حال حاضر از چشمه ^{75}Se فقط در زمینه رادیوگرافی صنعتی استفاده می‌شود اما نیمه عمر قابل قبولی برای HDR-BT دارد و با انرژی متوسط فوتون کمتر نسبت به ^{192}Ir نیاز به حفاظ‌سازی کمتری دارد [۲]. در مطالعه‌ای توسط ویکز و شولز ، چشمه ^{75}Se برای اولین بار برای HDR-BT پیشنهاد شد. آن‌ها نتیجه گرفتند که تولید یک چشمه براکی‌تراپی ^{75}Se از نظر فنی امکان پذیر است و می‌تواند با هزینه معقول تولید شود[۳]. در مطالعه دیگری نیز توسط بلوسوف و همکاران، یک مدل چشمه براکی‌تراپی فرضی ^{75}Se با کاربرد برای HDR-BT پیشنهاد شد. آن‌ها تابع دز شعاعی و تابع ناهمسانگردی را برای این چشمه بر اساس فرمالیسم TG-۴۳ محاسبه کردند[۲]. فامولاری و همکاران با محاسبه دز در مقیاس نانومتری با استفاده از شبیه‌سازی Geant۴-DNA مقدار RBE رادیونوکلیدهای مختلف همچون ^{192}Ir و ^{75}Se را ارزیابی کردند. نسبت RBE رادیونوکلید ^{75}Se به ^{192}Ir برابر با ۱/۰۳۲ تخمین زده شد که به این معنی است که ^{75}Se از نظر بیولوژیکی ۳٪ موثرتر از ^{192}Ir می باشد[۴]. حدادی و قنواتی در یک مطالعه بر اساس شبیه‌سازی به روش مونت کارلو اولین بار کاربرد چشمه ^{75}Se برای HDR-BT سرطان غیر ملانومای پوست را مورد ارزیابی قرار دادند. در این مطالعه چشمه براکی‌تراپی مدل Flexisource و یک مدل اپلیکاتور مبتنی بر اپلیکاتور پوستی مدل BEBIG BVH-۲۰ استفاده شد. محاسبات دزیمتری در فانتوم آب نشان داد ویژگی‌های دزیمتری چشمه ^{75}Se با چشمه ^{192}Ir قابل مقایسه است و در نتیجه کیفیت درمان با چشمه ^{75}Se معادل با چشمه ^{192}Ir می‌باشد[۱]. یکی از چالش‌های اصلی برای کاربرد رادیونوکلید ^{75}Se در HDR-BT روش تولید آن می‌باشد. مطالعات مختلفی در مورد واکنش‌های اصلی تولید ^{75}Se انجام شده است که در میان آن‌ها تولید از طریق واکنش $^{75}As\ (p,n)\ ^{75}Se$ روشی بهینه است [۲]. در این تحقیق محاسبات دزیمتری با استفاده از شبیه‌سازی به روش مونت کارلو و به کمک فانتوم مرد بالغ انجام شده است. بر اساس نتایج این مطالعه، براکی‌تراپی پروستات با چشمه ^{75}Se ویژگی‌های دزیمتری قابل مقایسه‌ای را نسبت به چشمه ^{192}Ir ایجاد می‌کند.

۲- روش کار:

در این تحقیق دزیمتری با شبیه‌سازی به روش مونت‌کارلو با استفاده از کد FLUKA با فانتوم وکسلی ICRP۱۱۰ مرد انجام شده است. این فانتوم بر اساس داده‌های آناتومیکی واقعی و سازگار با تعریف انسان مرجع معرفی شده در گزارش ICRP۸۹ می‌باشد و به دلیل دقت مناسب و رزولوشن کافی توسط کمیته بین‌المللی حفاظت در برابر پرتو (ICRP) برای دزیمتری منابع پرتوزای داخلی و خارجی توصیه شده است. قد و وزن در این فانتوم به ترتیب ۱۷۶ سانتی‌متر و ۷۳/۰ کیلوگرم و تعداد وکسل‌های این فانتوم ۱۹۴۶۳۷۵ و ابعاد هر وکسل نیز ۸/۰×۲/۱۳۷×۲/۱۳۷ میلی‌متر است (شکل ۱). در شکل (۲) نیز چشمه براکی‌تراپی مدل mHDR-v۲r و چشمه شبیه‌سازی شده نشان داده شده است.

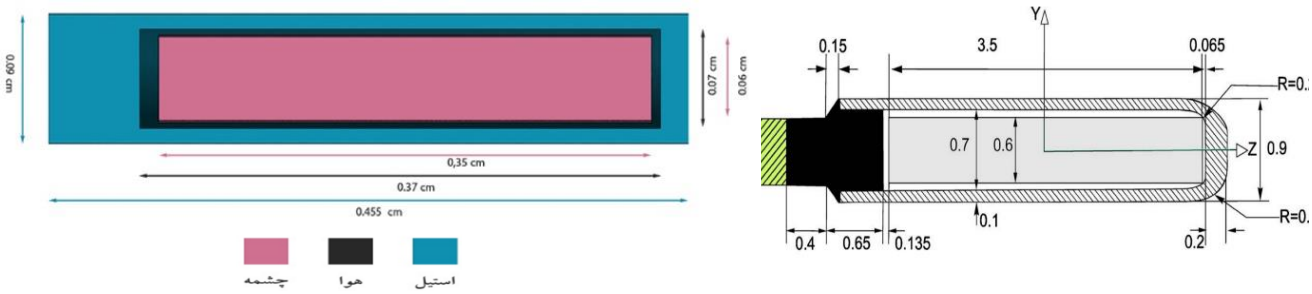
[۱۱۶] High Dose Rate Brachytherapy



شکل (۱) هندسه فانتوم ICRP۱۱۰ مدل شده در کد فلوکا (پروستات، اندام با بافت قرمز است)

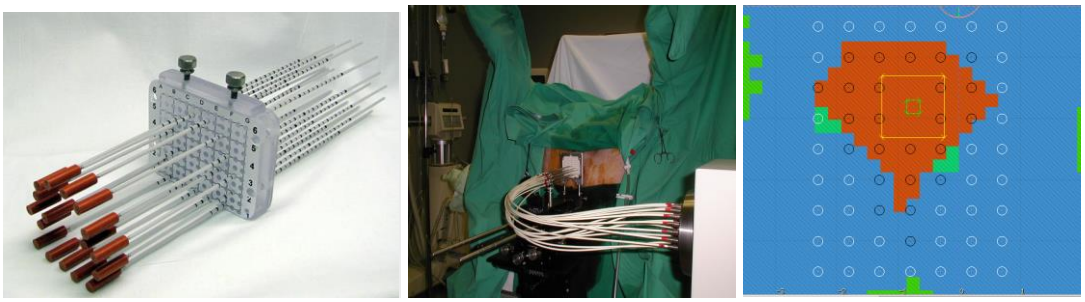
در ابتدا با استفاده از کارت USRBDX در کد FLUKA و با تعداد ۶۰ میلیون تاریخچه، طیف انرژی فوتون‌های خروجی از لبه‌ی غلاف برای چشمه‌های ^{192}Ir و ^{75}Se به طور جداگانه در محیط خلاء به دست آمد. سپس با استفاده از طیف‌های به دست آمده، توزیع شعاعی دز برای چشمه‌های نقطه‌ای ^{192}Ir و ^{75}Se در یک کره به قطر ۱۰ سانتی‌متر حاوی بافت پروستات و با استفاده از کارت USRBIN و با تعداد ۱۸۰ میلیون تاریخچه محاسبه و به کمک نرم افزار OriginLab تابع نمایی به هر یک از توزیع‌های فوق برازش شد. از این توابع در راستای بهره‌گیری از تقریب چشمه نقطه‌ای مطابق پروتکل TG-۴۳ به منظور محاسبه دز تحویل شده از هر مکان توقف[۱۱۷] چشمه به نقاط دز واقع بر حاشیه پروستات استفاده شد. قالبی که برای کاتترها در نظر گرفته شده‌است یک شبکه سوزنی ۶×۷ سانتی‌متری با فاصله‌ی ۵ میلی‌متر می‌باشد. از آنجایی که مجرای ادرار در فانتوم ICRP۱۱۰ تعریف نشده است، در کارت ثبت دز فضای دخل یک مکعب مستطیل به ابعاد ۱×۱×۳۲ میلی‌متر در مرکز و به طول پروستات به عنوان مجرای ادرار در نظر گرفته شده است. چهار مکان توقف اطراف مجرای ادرار با حاشیه ۴ میلیمتری و مابقی در حاشیه پروستات قرار گرفته‌اند. در عمق پروستات نیز چشمه ها با فاصله ۲/۵ میلی‌متری از یکدیگر در هر کاتتر قرار گرفته‌اند. در نهایت ۲۲ کاتتر بر اساس مدل ABDP[۱۱۸] پیاده‌سازی شد. با استفاده از تابع برازش توزیع شعاعی دز، دستگاه معادلات مربوط به دز مکان‌های توقف چشمه در هر نقطه دز ایجاد شد به گونه ای که مجموع دز کلیه مکان‌های توقف در هر نقطه دز باید برابر با دز تجویزی در حاشیه پروستات باشد. با حل این دستگاه معادلات، زمان توقف (ضریب وزنی) چشمه در هر مکان توقف تعیین شد. برای این منظور در اکسل از افزونه Solver و روش بهینه‌سازی GRG[۱۱۹] استفده شد که در نهایت موقعیت‌های توقف از ۱۸۱ به ۱۶۷ عدد کاهش یافت. در روش موقعیت توقف مبتنی بر آناتومی ABDP، موقعیت‌های بر اساس آناتومی بیمار و با در نظر گرفتن حاشیه‌های مشخصی برای پروستات و ارگان‌های در معرض خطر (OAR[۱۲۰]) انتخاب می‌شوند. این روش به کاهش دز تابشی به OARها و افزایش دقت درمان کمک می‌کند [۶]. در این تحقیق برای محاسبه دز کارت USRBIN مورد استفاده قرار گرفت و ابعاد مش‌بندی برای محاسبه منحنی‌های DVH[۱۲۱] و همچنین پلات توزیع سه بعدی دز برابر با ۰/۵×۰/۵×۰/۵ میلی‌متر در نظر گرفته شده است. برای حصول خطای نسبی آماری کمتر از ۱٪ در محاسبه دز ارگان‌ها و توزیع سه بعدی دز نیز تعداد تاریخچه برابر با یک میلیارد و ۱۴۰ میلیون در نظر گرفته شد.

[۱۱۷] Dwell Positions
[۱۱۸] Anatomy-Based Dwell Position
[۱۱۹] Generalized Reduced Gradient
[۱۲۰] Organ At Risk
[۱۲۱] Dose Volume Histogram



الف) ب)

شکل (۲) الف) چشمه براکی تراپی مدل mHDR-v۲r [۵]. ب)مدل چشمه شبیه‌سازی شده

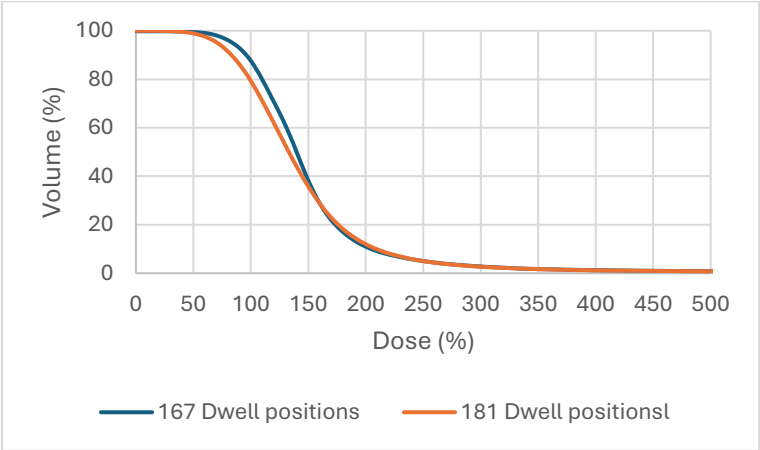


الف) ب) ج)

شکل (۳) الف) تصویر بزرگترین مقطع پروستات و الگوی سوزن گذاری، مربع سبز مجرای ادرار تعریف شده و مربع زرد حاشیه آن است. ب) بیمار در حال براکی‌تراپی پروستات ج) قالب کاتتر سوزنی [۶]

۳- نتایج:

۳-۱ نتایج محاسبات دزیمتری چشمه ^{192}Ir



نمودار (۱) مقایسه DVH پروستات در دو طرح اولیه و بهینه سازی شده

منحنی DVH منحنی است که توزیع دز تابشی را در حجم‌های مختلف یک ارگان نشان می‌دهد. پارامترهای دز-حجم نیز برای ارزیابی و مقایسه نتایج درمانی استفاده می‌شوند که می‌توانند شامل دزهای مختلفی باشند که به درصدهای معینی از حجم بافت اعمال می‌شوند. مانند $D_{X\%}$ (دزی که X درصد از حجم بافت دریافت می‌کند) یا $V_{X\%}$ (حجمی از بافت که X درصد دز تجویز شده را دریافت می‌کند). طبق نمودار (۱)، در طرح بهینه‌سازی شده علاوه بر کاهش تعداد موقعیت‌های توقف، توزیع دز در ارگان پروستات نیز بهبود یافته است. V_{100} و D_{90} نیز به ترتیب ۹/۵ و ۱۳/۳ درصد رشد داشته است. بدین ترتیب طرح بهینه‌سازی

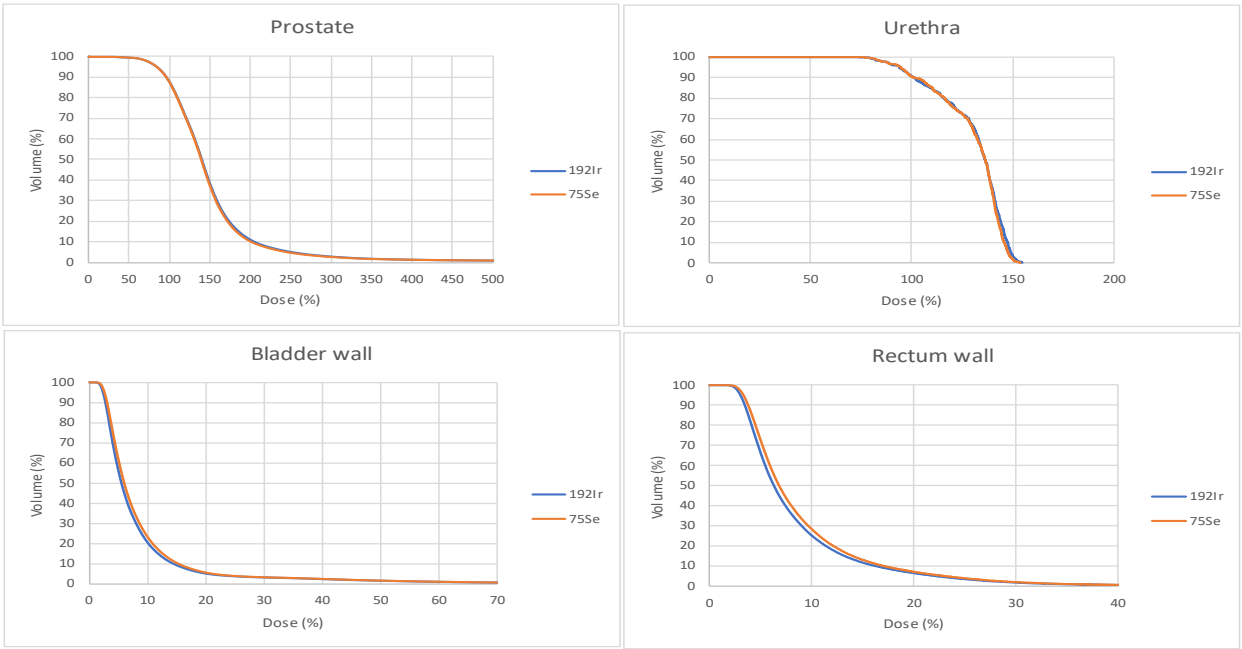
شده جهت اعتبارسنجی با مقالات انتخاب شده است. در تحقیق انجام شده Yoshioka و همکاران در سال ۲۰۰۵ طراحی درمان براکی‌تراپی پروستات با دز تجویزی ۶ Gy را در چند حالت موقعیت توقف‌های مختلف مقایسه کرده است. این مقایسه در جدول (۱) نشان می‌دهد شبیه‌سازی انجام شده و نتایج بدست آمده برای چشمه ^{192}Ir دارای اعتبار است [۷].

جدول (۱) مقایسه نتایج این تحقیق با تحقیق Yoshioka و همکاران در سال ۲۰۰۵

در پژوهش انجام شده	در تحقیق Yoshioka و همکاران
$D_{۹۰}$=۸۳,۹۲ و $V_{۱۰۰}$=۸۷,۵۳	$D_{۹۰}$=۱۰۰ پروستات در کلیه متدها
D_{max}=۱۵٤مجرای ادراری	D_{max}=۱۵۰مجرای ادراری در متدABDP
CI=۰,۸۸ و DNR=۰,٤٤	CI=۰,۹۵ و DNR=۰,۲۹

۳-۲ نتایج مقایسه محاسبات دزیمتری چشمه ^{75}Se با چشمه ^{192}Ir

با توجه به نمودار (۲) منحنی‌های DVH و پارامترهای دز-حجم چشمه ^{75}Se با چشمه ^{192}Ir قابل مقایسه می باشد. در مورد چشمه ^{75}Se، برای پروستات پارامترهای دز-حجم $V_{۱۵۰}$، $V_{۲۰۰}$ و $D_{۹۰}$ به ترتیب ۲/۷، ۷/۴ و ۰/۲ درصد و برای مجرای ادرار نیز $V_{۱۵۰}$، $D_{۱۰}$ و $D_{۳۰}$ به ترتیب ۴۶/۶، ۱/۲و ۰/۴ درصد نسبت به چشمه ^{192}Ir بهبود داشته است. توجه به منحنی‌های DVH مربوط به دیواره مثانه و دیواره مقعد، اختلاف پارامتر $V_{۷۵}$ دو چشمه چه برای دیواره مثانه و چه برای دیواره مقعد ناچیز است.



نمودار (۲) مقایسه منحنی‌های DVH دو چشمه ^{75}Se و ^{192}Ir در پروستات و OARها

یکی از معیارهای یک طرح درمان مناسب و بهینه، یکنواخی توزیع دز[۱۲۲] در حجم ارگان هدف و دیگری انطباق[۱۲۳] (پوشش[۱۲۴]) توزیع دز با شکل و ابعاد ارگان هدف می‌باشد. برای ارزیابی کیفیت طرح درمان از پارامترهای مختلفی به عنوان شاخص‌های کیفیت استفاده می‌شود که عبارتند از: CI[۱۲۵] ، DHI[۱۲۶] ، DNR[۱۲۷] و ODI[۱۲۸]. این شاخص‌ها به کمک روابط (۱) الی (۴) محاسبه می‌شوند [۸].

$$CI = \frac{TVDref}{TV} \quad (۱)$$

$$DHI = \frac{NTVDref}{TV} \quad (۲)$$

$$DNR = \frac{T[TVDref - TV\ ۱/۵\ Dref]VDref}{TVDref} \quad (۳)$$

$$ODI = \frac{TV\ ۲/۰\ Dref}{TVDref} \quad (۴)$$

در روابط فوق داریم:

TV= Target volume , TVDref=$V_{۱۰۰}$, TV1/5Dref=$V_{۱۵۰}$, TV2/0Dref=$V_{۲۰۰}$

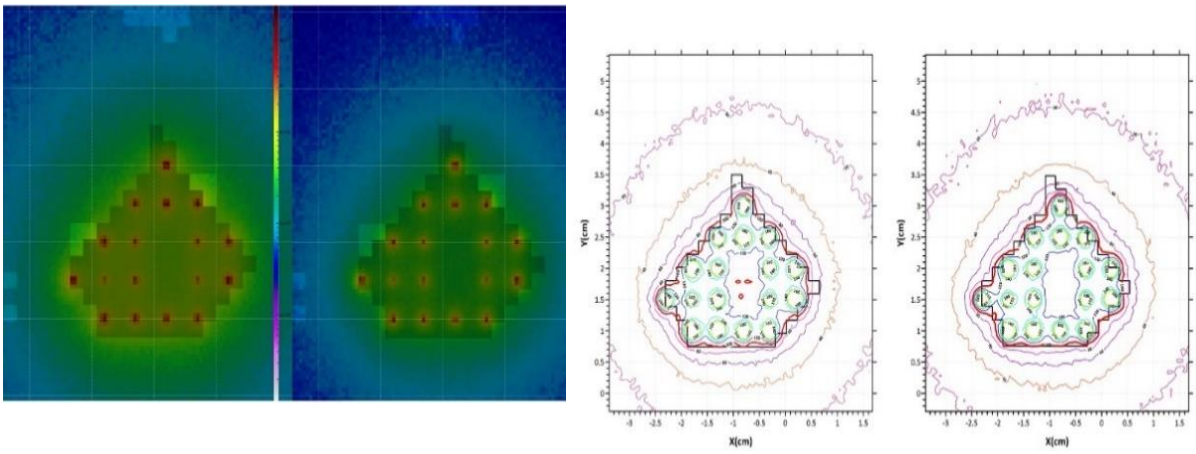
مطابق جدول (۲) شاخص‌های ODI، DNR و DHI در پروستات برای چشمه ^{۷۵}Se نسبت به چشمه ^{۱۹۲}Ir به ترتیب برابر ۷/۲، ۲/۵ و ۲ درصد بهبود داشته است. شاخص CI اختلاف قابل توجهی نداشته است.

جدول (۲) اختلاف شاخص‌های کیفیت درمان با چشمه ^{۱۹۲}Ir در پروستات نسبت به ^{۷۵}Se

شاخص‌های کیفیت درمان	CI	DHI	DHI	ODI
^{۱۹۲}Ir	۰/۸۸	۰/۵۶	۰/۴۴	۰/۱۳
^{۷۵}Se	۰/۸۷	۰/۵۷	۰/۴۳	۰/۱۲
^{۱۹۲}Ir–^{۷۵}Se	۰/۲۰	-	۲/۵۰	۷/۲۰

[۱۲۲] Dose Homogeneity
[۱۲۳] Dose Conformity
[۱۲۴] Dose Coverage
[۱۲۵] Coverage Index
[۱۲۶] Dose Homogeneity Index
[۱۲۷] Dose Nonuniformity Ratio
[۱۲۸] Overdose Volume Index

در شکل (۴) منحنی قرمز رنگ $D_{۱۰۰}$ و منحنی مشکی رنگ حاشیه پروستات است. بررسی منحنی‌های هم‌دز نشان می‌دهد $D_{۱۰۰}$ پروستات در تطابق با حاشیه پروستات قرار گرفته که حاکی از پوشش کامل حجم پروستات است. همچنین توزیع دز به سرعت کاهش یافته و در فاصله کمی از آن به $D_{۹۰}$ می‌رسد.



الف) ب) ج) د)

شکل (۴) منحنی هم‌دز مقطع xy الف) چشمه ^{۱۹۲}Ir و ب) ^{۷۵}Se ج و د) پلات دوبعدی توزیع دز ^{۱۹۲}Ir و ^{۷۵}Se

۳-۳ ارزیابی دز میانگین پروستات، OARها و ارگان‌های مجاور

در جدول (۳) نسبت دز میانگین جذبی ارگان به دز تجویزی برای پروستات (که به ۱۰۰ بهنجار شده است) بطور مجزا برای دو چشمه ^{۱۹۲}Ir و ^{۷۵}Se (به ترتیب ستون دوم و سوم) به درصد آورده شده است. در این تحقیق دز میانگین حاشیه پروستات (mPD[۱۲۹]) حاصل از شبیه‌سازی به عنوان دز تجویزی پروستات لحاظ شده است. در ستون چهارم نیز میزان اختلاف این پارامتر (به درصد) برای ^{۷۵}Se نسبت به ^{۱۹۲}Ir قابل مشاهده است. میزان اختلاف این پارامتر در پروستات و مجرای ادرار نزدیک به صفر و در سایر ارگان‌ها برای چشمه ^{۷۵}Se بیشتر می‌باشد.

جدول (۳) اختلاف درصد دز دریافتی به دز تجویزی چشمه ^{۷۵}Se نسبت به ^{۱۹۲}Ir

ارگان	(٪) نسبت دز ^{۱۹۲}Ir	(٪) نسبت دز ^{۷۵}Se	(٪) اختلاف نسبت دز ^{۱۹۲}Ir -^{۷۵}Se
پروستات	۱۴۸/۰	۱۴۷/۷	**-۰/۲**
مجرای ادرار	۱۳۰/۵	۱۳۰/۱	**-۰/۳**
دیواره مثانه	۷/۹	۸/۴	**۶/۳**
دیواره مقعد	۸/۱	۸/۶	**۶/۵**
لگن	۲/۰	۲/۴	**۲۰/۳**
استخوان سر ران راست	۲/۱	۲/۵	**۱۹/۷**
استخوان سر ران چپ	۲/۲	۲/۶	**۲۰**

[۱۲۹] matched Peripheral Dose

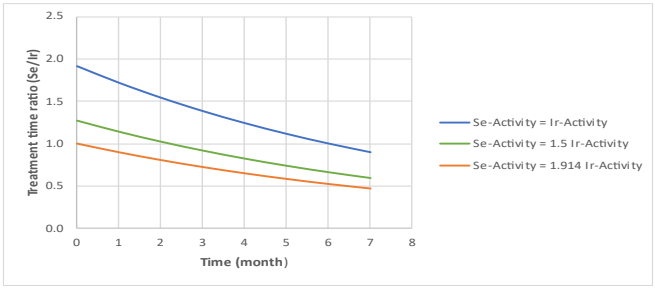
بیضه راست	۱/۲	۱/۳	**۸**
بیضه چپ	۱/۲	۱/۳	**۷/۲**

۳-۴ ارزیابی و مقایسه زمان درمان

مدت زمان درمان از رابطه (۵) قابل محاسبه است.

$$Treatment\ time\ (s) = D_{1..}(Gy)/\dot{D}_{mean}(Gy/s) \quad (۵)$$

در این رابطه $D_{1..}(Gy)$ دز تجویزی (دز متوسط سطح پروستات) و $\dot{D}_{mean}(Gy/s)$ نرخ دز متوسط پروستات می باشد. پس از محاسبه این دو پارامتر با شبیه‌سازی برای هر یک از چشمه‌ها، نسبت مدت زمان درمان با چشمه ^{۷۵}Se به مدت زمان درمان با چشمه ^{۱۹۲}Ir در دو حالت به دست آمد: در حالت اول اکتیویته دو چشمه برابر و در حالت دوم اکتیویته چشمه ^{۷۵}Se ۱/۹۱۴ برابر چشمه ^{۱۹۲}Ir درنظر گرفته شد. مطابق با نمودار (۳)، در حالت اول مدت زمان درمان با چشمه ^{۱۹۲}Ir تا ماه پنجم کمتر و در حالت دوم مدت زمان درمان با چشمه ^{۷۵}Se از ماه اول کمتر از ^{۱۹۲}Ir می‌باشد. با توجه به اینکه افزایش ۱/۹ برابری اکتیویته، هزینه تولید بیشتری را نیز تحمیل می‌کند، لذا در حالت سوم اکتیویته چشمه ^{۷۵}Se ۱/۵ برابر چشمه ^{۱۹۲}Ir در نظر گرفته شد که در این حالت با توجه به نمودار (۳) مدت زمان درمان با چشمه ^{۷۵}Se از ماه سوم کمتر از ^{۱۹۲}Ir برآورد شد. لذا در صورتی که چشمه ^{۷۵}Se با اکتیویته ۱/۵ برابر اکتیویته معمول چشمه ^{۱۹۲}Ir (معمولا ۱۰ Ci) در نظر گرفته شود مدت زمان درمان با چشمه ^{۷۵}Se قابل مقایسه با چشمه ^{۱۹۲}Ir می‌باشد.



نمودار(۳) تغییرات نسبت زمان درمان چشمه ^{۷۵}Se به ^{۱۹۲}Ir با گذشت زمان با اکتیویته‌های اولیه مختلف

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج DVHهای بدست آمده هر دو چشمه اختلاف اندکی را نشان می‌دهند در حالی که شاخص‌های کیفت درمان در پروستات برای چشمه ^{۷۵}Se بهبود یافته است. مقایسه پارامترهای دز-حجم پروستات نشان می‌دهد که چشمه ^{۷۵}Se در $V_{۲۰۰}$ و $V_{۱۵۰}$ پروستات و $V_{۱۰۰}$ مجرای ادرار بهبود داشته است. دز میانگین هر دو چشمه در پروستات و مجرای ادرار برابر می‌باشد. از آنجا که انرژی متوسط تابش گاما گسیل شده از رادیونوکلید ^{۷۵}Se نسبت به ^{۱۹۲}Ir کمتر است، لذا احتمال جذب فوتون‌های ^{۷۵}Se توسط بافت‌های با چگالی بالا مانند استخوان بیشتر است. بنابراین در اندام‌های با بافت استخوانی دز میانگین جذبی برای چشمه ^{۷۵}Se نسبت به ^{۱۹۲}Ir بیشتر می‌باشد. با وجود افزایش دز جذبی سر استخوان ران برای چشمه ^{۷۵}Se ، با این حال مقدار دز آن در قیاس با دز جذبی ایجاد شده از EBRT به تنهایی در سر استخوان ران (۲۰ Gy EQD۲) [۹] ناچیز است. لذا افزایش دز جذبی سر استخوان ران با استفاده از چشمه ^{۷۵}Se در مقایسه با چشمه ^{۱۹۲}Ir نمی‌تواند محدودیتی برای کاربرد چشمه ^{۷۵}Se در HDR-BT سرطان پروستات ایجاد نماید. همچنین زمان درمان با چشمه ^{۷۵}Se با یک اکتیویته کافی (در حدود ۱/۵ برابر دانه ^{۱۹۲}Ir) با مدت زمان درمان با چشمه ^{۱۹۲}Ir قابل مقایسه است این در حالی است که امکان ساخت چشمه ^{۷۵}Se تا اکتیویته حدود ۳۲ Ci در مدل چشمه mHDR-v۲r وجود دارد [۹]. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد با توجه به شاخص‌های کیفیت و زمان درمان، طرح درمان با چشمه ^{۷۵}Se در HDR-BT سرطان پروستات قابل مقایسه با چشمه ^{۱۹۲}Ir می‌باشد. این در حالی است که به دلیل نیمه‌عمر طولانی‌تر ^{۷۵}Se در مقایسه با ^{۱۹۲}Ir، نیاز به تعویض چشمه در مرکز براکی‌تراپی

کاهش می‌یابد. از سوی دیگر، از دیدگاه حفاظت تابشی پرسنل، به دلیل کمتر بودن انرژی متوسط فوتون‌های گامای ^{75}Se نسبت به ^{192}Ir، حفاظ‌سازی تابشی برای چشمه ^{75}Se نسبت به چشمه ^{192}Ir آسان‌تر است. روی هم رفته یافته‌های این تحقیق نشان می‌دهد چشمه ^{75}Se می‌تواند جایگزین مناسبی برای چشمه ^{192}Ir در HDR-BT سرطان پروستات باشد.

۵- مراجع:

[۱] Hadadi A, Ghanavati S. ۷۵Se-A promising alternative to ۱۹۲Ir for potential use in the skin cancer brachytherapy: A Monte Carlo simulation study using FLUKA code. Applied Radiation and Isotopes. ۲۰۲۳ Jul ۱;۱۹۷:۱۱۰۷۸۶ .

[۲] Belousov AV, Belianov AA, Krusanov GA, Chernyaev AP. Simulation of ۷۵ Se Encapsulated Sources for Their Potential Use in Brachytherapy. Moscow University Physics Bulletin. ۲۰۱۸ May;۷۳:۳۳۹-٤۱ .

[۳] Weeks KJ, Schulz RJ. Selenium-۷۵: A potential source for use in high-activity brachytherapy irradiators. Medical physics. ۱۹۸٦ Sep;۱۳(٥):۷۲۸-۳۱.

[٤] Famulari G, Pater P, Enger SA. Microdosimetric evaluation of current and alternative brachytherapy sources—a Geant٤-DNA simulation study. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. ۲۰۱۸ Jan ۱;۱۰۰(۱):۲۷۰-۷.

[٥] Perez-Calatayud J, Ballester F, Das RK, DeWerd LA, Ibbott GS, Meigooni AS, Ouhib Z, Rivard MJ, Sloboda RS, Williamson JF. Dose calculation for photon-emitting brachytherapy sources with average energy higher than ٥۰ keV: report of the AAPM and ESTRO. Medical physics. ۲۰۱۲ May;۳۹(٥):۲۹۰٤-۲۹.

[٦] Slessinger ED. Practical considerations for prostate HDR brachytherapy. Brachytherapy. ۲۰۱۰ Jul ۱;۹(۳):۲۸۲-۷ .

[۷] Yoshioka Y, Nishimura T, Kamata M, Harada H, Kanazawa K, Fuji H, Murayama S. Evaluation of anatomy-based dwell position and inverse optimization in high-dose-rate brachytherapy of prostate cancer: a dosimetric comparison to a conventional cylindrical dwell position, geometric optimization, and dose-point optimization. Radiotherapy and oncology. ۲۰۰٥ Jun ۱;۷٥(۳):۳۱۱-۷.

[۸] Anbumani S, Nambiraj NA, Dayalan S, Ganesh K, Anchineyan P, Bilimagga RS. A brachytherapy plan evaluation tool for interstitial applications. Advances in Bioinformatics. ۲۰۱٤;۲۰۱٤(۱):۳۷٦۲۰۷ .

[۹] Famulari G, Alfieri J, Duclos M, Vuong T, Enger SA. Can intermediate-energy sources lead to elevated bone doses for prostate and head & neck high-dose-rate brachytherapy?. Brachytherapy. ۲۰۲۰ Mar ۱;۱۹(۲):۲٥٥-٦۳ .

طراحی و ارزیابی نرم‌افزار مبتنی بر شبکه‌های عصبی یونت و مولد متخاصم با دروازه توجه برای تصحیح تضعیف تصاویر PET مغز (کد مقاله : ۱۲۵۷)

قنبری، سارا[۱]- صدرممتاز، علیرضا [۲]

۱. دانشگاه گیلان ، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک
۲. دانشگاه گیلان ، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک

چکیده:

این مطالعه با هدف معرفی نرم‌افزاری مبتنی بر هوش مصنوعی برای تصحیح تضعیف تصاویر *PET* مغز انجام شد. دو شبکه عصبی *U-Net* با دروازه توجه و *GAN* مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها شامل تصاویر *F]FDG PET*۱۸[از ۳۷ فرد سالم بودند که به آموزش، اعتبارسنجی و ارزیابی تقسیم شدند. نتایج نشان داد *U-Net* در معیارهای پیکسلی عملکرد بهتری نسبت به *GAN* دارد. تفاوت جذب رادیودارو بین دو مدل از نظر آماری معنادار نبود. در نهایت، کاربرد هوش مصنوعی به‌عنوان ابزاری مؤثر در بهبود کیفیت تصاویر و تشخیص بیماری‌ها تأیید شد.

کلمات کلیدی: ***PET CT***، تصحیح تضعیف، یادگیری عمیق

Design and evaluation of software based on U-Net and generative adversarial networks with attention gates for attenuation correction of brain PET images

Ghanbari, Sara[۱*], Sadremomtaz, Alireza[۲]

۱. University of Guilan, Faculty of science & Department of physics
۲. University of Guilan, Faculty of science & Department of physics

Abstract:

This study aimed to introduce AI-based software for attenuation correction of brain PET images. Two neural networks, U-Net with attention gates and GAN, were evaluated. The data included [۱۸F]FDG PET images from ۳۷ healthy individuals, divided into training, validation, and testing sets. Results showed that U-Net outperformed GAN in pixel-level metrics. The difference in radiotracer uptake between the models was not statistically significant. Ultimately, the use of AI was confirmed as an effective tool for improving image quality and aiding disease diagnosis.

Key words: PET, CT, Attenuation correction, Deep learning

۱- مقدمه:

تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون/توموگرافی کامپیوتری (PET/CT) یکی از روش‌های پیشرفته در تشخیص و بررسی بیماری‌های مغزی است. بااین‌حال، کیفیت تصاویر PET اغلب تحت‌تأثیر تضعیف سیگنال ناشی از عبور فوتون‌های گاما از بافت‌های مختلف بدن قرار می‌گیرند.[۱،۲] این پدیده می‌تواند منجر به کاهش دقت تصاویر و ایجاد خطاهای کمی قابل‌توجهی شود، به‌طوری‌که در برخی مناطق مغز تا ۹۰٪ کاهش سیگنال مشاهده می‌شود. تصحیح تضعیف به‌عنوان یک فرایند حیاتی در تصویربرداری PET، با جبران این کاهش سیگنال، دقت تشخیص را بهبود می‌بخشد.[۳،۴]

روش‌های سنتی مبتنی بر CT به طور گسترده برای تصحیح تضعیف استفاده می‌شوند. این روش‌ها با تبدیل تصاویر CT به ضرایب خطی تضعیف و اعمال آن‌ها بر داده‌های PET، به‌عنوان استاندارد بالینی پذیرفته شده‌اند. بااین‌حال، این روش‌ها ممکن است با خطاهایی همراه باشند و در برخی موارد دقت کافی را فراهم نکنند.[۵،۶] از سوی دیگر، تصویربرداری MRI اگرچه جزئیات آناتومیکی غنی‌ای ارائه می‌دهد، اما فاقد اطلاعات مستقیم درباره تضعیف فوتون‌ها است. این محدودیت‌ها نیاز به توسعه روش‌های جایگزین و پیشرفته‌تر را بیش‌ازپیش آشکار می‌کند.[۷]

در سال‌های اخیر، ادغام چارچوب‌های یادگیری عمیق در حوزه تصحیح تضعیف، به‌عنوان یک پیشرفت قابل‌توجه مطرح شده است. یادگیری عمیق، به‌عنوان زیرمجموعه‌ای از یادگیری ماشین، با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی، امکان یادگیری الگوهای پیچیده از داده‌های تصویربرداری را فراهم می‌آورد. [۸،۹] شبکه‌های عصبی کانولوشنی به‌ویژه به دلیل توانایی در پردازش داده‌های تصویری، به طور گسترده در این حوزه مورد استفاده قرار گرفته‌اند.[۱۰،۱۱]

پیشرفت‌های اخیر در یادگیری عمیق، امکان تصحیح مستقیم تصاویر PET را فراهم کرده‌اند. این روش‌ها بدون نیاز به اسکن جداگانه همانند CT یا MRI، امکان تصحیح تضعیف مستقیم را فراهم می‌کنند و نویدبخش افزایش دقت تصحیح تضعیف در تصویربرداری PET مغز هستند. [۱۲] یانگ و همکاران از یک شبکه عصبی کانولوشنی عمیق برای اصلاح تضعیف و پراکندگی تصاویر PET استفاده کردند. در این تحقیق، اختلاف میزان جذب رادیودارو در تصاویر اصلاح شده نسبت به تصاویر هدف، در ابتدا معادل ۳.۹۸٪ ± ۱۵.۴٪ بود. پس از حذف داده‌های پرت، این اختلاف به ۵.۲٪ ± ۰.۸-٪ کاهش یافت و عملکرد بهتری نسبت به روش ± ۳،۶۰%) PETMR-ASC ۵.۰۷-٪) نشان داد. [۱۳]

لی و همکاران با مدل GAN، اصلاح تضعیف را به‌صورت مستقیم (بدون نیاز به تخمین ضرایب تضعیف) و غیرمستقیم (تولید تصاویر شبه CT با استفاده از شبکه عصبی) انجام دادند. در روش مستقیم بدون نیاز به تخمین ضرایب تضعیف، خطای

±۴.۷۳[۱۳۱] PSNR ، ٪۲.۲۰±۱.۱۷[۱۳۰] ۳۴.۰۳RMSE دسی‌بل، ±۹۷.۹۰ [۱۳۲] ۱.۲۲SSIM و ±۱.۳۱ [۱۳۳] ۹۸.۴۵PCC بود که نشان‌دهنده عملکرد خوب شبکه عصبی بود. [۱۴]

شیری و همکارانش روش Deep-DAC را برای اصلاح تضعیف PET مغز معرفی کردند. نتایج اعتبارسنجی خارجی نشان داد SSIM ، ۳۹.۲ ± ۳.۶۵ PSNR ± ۰.۰۰۶ ۰.۹۸۹ و خطای نسبی برای میانگین و حداکثر مقدار جذب رادیودارو به ترتیب ٪۲.۱۴ ± ۰.۱۰-٪ و ٪۲.۸۴± ۳.۸۷-٪ بود. [۱۵]

در این مقاله، به بررسی طراحی نرم‌افزاری مبتنی بر دو مدل یادگیری عمیق برای تصحیح تضعیف تصاویر مغزی پرداخته می‌شود. در این راستا، شبکه‌های عصبی مختلفی مورد بررسی قرار گرفتند تا بهترین رویکرد برای این کاربرد انتخاب شود. در نهایت، این مقاله به بررسی چالش‌های موجود در این حوزه و ارائه راهکارهای ممکن برای بهبود عملکرد این نرم‌افزار می‌پردازد. باتوجه‌به اهمیت روزافزون هوش مصنوعی در تشخیص و درمان بیماری‌ها، توسعه چنین نرم‌افزارهایی می‌تواند تأثیر قابل‌توجهی بر بهبود کیفیت خدمات پزشکی و افزایش دقت تشخیص داشته باشد.

۲- روش کار:

فرایند آموزش مدل‌های یادگیری عمیق معمولاً شامل سه مرحله اصلی است: آموزش شبکه عصبی با استفاده از داده‌های جفت‌شده (تصاویر ورودی و هدف)، اعتبارسنجی عملکرد با تنظیم دقیق پارامترها و آزمایش مدل با یک مجموعه‌داده خارجی برای اطمینان از تعمیم‌پذیری.

آموزش و ارزیابی شبکه‌های عصبی با استفاده از تصاویر PET و CT مربوط به ۳۷ مغز سالم بزرگسال از مجموعه‌داده CERMEP-IDB-MRXFD تصاویر[۱۸F]FDG PET انجام شده است.[۱۶] مجموعه‌داده‌های تصاویر PET شامل ۲۶ مورد (۲۸۴۳ تصویر دوبعدی دایکام)، ۷ مورد (۷۶۳ تصویر دوبعدی دایکام) و ۴ مورد (۴۳۶ تصویر دوبعدی دایکام) به ترتیب برای آموزش، اعتبارسنجی و ارزیابی استفاده شدند. اطلاعات جمعیت مورد مطالعه در جدول ۱ نشان‌داده‌شده است.

پس از تقسیم‌بندی مجموعه‌داده، هر تصویر به یک ماتریس ۱۹۲ در ۱۹۲ پیکسل (وکسل ۳۲.۰۳mm ×۲.۰۴×۲.۰۴) تبدیل شد. سپس، مقادیر شدت تصاویر PET به محدوده ۰ تا ۱ بهنجار شدند. این استانداردسازی مقادیر با استفاده از روش بهنجارسازی حداقل - حداکثر انجام گرفت.

[۱۳۰] Root mean squared error

[۱۳۱] Peak signal to noise ratio

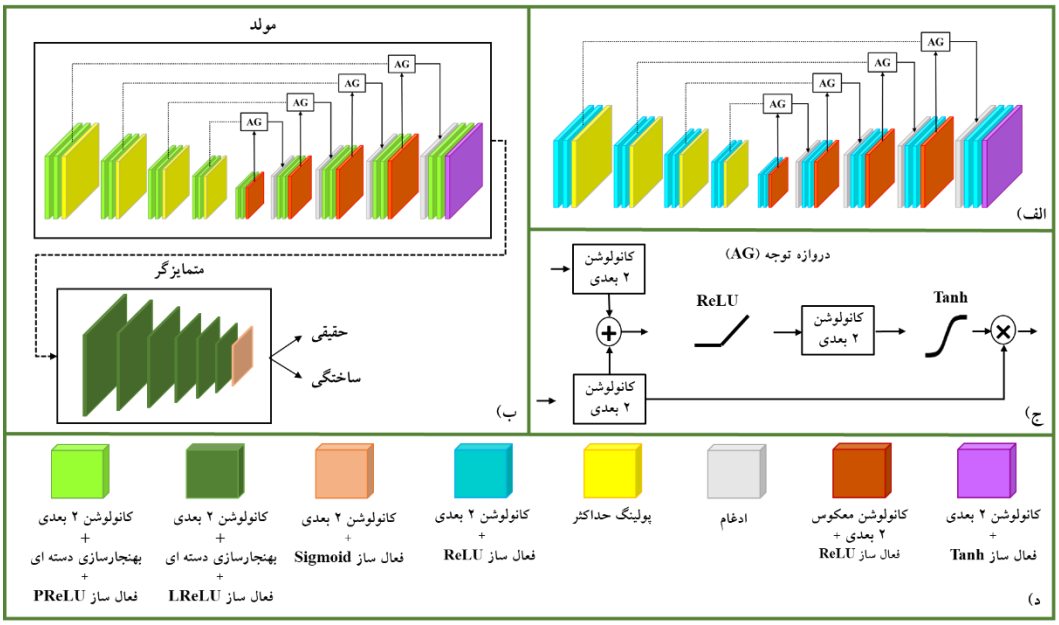
[۱۳۲] Structural similarity index

[۱۳۳] Pearson correlation coefficient

جدول ۱: ویژگی‌های جمعیت مورد مطالعه

		آموزشی	اعتبارسنجی	ارزیابی
سن	میانگین	۳۸.۹۲	۳۵.۵۶	۳۳.۵۰
	حداقل	۲۳	۲۳	۳۱
	حداکثر	۶۵	۶۰	۳۵
وزن	میانگین	۷۲.۱۴	۶۳.۳۳	۶۱
	حداقل	۵۳	۴۷	۴۷
	حداکثر	۱۱۸	۸۰	۸۱
دز تزریق شده (MBq)	میانگین	۱۲۳.۳۳	۱۱۶.۲۲	۱۱۴.۷۵
	حداقل	۹۴	۹۲	۹۲
	حداکثر	۱۲۸	۱۴۹	۱۴۹

در این مطالعه، دو شبکه عصبی عمیق به نام‌های شبکه U-Net با AG و شبکه GAN با AG که با استفاده از Keras ۳.۰ در محیط گوگل کولب پیاده‌سازی شده‌اند مورد ارزیابی قرار گرفتند. این شبکه‌ها باهدف اصلاح تضعیف تصاویر PET و کاهش نیاز به تخمین ضرایب تضعیف طراحی شده‌اند. جزئیات معماری این شبکه‌ها در جدول ۲ به طور کامل ارائه شده است. همچنین، نمایی شماتیک از این شبکه‌ها در شکل ۱ نمایش‌داده‌شده است تا درک بهتری از نحوه عملکرد و ارتباط بین لایه‌های مختلف فراهم شود.



با دروازه توجه، ج) ساختار دروازه توجه، د) توصیف GAN (شکل (۱) ساختار شبکه الف) یونت با دروازه توجه، ب لایه های هر شبکه

	U-Net با AG	GAN با AG	
		مولد	متمایزگر
وزن‌دهی اولیه	HE	Random	Random
تابع فعالیت	ReLU[۱۳۴]	PReLU[۱۳۵]	LReLU[۱۳۶]
تابع ضرر	Charbonier+SSIM+PSNR	MSE[۱۳۷]	Binary Cross Entropy
بهینه‌ساز	ADAM[۱۳۸]	ADAM	ADAM
نرخ یادگیری	۰.۰۰۰۱	۰.۰۰۰۱	۰.۰۰۰۱
اندازه دسته	۳۲	۱۶	۱۶
دورهای آموزشی	۱۳۰	۴۲	۴۲

جدول ۲: پارامترهای شبکه‌ها

نرم‌افزار SGH-ACPET با استفاده از زبان برنامه‌نویسی پایتون ۳.۱۲.۵ و کتابخانه Kivy ۲,۳,۰ توسعه‌یافته است. هدف اصلی این نرم‌افزار، انجام تصحیح تضعیف تصاویر PET مغز با استفاده از مدل‌های آموزش‌دیده است. نحوه کار نرم‌افزار به این صورت است که ابتدا کاربر با استفاده از دکمه انتخاب (Select) یک فایل DICOM را از سیستم خود انتخاب می‌کند. پس از انتخاب فایل، تصویر بارگذاری شده پیش‌پردازش می‌شود تا برای مدل‌های یادگیری عمیق آماده شود. دکمه تبدیل (Apply attenuation correction) وظیفه اعمال تصحیح تضعیف بر روی تصویر انتخاب شده را دارد. سپس دو مدل یادگیری عمیق U-Net با AG (Attention U-Net) و GAN با Pix۲Pix (Attention AG) برای انجام تصحیح تضعیف بر روی تصویر اعمال می‌شوند. این مدل‌ها با استفاده از شبکه‌های عصبی تصحیح تضعیف را انجام می‌دهند. نتایج هر دو مدل به‌صورت تصاویر جداگانه نمایش داده می‌شود. دکمه ذخیره (Save) به کاربر اجازه می‌دهد تا تصاویر تصحیح شده را در سیستم خود ذخیره کند. این نرم‌افزار به‌گونه‌ای طراحی شده است که کاربر بتواند به‌راحتی و با کمترین پیچیدگی، عملیات موردنظر خود را انجام دهد و تجربه کاربری بهتری داشته باشد.

از چهار معیار ارزیابی شامل MS-SSIM ، PSNR، MAE و NCC برای ارزیابی کیفیت تصاویر تصحیح شده توسط شبکه ها استفاده شد. این معیارها شباهت پیکسلی بین تصاویر بازسازی‌شده و تصاویرPET تصحیح شده با CT را تعیین می‌کنند. تحلیل‌های بیشتر بر روی مقدار جذب رادیودارو انجام شد. تفاوت‌های موجود در مقدار جذب رادیودارو محاسبه شدند تا کارایی

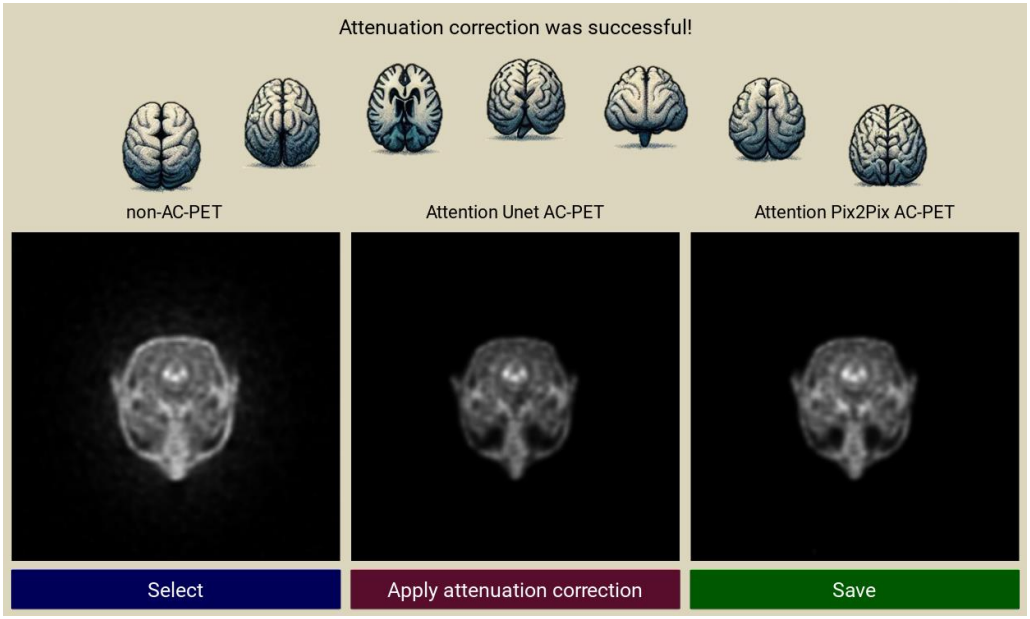
[۱۳۴] Rectified linear unit activation function

[۱۳۵] Parametric rectified linear unit activation function

[۱۳۶] Leaky rectified linear unit activation function

[۱۳۷] Mean squared error

[۱۳۸] Adaptive moment estimation



مغز با استفاده از نرم‌افزار توسعه‌یافته. در این تصویر، مدل‌های یادگیری PET شکل (۲) نتیجه تصحیح تضعیف تصویر .با دروازه توجه برای کاهش اثرات تضعیف اعمال شده‌اند GAN عمیق یونت با دروازه توجه و

مدل مورد نظر در مقایسه با روش تصحیح تضعیف مبتنی بر CT نشان داده شود. در این تحلیل‌ها، سطح معنی‌داری آماری با $P < ۰.۰۵$ در نظر گرفته شد، به این معنی که اگر P کمتر از ۰۵.۰ باشد، تفاوت‌ها از نظر آماری معنی‌دار تلقی می‌شوند.

۳- نتایج:

Net با AG در تمامی معیارهای ارزیابی، از جمله MS-SSIM، PSNR، MAE و NCC، عملکرد بهتری نسبت به GAN با AG نشان داده است. نتایج این مقایسه در جدول ۳ نمایش‌داده‌شده است.

جدول ۳: معیارهای ارزیابی کیفیت تصاویر تصحیح شده با شبکه‌ها در مقایسه با روش CT

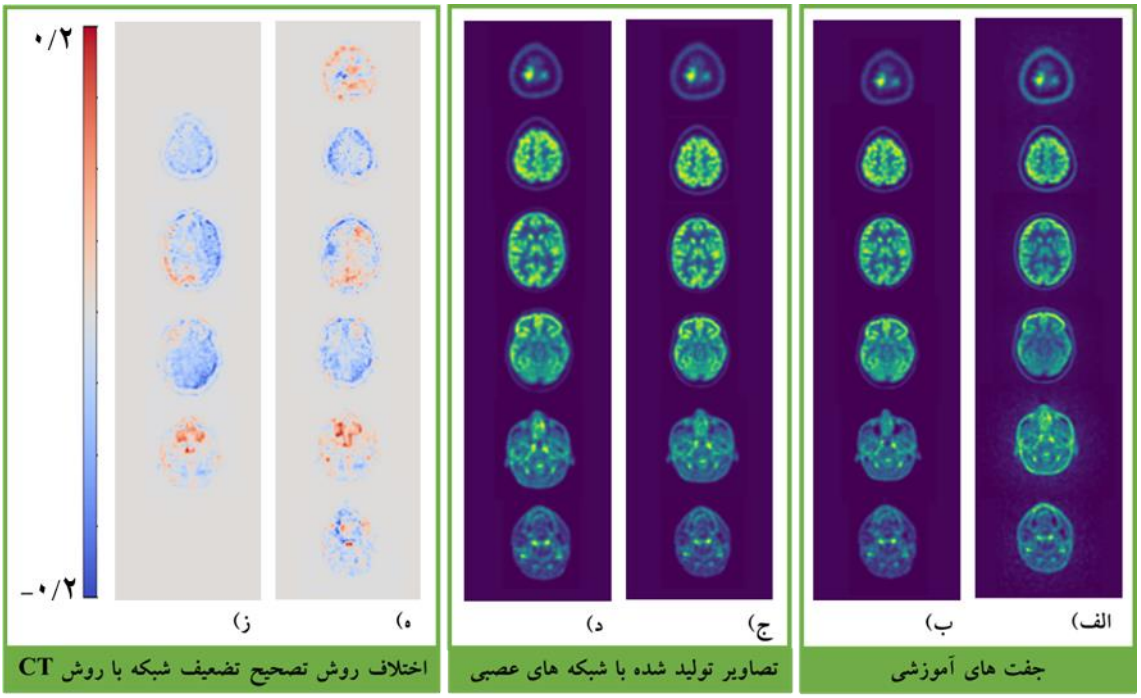
	U-Net با AG	GAN با AG
MAE	۱۰-۵×۱±۱۰-۳×۳	۱۰-۳×۱±۱۰-۳×۳
PSNR	۴.۳۸±۴۰.۴۳	۳.۷۴±۳۸.۹۴
MS-SSIM	۰.۰۲±۰.۹۹	۰.۰۴±۰.۹۹
NCC	۰.۱۸±۰.۹۴	۰.۲۰±۰.۹۴

تفاوت‌های جزئی در MS-SSIM، PSNR و NCC حاکی از برتری کلی U-Net در حفظ کیفیت و ساختار تصاویر است.

شکل ۳ الف و ب داده‌های آموزشی، شکل‌های ۳ ج و د نمونه‌هایی از تصاویر تولید شده و شکل ۳ ه و ز نقشه‌های خطای پیکسلی بین تصاویر تصحیح شده با شبکه‌های عصبی و هدف آنها که تصاویر تصحیح شده با نقشه تضعیف CT است را نشان می‌دهند.

شبکه‌های تصاویر اصلاح‌شده تضعیف بادقت کیفی بالا برای مناطق مختلف مغز مغزی ارائه می‌کند. همان‌طور که در شکل ۳ ز مشاهده می‌شود شبکه GAN با AG در بعضی موارد قادر است تصاویری تولید کند که اختلافی با تصویر هدف ندارد.

نتایج حاصل از تحلیل هیستوگرام شدت پیکسل‌های تصاویر تولید شده توسط شبکه و مقایسه آن‌ها با تصاویر هدف به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که هر دو دقت بالایی در تصحیح تضعیف دارند. شبکه U-Net با معادله $Y = ۱,۰۸X + ۰.۰۵$ و $۲R = ۰.۹۹$ مقادیر را کمی بالاتر پیش‌بینی می‌کند، درحالی‌که شبکه GAN با معادله $Y = ۱,۰۰X - ۰.۰۸$ و $۲R = ۰.۹۹$ تطابق کامل



شکل (۳) الف) تصاویر پیش از اعمال تصحیح تضعیف، ب) تصاویر تصحیح شده با استفاده از نقشه تضعیف CT بدست آمده از بدون تخمین ضرایب تضعیف، ه) اختلاف بین شدت پیکسل های تصاویر تصحیح شده با شبکه یونت با دروازه توجه با دوازه توجه GAN تصاویر تصحیح شده ج) با شبکه یونت با دوازه توجه د) با شبکه CT با دروازه توجه با روش GAN توجه ز) تصاویر تصحیح شده با شبکه

با تصاویر مرجع نشان می‌دهد.

شبکه U-Net با AG با میانگین تفاوت میزان جذب رادیودارو بسیار ناچیز ۲×۱۰^{-۵} (۰.۱۰٪ افزایش در میزان جذب رادیو دارو)، عملکرد دقیق‌تری نسبت به شبکه GAN با AG با میانگین تفاوت -۲.۸×۱۰^{-۴} (۱.۵٪ کاهش در میزان جذب رادیودارو) نشان داد. آزمون t در هر دو شبکه تفاوت آماری معناداری را تأیید نکرد ($P=۰.۸۸$ برای U-Net و $P=۰.۵۴$ برای GAN) که بیانگر عدم تأثیر بالینی قابل‌توجه این تفاوت‌ها است. هر دو شبکه عملکرد دقیقی در تصحیح تضعیف تصاویر PET نشان دادند، بااین‌حال، هر دو شبکه نیاز به بهبود برای کاهش خطاهای جزئی دارند.

۴- بحث و نتیجه گیری:

باتوجه‌به اهمیت تصحیح تضعیف در بهبود کیفیت تصاویر PET در افزایش دقت تشخیص‌های بالینی، توسعه روش‌های مبتنی بر یادگیری عمیق در این حوزه از اهمیت بالایی برخوردار است. یکی از چالش‌های اصلی در طراحی نرم‌افزارهای تصحیح تضعیف

تصاویر مغزی، نیاز به مدل‌هایی است که بتوانند بادقت بالا و سرعت مناسب، تصاویر را بهبود بخشند. روش‌های سنتی اغلب به دلیل سادگی و عدم توانایی در مدل‌سازی پیچیدگی‌های موجود در تصاویر واقعی، با محدودیت‌هایی مواجه هستند. در مقابل، مدل‌های یادگیری عمیق با استفاده از حجم عظیمی از داده‌های آموزشی، قادر به یادگیری ویژگی‌های پیچیده‌تر و ارائه نتایج دقیق‌تر هستند.

برای بهبود تحقیقات در این حوزه، پیشنهاد می‌شود از دیتاست‌های جامع‌تری شامل تصاویر PET/CT از تمامی ارگان‌ها، انواع بیماری‌ها و رادیوداروهای متنوع استفاده شود تا دقت و کارایی مدل‌های یادگیری عمیق در تصحیح تضعیف افزایش یابد. همچنین، توسعه مدل‌های سه‌بعدی به‌جای معماری‌های دوبعدی می‌تواند با ثبت اطلاعات مکانی بیشتر، کیفیت تصاویر بازسازی‌شده را بهبود بخشد. علاوه بر این، باتوجه‌به نتایج امیدوارکننده مدل‌های یادگیری عمیق، پیشنهاد می‌شود نرم‌افزارهای کاربردی بالینی مبتنی بر این مدل‌ها توسعه یابند تا به‌عنوان جایگزینی برای روش‌های متداول در کلینیک‌ها مورد استفاده قرار گیرند. پیشنهاد می‌شود که در توسعه مدل‌ها، مولتی سنتر بودن داده‌ها برای تعمیم‌پذیری و همچنین نیاز به آپدیت و مانیتورینگ مداوم نرم‌افزارهای مبتنی بر هوش مصنوعی در نظر گرفته شود. در آینده، همکاری بین محققان، پزشکان و متخصصان هوش مصنوعی برای پیشبرد نوآوری‌های بیشتر در این زمینه بسیار حیاتی خواهد بود.

۵- مراجع:

[۱] Burger, C., Goerres, G., Schoenes, S., Buck, A., Lonn, A. H., & Von Schulthess, G. K. (۲۰۰۲). PET attenuation coefficients from CT images: Experimental evaluation of the transformation of CT into PET ۵۱۱-keV attenuation coefficients. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, ۲۹(۷), ۹۲۲–۹۲۷.

[۲] Zaidi, H., & Hasegawa, B. (۲۰۰۳). Determination of the attenuation map in emission tomography. Journal of Nuclear Medicine, ٤٤(۲), ۲۹۱–۳۱۵.

[۳] Krokos, G., MacKewn, J., Dunn, J., & Marsden, P. (۲۰۲۳). A review of PET attenuation correction methods for PET-MR. EJNMMI Physics, ۱۰(۱), ۵۲.

[٤] Bailey, D. L., Townsend, D. W., Valk, P. E., & Maisey, M. N. (۲۰۰۵). Positron Emission Tomography: Basic Sciences. Springer.

[۵] Kinahan, P. E., Hasegawa, B. H., & Beyer, T. (۲۰۰۳). X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. Seminars in Nuclear Medicine, ۳۳(۳), ۱٦٦–۱۷۹.

[٦] Zaidi, H., Montandon, M. L., & Alavi, A. (۲۰۰۷). Advances in attenuation correction techniques in PET. PET Clinics, ۲(۲), ۱۹۱–۲۱۷.

[۷] Lee, J. S. (۲۰۲۰). A review of deep-learning-based approaches for attenuation correction in positron emission tomography. IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, ۵(۲), ۱٦۰–۱۸٤.

[۸] Currie, G., & Rohren, E. (۲۰۲۱). Intelligent imaging in nuclear medicine: The principles of artificial intelligence, machine learning and deep learning. Seminars in Nuclear Medicine, ۵۱(۲), ۱۰۲–۱۱۱.

[۹] Uribe, C. F., Mathotaarachchi, S., Gaudet, V., Smith, K. C., Rosa-Neto, P., Bénard, F., ... & Zukotynski, K. (۲۰۱۹). Machine learning in nuclear medicine: Part ۱—Introduction. Journal of Nuclear Medicine, ۶۰(٤), ٤۵۱–٤۵۸.

[۱۰] Kirienko, M., Biroli, M., Gelardi, F., Seregni, E., Chiti, A., & Sollini, M. (۲۰۲۱). Deep learning in nuclear medicine—Focus on CNN-based approaches for PET/CT and PET/MR: Where do we stand? Clinical and Translational Imaging, ۹(۱), ۳۷–۵۵.

[۱۱] Papachristou, K., Panagiotidis, E., Makridou, A., Kalathas, T., Masganis, V., Paschali, A., ... & Chatzipavlidou, V. (۲۰۲۳). Artificial intelligence in nuclear medicine physics and imaging. Hellenic Journal of Nuclear Medicine, ۲۶(۱), ۵۷–۶۵.

[۱۲] Chen, X., & Liu, C. (۲۰۲۳). Deep-learning-based methods of attenuation correction for SPECT and PET. Journal of Nuclear Cardiology, ۳۰(۵), ۱۸۵۹–۱۸۷۸.

[۱۳] Yang, J., Park, D., Gullberg, G. T., & Seo, Y. (۲۰۱۹). Joint correction of attenuation and scatter in image space using deep convolutional neural networks for dedicated brain ۱۸F-FDG PET. Physics in Medicine & Biology, ٦٤(۷), ۰۷۵۰۱۹.

[۱٤] Li, Q., Zhu, X., Zou, S., Zhang, N., Liu, X., Yang, Y., ... & Hu, Z. (۲۰۲۲). Eliminating CT radiation for clinical PET examination using deep learning. European Journal of Radiology, ۱۵٤, ۱۱۰٤۲۲.

[۱۵] Shiri, I., Ghafarian, P., Geramifar, P., & Zaidi, H. (۲۰۱۹). Direct attenuation correction of brain PET images using only emission data via a deep convolutional encoder-decoder (Deep-DAC). European Radiology, ۲۹(۱۲), ٦۸٦۷–٦۸۷۹.

[۱٦] Mérida, I., Jung, J., Bouvard, S., Le Bars, D., Lavenne, F., Bouillot, C., ... & Costes, N. (۲۰۲۱). CERMEP-IDB-MRXFDG: A database of ۳۷ normal adult human brain [۱۸F] FDG PET, T۱ and FLAIR MRI, and CT images available for research. EJNMMI Research, ۱۱(۱), ۱–۱۰.

تشخیص تومور مغزی با رویکردی مبتنی بر یادگیری عمیق در توالی تصویربرداری تشدید مغناطیسی (کد مقاله : ۱۲۷۹)

شفیع نادری، بهار[۱*] – آقامیری، سید محمودرضا[۱] – امیری لرگانی، احمد[۱] – هنرجو، پویا[۲] – خلیل‌زاده وانقی، پری‌چهر[۳] – شریفی، مجتبی[۲]– بهرامی خوندابی، بهاره[۱]

۱- دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی‌هسته‌ای، گروه پرتوپزشکی

۲- دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده مهندسی‌هسته‌ای، گروه چرخه سوخت

۳- دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، دانشکده فیزیک، گروه فیزیک

چکیده:

مبنای اصلی پژوهش پیش‌رو، ارائه رویکردی مبتنی بر روش‌های یادگیری عمیق با هدف تشخیص زودهنگام تومور مغزی به منظور برنامه‌ریزی برای افزایش کیفیت زندگی بیمار و کاهش هزینه‌های مرتبط خواهد بود. در فاز اول پژوهش، از تعداد ۶۳۸۲ اسکن مغزی تشدید مغناطیسی مبتلایان به تومور مغزی، تعداد داده‌های آموزش با الگوریتم شبکه مولد متخاصم پیشنهادی به ۷۸۹۲ داده افزایش یافت. در فاز دوم، به منظور طبقه‌بندی با الگوریتمی مبتنی بر شبکه‌های عصبی کانولوشنی، به ترتیب برای سه گروه مننژیوم، گلیوما و هیپوفیز نتایج ارزیابی با اعتبارسنجی 5-fold بیانگر مقادیر حساسیت ٪۹۴.۴۱، ٪۹۴.۷۳ و ٪۹۲.۸۹، صحت ٪۱۰۰، ٪۹۸.۹۹ و ٪۹۱.۲۸ و مقادیر F۱-Score، ٪۹۸.۸۳، ٪۹۷.۳۳ و ٪۹۵.۳۹ بود.

کلمات کلیدی: تومور مغزی، تصویربرداری تشدیدمغناطیسی، پردازش تصویر، شبکه‌عصبی‌کانولوشنی، شبکه‌مولدمتخاصم

Diagnosing Brain Tumors using a Deep Learning approach in Magnetic Resonance Imaging Sequences

Shafi Naderi, Bahar[*], Aghamiri, Seyyed Mahmoud Reza[۱] Amiri Largani, Ahmad[۱], Honarjoo, Pooya[۲], **KhalilzadehVanaghi, Parchiher[۳], Sharifi, Mojtaba[۲], Bahrami Khoundabi, Bahareh[۱]**

۱- Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Medical Radiation Department

۲- Shahid Beheshti University, Faculty of Nuclear Engineering, Fuel cycle Department

۳- Tosi University of Technology, Faculty of Physics, Department of Physics

Abstract:

The main focus of this research project was to introduce an advanced deep learning approach for early detection of various types of brain tumors (such as meningioma, pituitary, and glioma) with the ultimate aim of enhancing patient well-being and reducing associated healthcare costs. In the initial phase of our study, we utilized a total of ٦٣٨٢ magnetic resonance brain scans. In order to improve the robustness of our model, we employed a novel algorithm that harnesses generative adversarial networks to augment the dataset. The improved dataset is now being used as the input for the next phase of early brain tumor detection, employing a convolutional neural network. This has led to enhanced accuracy and sensitivity in identifying

meningioma, glioma, and pituitary tumors through a five-fold cross-validation process used to assess the model's performance. The results show sensitivities of ۹٤,٤۱٪, ۹٤,۷۳٪, and ۹۲,۸۹٪, specificities of ۱۰۰٪, ۹۸,۹۹٪, and ۹۱,۲۸٪, and f۱-scores of ۹۸,۸۳٪, ۹۷,۳۳٪, and ۹٥,۳۹٪ for each respective tumor type.

Key words: Brain tumor, Magnetic Resonance Imaging, Image Processing, Convolutional Neural Networks, Generative Adverbial Networks

۱- مقدمه:

رشد غیرطبیعی سلول‌ها در مننژ، اعصاب کرانیال یا غدد موجود در مغز منشا شکل‌گیری تومورهای مغزی اولیه همانند مننژیوم[۱۳۹]، آدنوم هیپوفیز[۱۴۰] یا کرانیوفارنژیوما[۱۴۱] می‌باشد. در صورتی که سلول‌های سرطانی از بخش دیگری از بدن همانند ریه، پستان یا ریه به مغز گسترش یافته باشند تومور به شکل ثانویه یا متاستاتیک پیشروی خواهد کرد [۱]. پیشرفتی که عملکرد الگوریتم‌های یادگیری عمیق در تشخیص تومور مغزی در بازه‌های زمانی مهم پس از شروع بیماری از خود نشان داده است، به وضوح برای بیمار همانند تفاوت میان مرگ و زندگی بوده و نقش کلیدی در کاهش نرخ مرگ و میر بیماران [۲] و در صورت تشخیص زودهنگام تومور، موجب کاهش هزینه‌های صد و پنجاه الی چهارصد میلیون تومانی مربوط به جراحی خواهد داشت. ایسلام[۱۴۲] و همکاران (۲۰۲۴) [۱] در پژوهشی برای تشخیص و طبقه‌بندی سه نوع تومور مغزی مننژیوم، گلیوما و هیپوفیز از مزیت رویکردی مبنی بر یادگیری انتقالی با استفاده از معماری EfficientNetB بهره جستند که از بین تمام هشت مدل، EfficientNetB۳ بهترین نتایج عملکردی را توسط مقادیر برای ٪۹۹.۷۴ سطح زیر منحنی، %۹۹.۶۹ برای دقت و%۹۹.۶۳ برای حساسیت از خود نشان داد. در این پژوهش، ۳۰۶۴ برش MRI[۱۴۳] از پایگاه داده متن‌باز CE-MRI موجود در [۲]، مورد پیش‌پردازش با استفاده از روش‌هائی همانند هم‌اندازه کردن ابعاد پیکسل تمام تصاویر به ۲۲۴×۲۲۴، اعمال فیلتر تیزکننده به منظور بهبود کیفیت تصاویر و داده‌افزایی قرار گرفت. پژوهشگر، با هدف استخراج دقیق‌تر ویژگی‌های پیچیده داده‌های ورودی، بلوک‌های اضافی‌تری شامل لایه‌های SE[۱۴۴]، BN[۱۴۵] و فعال‌ساز را با نام بلوک‌های MVCONV به معماری اصلی مدل اضافه کرد. در راستای پژوهش‌های صورت گرفته در سال های اخیر و پوشیده نبودن اهمیت نقش یادگیری عمیق در استخراج ویژگی‌ها به منظور طبقه‌بندی تصاویر پزشکی، در این پژوهش تمرکز اصلی بر آن است تا با طراحی الگوریتمی مبتنی بر شبکه‌های عصبی کانولوشنی بتوان سه گروه از برجسته‌ترین مدل تومورهای مغزی شامل تومورهای گلیوما، هیپوفیز و مننژیوم را از روی تصاویر MR آن‌ها با دقت بالایی طبقه‌بندی کرد.

---

[۱۳۹] Meningioma

[۱۴۰] Pituitary Adenoma

[۱۴۱] Craniopharyngioma

[۱۴۲] Islam

[۱۴۳] Magnetic Resonance Imaging

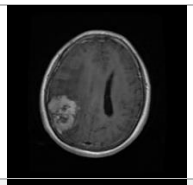
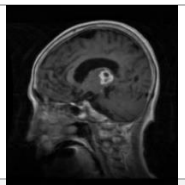
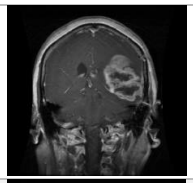
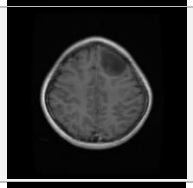
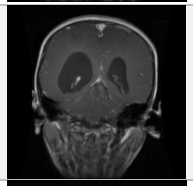
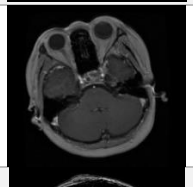
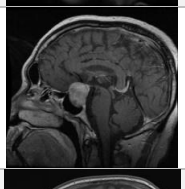
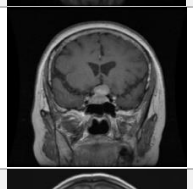
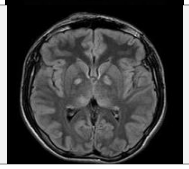
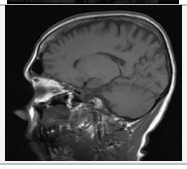
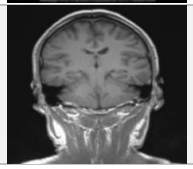
[۱۴۴] Squeeze-and-Excitaion

[۱۴۵] Batch Normalization

۲- روش کار:

۶۳۸۲ (۵۱۰۵ برای آموزش، ۴۹۴ برای اعتبارسنجی و ۷۸۳ برای آزمون خارجی) برش دو بعدی MRI در ابعاد ۵۱۲×۵۱۲ مقیاس خاکستری[۱۴۶] و توالی پالس اسپین اکو با وزن دهی T_2 و بازیافت معکوس تضعیف شده مایعات[۱۴۷] (Flair) از پایگاه داده متن باز Kaggle [۳] دریافت (**جدول:۱**) و در مرحله پیش‌پردازش به منظور افزایش سرعت آموزش مدل، شدت پیکسل تصاویر به مقادیر میان صفر و یک نرمال‌سازی و سپس ابعاد پیکسل تصاویر به مقدار ۲۲۴×۲۲۴ هم اندازه گردید. در مرحله بعد، به منظور افزایش میزان کنتراست به نویز، از روش CLAHE[۱۴۸] استفاده شد که نتایج آن در **شکل (۲)** قابل مشاهده است. بهبود کنتراست تصویر در پردازش تصاویر پزشکی بسیار موثر است. این ارتقاء تاثیر مستقیمی بر پردازش‌های بعدی تصویر خواهد داشت. هدف یک الگوریتم طبقه بندی استخراج مهم‌ترین ویژگی‌های یک تصویر، در قالب یک ماتریس داده و آموزش آن‌ها به الگوریتم عمیق به منظور تصمیم‌گیری نهائی برای هر تصویر در گروه آزمون می‌باشد. بدیهی است که افزایش تعداد داده‌ها، منجر به افزایش قدرت عملکرد مدل در یادگیری ویژگی‌ها خواهد بود؛ بدین منظور واضح است که استفاده از داده‌افزایی به کاهش بیش‌برازش و بهبود قابلیت تعمیم‌پذیری مدل کمک می‌کند[۱].

جدول۱: چهار کلاس داده مورد استفاده در این پژوهش در سه نمای Axial، Sagittal و Coronal

محور / کلاس	Axial	Sagittal	Coronal
مننژیوم			
گلیوما			
هیپوفیز			
سالم			

[۱۴۶] Gray-Scale

[۱۴۷] Fluid Attenuated Inversion Recovery

[۱۴۸] Contrast-Limited Adaptive Histogram Equalization

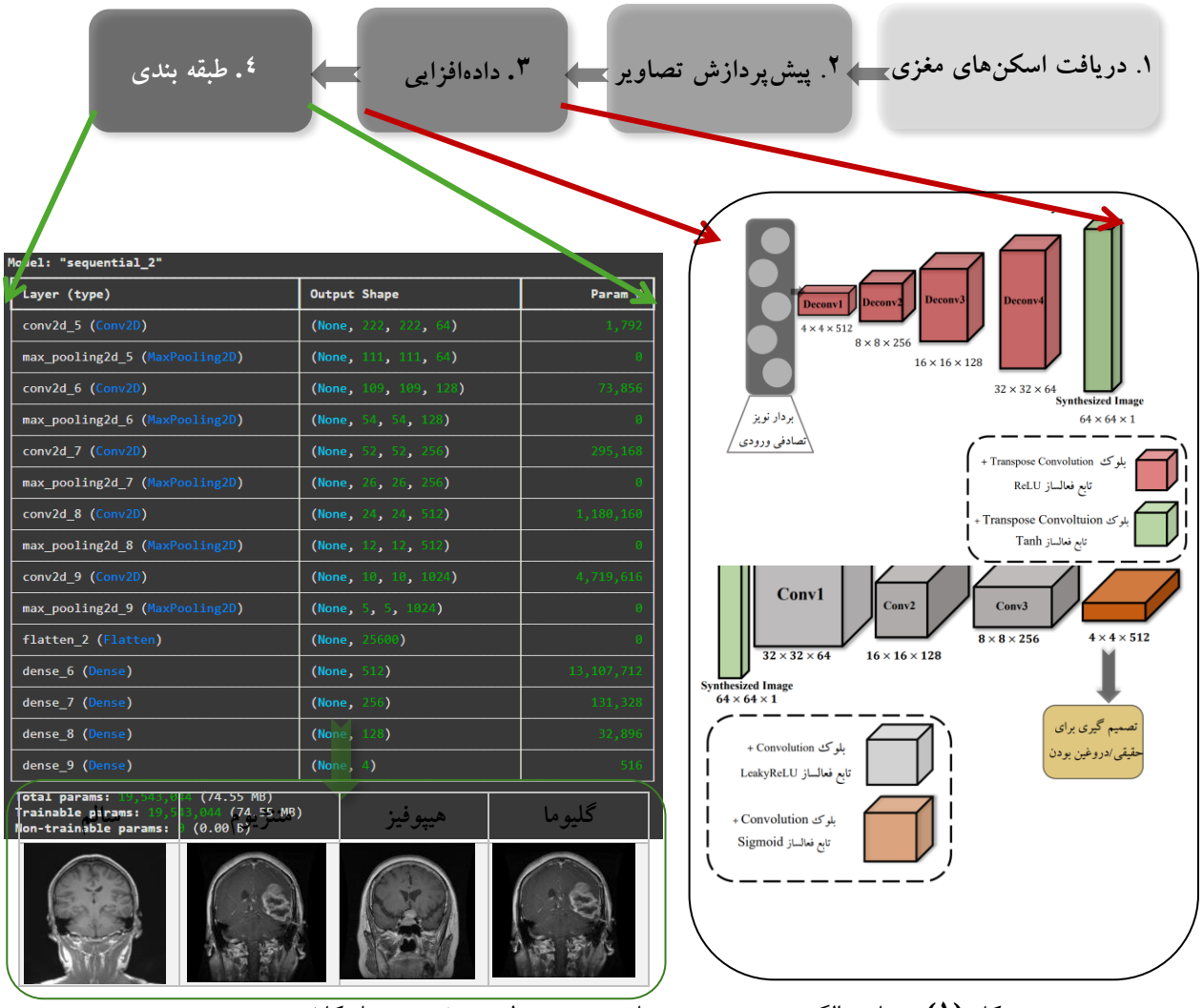
شبکه‌های مولد متخاصم[۱۴۹] در سال ۲۰۱۴ توسط یان گودفلو[۱۵۰] و نویسندگان همکار او [۵] با عنوان جذاب‌ترین ایده در زمینه یادگیری ماشین طی بیست سال اخیر معرفی شد. این شبکه ها وظایف یادگیری بدون نظارت را در یادگیری ماشین انجام می‌دهند و شامل دو شبکه عصبی با نام های مولد[۱۵۱] و متمایزگر[۱۵۲] بوده که به طور خودکار، الگوهای موجود در داده‌های ورودی را کشف کرده و یاد می‌گیرند. مولد یک شبکه عصبی است که داده‌های جعلی تولید می‌کند تا متمایزگر توسط آن‌ها آموزش ببیند. مولد، یک بردار نویز تصادفی با طول ثابت را به عنوان ورودی می‌گیرد و یک نمونه تولید می‌کند و از روش پس‌انتشار برای تنظیم هر وزن در جهت مناسب با محاسبه تاثیر وزن بر خروجی استفاده می کند. همچنین از این روش برای به دست آوردن گرادیان استفاده می‌شود و این گرادیان‌ها می‌توانند به تغییر وزن‌های مولد کمک کنند. متمایزگر نیز یک شبکه عصبی است که داده‌های واقعی را از داده‌های جعلی ایجاد شده توسط مولد تشخیص می‌دهد و این کار تا جایی ادامه پیدا می‌کند که مدل متمایزگر بالغ بر نیمی از دفعات در تشخیص واقعی یا جعلی بودن تصاویر شکست بخورد. بدین معنا که مدل مولد، نمونه‌های قابل باور تولید کرده است که حتی انسان‌ها نیز نمی‌توانند در تشخیص جعلی بودن تصاویر، انتخاب درستی داشته باشند.

[۱۴۹] Generative Adversarial Networks (GANs)

[۱۵۰] Ian J. Goodfellow

[۱۵۱] Generator

[۱۵۲] Discriminator



شکل (۱) معماری الگوریتم عمیق پیشنهاد شده به منظور تشخیص چهار کلاس تومورمغزی

معماری استفاده شده در شبکه متخاصم کانولوشنی عمیق شامل پنج کدگذار[۱۵۳] پس از لایه ورودی می باشد. تعداد کرنل ها به ترتیب، ۵۱۲، ۲۵۶، ۱۲۸، ۶۴ و ۶۴ با ابعاد (٤×٤) بوده و گام حرکت برای لایه کانولوشنی معکوس اول(۱×۱) و برای چهار لایه کانولوشن معکوس (۲×۲) می باشد. به جز لایه کدگذار اول در مابقی لایه‌های کدگذار ازBN استفاده شد و تابع فعال‌ساز برای چهار لایه اول تابع فعال‌ساز ReLU[۱۵۴] و برای لایه آخر تانژانت هایپربولیک تعریف شد. معماری متمایزگر استفاده شده شامل چهار لایه کدبردار به ترتیب با تعداد کرنل ۶۴، ۶۴، ۱۲۸، ۲۵۶ و ۵۱۲ برای هر لایه کانولوشنی و ابعاد (۴×۴) می باشد. گام حرکت برای چهار لایه کانولوشنی اول (۲ × ۲) و برای لایه کانولوشنی آخر (۱×۱) می باشد. همچنین به غیر از لایه کدبردار اول در مابقی کدبردارها از BN استفاده شده و از تابع فعال‌ساز LeakyReLU در سه لایه کدبردار اول و تابع فعال‌ساز سیگموید در لایه آخر استفاده شد. معماری به کار گرفته شده در این پژوهش از پنج لایه کانولوشنی همراه با تابع فعال‌ساز ReLU به ترتیب با تعداد ۶۴، ۱۲۸، ۲۵۶، ۵۱۲ و ۱۰۲۴ و ابعاد کرنل (۳×۳) برای تمامی لایه‌ها بهره گرفته شد. بلافاصله پس از هر لایه کانولوشنی، یک لایه MaxPooling تعبیه شد تا ابعاد نقشه ویژگی را به بهترین ویژگی های استخراج شده از

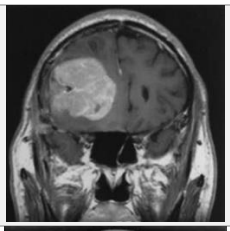
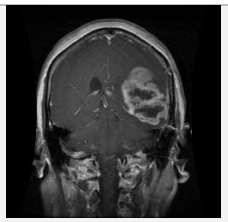
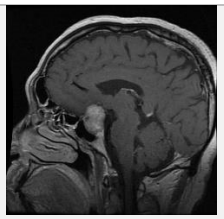
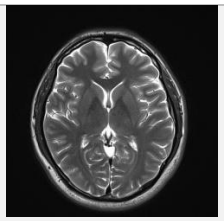
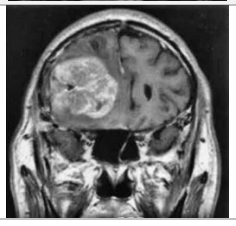
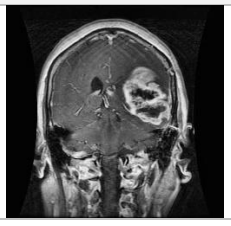
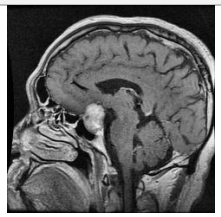
[۱۵۳] Encoder

[۱۵۴] Rectified Linear Unit

نظر مدل تقلیل دهد. با اعمال فیلترها بر روی یک تصویر، نقشه ویژگی لایه‌های قبلی ایجاد می‌شود. با اعمال فیلترهای مختلف که هرکدام بخشی از تصویر را مورد توجه قرار می‌دهد نقشه ویژگی ساخته می‌شود. در نهایت، تصاویر تولید شده آماده ورودی به مرحله بعدی پردازش، طبقه بندی، می‌باشند که اساس طراحی آن بر مبنای سه ساختار استوار است: لایه‌های کانولوشنی، لایه‌های Pooling و لایه‌های تماما متصل[۱۵۵]. اصطلاح کانولوشن به ترکیب ریاضی دو تابع برای تولید تابع سوم اشاره دارد. کانولوشن بر روی داده‌های ورودی با استفاده از یک فیلتر انجام می‌شود تا اینگونه یک نقشه ویژگی[۱۵۶] تولید شود. تعبیه لایه‌های Pooling پس از هر لایه کانولوشنی موجب کاهش پارامترها و متعاقبا کاهش حجم نقشه ویژگی خواهد شد. در نهایت، لایه‌های تماما متصل عملیات طبقه بندی را با استفاده از نقشه ویژگی کاهش بعد یافته در لایه‌های قبل انجام می دهند. تمام داده‌ها به دو زیرمجموعه آموزش و ارزیابی به نسبت ۸۰:۲۰ تقسیم و به منظور افزایش تعداد آن‌ها از شبکه‌های مولد متخاصم کانولوشنی عمیق با معماری نشان داده شده در **شکل (۱)** بهره گرفته شد.

۳- نتایج:

۳-۱- نتایج پیش‌پردازش:

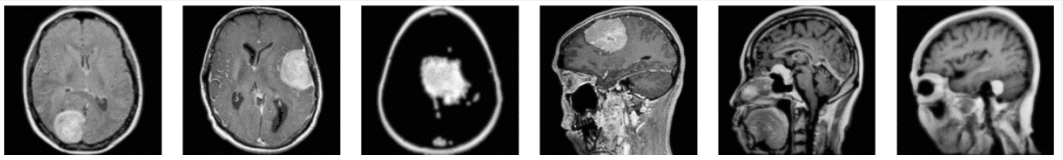
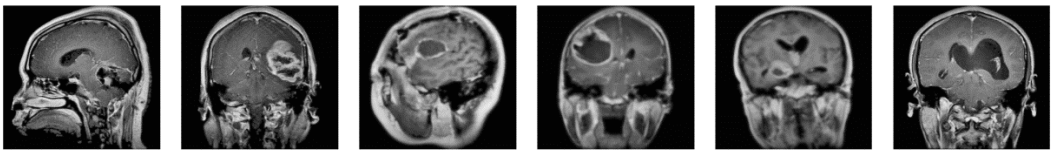
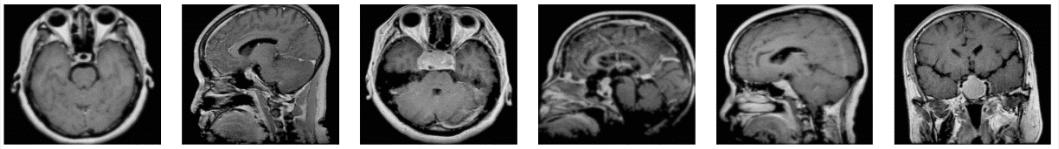
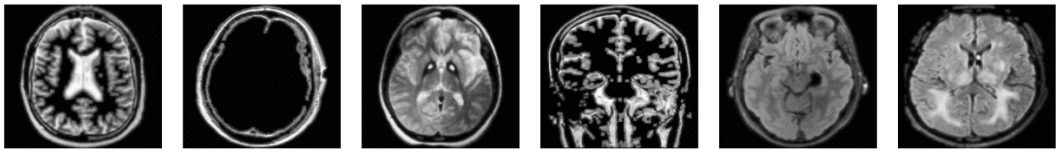
کلاس	منتژیوم	گلیوما	هیپوفیز	سالم
تصویر ورودی				
تصویر خروجی				

شکل (۲) نتایج اعمال فیلتر CLAHE به منظور افزایش نرخ کنتراست به نویز تصاویر ورودی مدل عمیق

بهبود کنتراست به کمک تقویت هیستوگرام یک روش خطی قابل تطبیق می باشد. این روش دارای سرعت بالا، زمان پردازش کم، قابلیت بازگشت و اطمینان پذیری بیشتری است. نتایج افزایش نرخ کنتراست به نویز تصاویر در **شکل (۲)** قابل مشاهده است. در بخش داده افزایی تعداد داده های آموزش از ۵۱۰۵ به ۷۸۹۲ داده ارتقا پیدا کرد که نتایج تصاویر جعلی تولید شده با شبکه عصبی به کار گرفته شده در **شکل (۳)** نمایش داده شده است.

[۱۵۵] Fully-Connected Layers

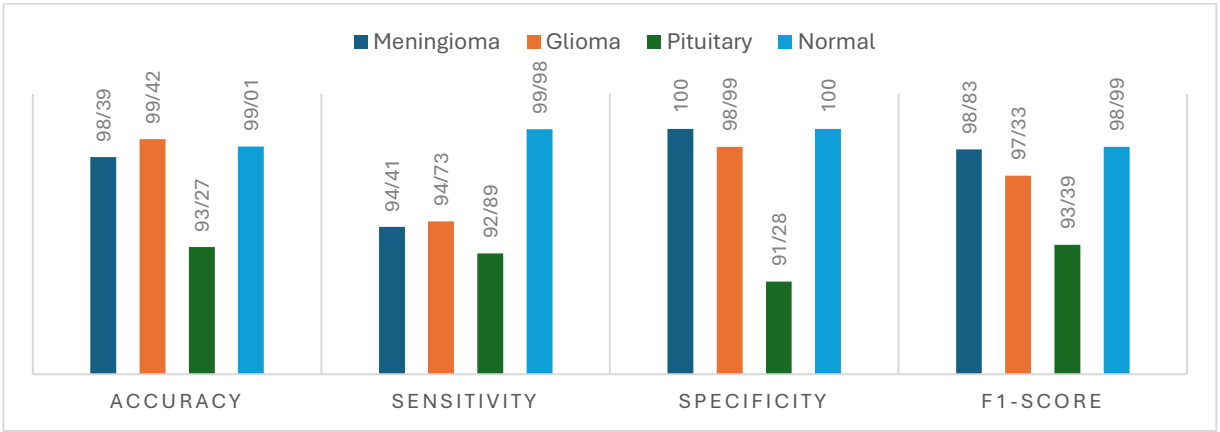
[۱۵۶] Feature Map

کلاس	نتایج تصادفی تصاویر تولید شده با الگوریتم طراحی شده در این پژوهش
منتژیوم	
گلیوما	
هیپوفیز	
سالم	

شکل (۳) نمایش نتایج تصاویر تولید شده با الگوریتم مبتنی بر شبکه مولد متخاصم عمیق کانولوشنی

۳-۲- نتایج ارزیابی عملکرد مدل طبقه بندی:

ارزیابی عملکرد مدل طبقه بندی با چهار معیار دقت، حساسیت، صحت و F۱-Score بر روی ۱۲۷۷ داده MRI (۴۹۴: اعتبارسنجی متقابل و ۷۸۳: آزمون خارجی) در شکل (٤) نمایش داده شده است. هر کدام از این معیارها با بهره‌گیری از مقادیر مثبت صحیح، مثبت کاذب، منفی غلط و منفی کاذب موجود در ماتریس اختلال در خروجی هر مدل طبقه بندی تعریف شده‌اند.



شکل (٤) نمودار میله‌ای ارزیابی عملکرد مدل با چهار معیار دقت، صحت، حساسیت و F۱-score

در این پژوهش به منظور برآورد اعتبارسنجی متقابل با روش ۵-fold تصاویر به پنج زیرگروه با تعداد مساوی تقسیم بندی شدند. فرآیند آموزش و آزمون پنج مرتبه به طول انجامد به گونه‌ای که در هر مرحله چهار زیرگروه تحت عنوان آموزش و زیرگروه

پنجم تحت عنوان آزمون بررسی شد. برای پیاده سازی شبکه عصبی کانولوشنی در بستر تنسورفلو، از نرخ یادگیری ۰.۰۰۱، تابع زیان Categorical Cross-Entropy، تعداد دوره آموزش ۱۰۰، با تعداد گام های ۱ استفاده شد.

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش، رویکردی مبتنی بر ادغام داده افزایی با شبکه های مولد متخاصمی کانولوشنی عمیق و الگوریتم‌های استخراج ویژگی با استفاده از شبکه های عصبی کانولوشنی به منظور تشخیص سه کلاس تومور مغزی ارائه شد که مهر تاکیدی بر تمام پژوهش‌های گذشته در حوزه یادگیری عمیق مبتنی بر قدرت این الگوریتم ها در پردازش تصاویر پزشکی بود. سوبا[۱۵۷] و همکاران (۲۰۲۵) [۴] با بهره‌گیری از مفهوم یادگیری انتقالی و با الهام از معماری الگوریتم GoogLeNet، جایگذاری ماژول هایی تحت عنوان ABIM را با بهره‌گیری از فرآیند آموزش هم‌زمان چند شاخه با Attention پیشنهاد دادند. ضمن اشاره به خاصیت تعمیم پذیری مدل پیشنهاد شده، علاوه بر ارائه نتایج اطمینان بخش هنگام ارزیابی بر روی مجموعه داده Figshare، همچنان عملکرد عالی خود را بر روی پایگاه های Harvard[۱۵۸] و Kaggle[۱۵۹] حفظ کرد به طوری که میانگین دقت پس از اعتبارسنجی با روش ۵-fold در کلاس گلیوما ٪۹۷.۲۹، در کلاس مننژیوم ٪۹۴.۷۶ و در کلاس هیپوفیز ٪۹۹.۲۲ حاصل شد که در مقایسه با نتایج حاصل از اعتبارسنجی متقابل با روش ۵-fold در این مقاله نتایج قدرتمندتری، در میانگین دقت در تشخیص کلاس توموری گلیوما ٪۹۹.۴۲، مننژیوم ٪۹۸.۳۹ و کلاس هیپوفیز ٪۹۳.۲۷ حاصل گردید.

۵- مراجع:

[۱] Islam MM, Talukder MA, Uddin MA, Akhter A, Khalid M. Brainnet: precision brain tumor classification with optimized efficientnet architecture. International Journal of Intelligent Systems. ۲۰۲٤;۲۰۲٤(۱):۳۵۸۳٦۱۲.

[۲] Cheng J. Brain magnetic resonance imaging tumor dataset. Figshare MRI dataset version. ۲۰۱۷□۵.

[۳] Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, Courville A, Bengio Y. Generative adversarial networks. Communications of the ACM. ۲۰۲۰ Oct ۲۲;٦۳(۱۱):۱۳۹-٤٤.

[٤] Subba AB, Sunaniya AK. Computationally optimized brain tumor classification using attention based GoogLeNet-style CNN. Expert Systems with Applications. ۲۰۲۵ Jan ۱۵; ۲٦۰:۱۲۵٤٤۳.

[۱۵۷] Subba

[۱۵۸] https://www.kaggle.com/code/yousefmohamed۲۰/brain-tumor-mri-accuracy-۹۹/input?select=Testing

[۱۵۹] figshare.com/articles/dataset/brain, kaggle.com/datasets/masoudnickparvar/brain-tumor-mri-dataset

تولید و خالص سازی رادیوداروی فلئورواسترادیل (۱۸F–FES) بدون استفاده از HPLC و بررسی کنترل کیفی آن جهت استفاده در تشخیص گیرنده های استروژن در سرطان سینه (کد مقاله : ۱۲۹۴)

محمد یارمحمدی[۱*]، سید میعاد هاشمی زاده[۲]، امین بختیاری[۲]، مهدی غلامحسینی نظری[۲]

۱- پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها، گروه پژوهشی رادیوایزوتوپ ها

۲- شرکت پارس ایزوتوپ، مدیریت کنترل کیفیت

چکیده:

استروژن یکی از هورمونهای جنسی زنانه است. از آنجایی که در برخی از سلول های سرطان سینه، گیرنده های استروژن افزایش می یابد، از آن برای تشخیص میزان پیشرفت سرطان و میزان پاسخ به درمان استفاده می شود. با استفاده از شتابدهنده ذرات باردار، سیکلوترون Cyclone® KIUBE موجود در مجتمع تحقیقات و سلامت البرز، ذرات باردار با انرژی ۱۸ MeV به آب غنی شده حاوی ایزوتوپ اکسیژن-۱۸، برخورد کرده و رادیوایزوتوپ فلئور-۱۸ تولید می شود. پیش ماده ساخت مولکول فلئورو استرادیل در حلال استونیتریل خشک، با این رادیوایزوتوپ نشاندار می شود. فرآیند نشاندارسازی در دمای ۱۳۵ درجه و به مدت ۸ دقیقه صورت می گیرد. سپس محصول بدست آمده در دمای ۱۱۵ درجه و به مدت ۵ دقیقه هیدرولیز شده و از ستون های خالص سازی (SCX و Alumina) عبور داده می شود. راندمان نشاندارسازی حدود ۳۰-۳۵ درصد می باشد. محصول نهایی با استفاده از محلول سالین ۰.۹٪ تا حجم ۳۰ میلی لیتر رقیق می شود. بعد از تایید رادیودارو توسط کنترل کیفیت، رادیودارو به مراکز پزشکی هسته ای ارسال می شود. این رادیودارو با حجم ۱۰ میلی لیتر یا کمتر و با دز ۳-۶ میلی کوری در مدت ۱-۲ دقیقه به صورت وریدی ، تزریق می شود.

کلمات کلیدی: فلئورواسترادیل، استروژن، سیکلوترون، نشاندارسازی، پت اسکن، پزشکی هسته ای

Production and purification of the radiopharmaceutical fluoroestradiol (^{18}F-FES) without using HPLC and its quality control study for use in the detection of estrogen receptors in breast cancer

Yarmohammadi, Mohammad[۱*], S. Miad, Hashemi Zadeh[۲], Amin, Bakhtyari[۲], Gholamhosseini-Nazari, Mahdi[۲]

۱- *Nuclear Science and Technology Research Institute,* Radiation Application Research School

۲- Pars isotope Company, Quality Control Management

Abstract:

Estrogen is one of the female sex hormones. Since estrogen receptors are increased in some breast cancer cells, it is used to detect the extent of cancer progression and the

response to treatment. Using a charged particle accelerator, the Cyclone® KIUBE cyclotron located at the Alborz Research and Health Complex, charged particles with an energy of ۱۸ MeV collide with water enriched with the oxygen-۱۸ isotope, and the fluorine-۱۸ radioisotope is produced. The precursor for the fluoroestradiol molecule is labeled with this radioisotope in dry acetonitrile solvent. The labeling process is carried out at a temperature of ۱۳۵ degrees for ۸ minutes. Then, the obtained product is hydrolyzed at a temperature of ۱۱۵ degrees for ۵ minutes and passed through purification columns (SCX and Alumina). The labeling efficiency is about ۳۰-۳۵٪. The final product is diluted to a volume of ۳۰ ml using ۰٫۹٪ saline solution. After approval by quality control, the radiopharmaceutical is sent to nuclear medicine centers. This radiopharmaceutical is injected intravenously in a volume of ۱۰ ml or less and at a dose of ۳-٦ mCi over ۱-۲ minutes.

Keywords: Fluoroestradiol, Estrogen, Cyclotron, Labeling, PET Scan, Nuclear Medicine

۱- مقدمه

۱-۱- گیرنده های استروژن[۱۶۰]

متخصصین شناختی، زیرشاخه های سرطان سینه را بر اساس وضعیت سلول های گیرنده آن طبقه بندی می کنند. گیرنده ها، مولکول های پروتئینی در سطح سلول هستند که می توانند مواد خاصی مانند هورمون های استروژن و پروژسترون را از خون جذب کنند و به آنها بچسبند. این دو هورمون به رشد سلول های سرطانی کمک می کنند. یافتن اینکه آیا سلول های سرطانی گیرنده های استروژن یا پروژسترون دارند، به متخصصین کمک می کند تا درمان های مختلفی را برای درمان سرطان سینه برنامه ریزی کنند. حدود ۷۰-۷۵ ٪ سرطان های سینه در زنان و ۹۹ ٪ در مردان دارای ER مثبت هستند [۲].

۱-۲- تعیین نوع ER

حضور ER در تومورهای سینه، هورمون درمانی هدفمند را به عنوان یک گزینه درمانی جذاب در شرایط متاستاتیک در طول دوره بیماری فراهم می کند. بیماران مبتلا به تومورهای (ER+) مزایای هورمون درمانی دارند، در حالی که بیماران با تومورهای (ER-) بعید است از هورمون درمانی سود ببرند [۲،۵]. امروزه برای تعیین نوع ER در سرطان متاستاز سینه، از روش ایمنی شیمی بافتی-سلولی[۱۶۱] (IHC) استفاده می شود که نتایج آن دو هفته بعد مشخص می گردد. در حالی که رادیوداروی FES از طریق تزریق درون جریان خون وارد می شود و ۲۴ ساعت بعد، نتایج مشخص می شود [۳].

---

۱٦۰ Estrogen Receptors
۱٦۱ Immuno-histochemistry (IHC)

۱-۳- فلئورو استرادیل (FES)

رادیوداروهای خانواده F^{162} که در تصویربرداری های پزشکی هسته ای جهت تشخیص استفاده می شوند، ساختارهای متفاوتی دارند. هر کدام از آن ها به دلیل ترجیحی که برای جذب در یکی از اندام ها دارند، جذب آن اندام می شوند. مثلا رادیوداروی ^{18}F-PSMA به دلیل دارا بودن آنتی ژن اختصاصی سلول های پروستات، در این اندام جذب شده و برای اسکن آن عضو استفاده می شود. در برخی از سلول های سرطانی سینه (و رحم و تخمدان که گیرنده استروژن دارند)، تعداد گیرنده های استروژن افزایش می یابد، از این واقعیت برای تشخیص پیشرفت سرطان و همچنین پاسخ به درمان استفاده می شود. مولکول استرادیل با F-۱۸ نشاندار می شود و به بیمار تزریق می گردد. سپس با استفاده از تصویربرداری PET اطلاعاتی در مورد وضعیت بیماری به دست می آید [۴،۱۰-۹]. مولکول FES یک ردیاب برای گیرنده استروژن (ER) در سرطان سینه است که به عنوان اولین ردیاب گیرنده-هدف[163] در شناسایی این گونه از سرطان مطرح شده است. این ماده در مطالعات کلینیکی بیشترین استفاده را به عنوان گیرنده ER داشته است و تنها دارویی است که مجوزسازمان غذا و داروی آمریکا را دارد [۲].

۱-۴- فلئورواسترادیل (FES) در مقابل فلئورودزوکسی گلوکز (FDG)

چندین مطالعه استفاده همزمان FDG و FES در PET/CT را گزارش کرده اند. رادیوداروی FDG جذب بالاتری دارد و ماندگاری آن در بدن کمتر است، در حالی که در FES برای پاسخ دهندگان به درمان اندوکرین، جذب زمینه بالاتری نسبت به افراد غیر پاسخ دهنده به این درمان وجود داشته است [۱۱].

در مطالعه دیگری چنین نتیجه گیری شده است که عملکرد تشخیصی FES با FDG قابل مقایسه است، اما در مورد سرطان سینه ای که در آن ER مثبت است، FES عملکرد بهتری دارد. ترکیب FES با FDG به طور بالقوه بر محدودیت های هر ردیاب به تنهایی غلبه خواهد کرد [۱۲].

۱-۵- پیشینه ساخت ردیاب ^{18}F-FES

در یک گزارش قدیمی ساخت مولکول FES از مولکول[164](MMSE) گزارش شده است [۱۳]. در سال ۲۰۱۱ گروه تحقیقاتی Knott در آلمان، ساخت این مولکول را با استفاده از ماژول $GE\ MX_{FDG}$ و با راندمان اصلاح نشده[165] حدود ٪۲۰±۵ و زمان نشاندارسازی ۷۵ دقیقه، گزارش کردند. این گروه از پیش ماده ساخت شرکت ABX بهره بردند و از کارتریج های SPE برای خالص سازی استفاده کردند [۱۵].

در سال ۲۰۱۳ گروه تحقیقاتی Dixit در آمریکا، ساخت FES را به شیوه کاملا خودکار و با استفاده از سیستم ماژول Eckert & Ziegler (E & Z) با راندمان اصلاح شده حدود ٪۴۰±۵ و زمان نشاندارسازی و خالص سازی حدود ۸۰ دقیقه، گزارش کردند. این گروه نیز از پیش ماده ساخت شرکت ABX در واکنش بهره بردند. خالص سازی دارو در این تحقیق با استفاده از HPLC انجام شد [۱۶].

در سال ۲۰۱۴، گروه تحقیقاتی دیگری در آمریکا، استفاده از حرارت دهی مایکروویو (MH) را در مقابل حرارت دهی معمولی (CH) گزارش کرده اند. نتیجه این تحقیق، ادعا می کند که راندمان نشاندارسازی را از ۳۰ درصد به ۵۵ درصد رسانده است. همچنین زمان را کاهش داده اند [۸].

در سال ۲۰۱۷ در تایوان، ساخت FES تحت شرایط GMP با راندمان ٪۶.۹±۱.۷ در انتهای ساخت (EOS) گزارش شد. زمان سنتز ۷۴ دقیقه و خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ٪۹۵ گزارش شده است [۲].

---

۱۶۲ F family

۱۶۳ Receptor-targeted

۱۶۴ *3-methoxymethyl-*۱۶β,۱۷β*-epiestriol-O-cyclic sulfone*

۱۶۵ Non decay corrected

در سال ۲۰۲۰ یک گروه چینی، ساخت سریع مولکول FES با استفاده از CFN-MPS-۲۰۰ را در زمان کمتر از ۵۰ دقیقه گزارش شده است. در این مطالعه، راندمان ساخت با K۲۲۲ را حدود ۴۹٪ و با TBA را حدود ۴۷٪ گزارش کرده اند [۷].
در دانشگاه ایندیانا، تولید کاملا خودکار مولکول FES برای تصویربرداری سرطان سینه در انسان، گزارش شده است. این گروه از یک سیستم چند منظوره ساخت خودشان استفاده کردند. برای خالص سازی از سیستم HPLC استفاده شد و راندمان اصلاح شده ۳۰-۳۵ ٪ گزارش شده است [۱۷].

۲- روش کار ساخت رادیودارو و متغیرهای موثر در واکنش

در این پروژه از دستگاه سیکلوترون KIUBE جهت تولید ^{18}F استفاده شد. آب غنی شده ($H_2{}^{18}O$) خریداری شده از شرکت مصباح انرژی، به وسیله پروتون های پر انرژی بمباران می شود و در این فرآیند، اکسیژن-۱۸ به فلئور-۱۸ تبدیل می گردد. مدت زمان بمباران بر اساس میزان رادیوداروی مورد نیاز، برنامه ریزی می شود.
برای انجام فرآیند تولید و نشاندارسازی از ماژول IBA و کاست های (IFP) ساخت شرکت ABX استفاده شد. پیش ماده تولید (MMSE) از شرکت ABX خریداری شد و مواد اولیه مورد نیاز در تولید از جمله، ویال حاوی کریپتند، استونیتریل خشک، اسید هیدرولیز کننده و آب مقطر در پارس ایزوتوپ تهیه شدند. کارتریج های QMA، SCX و آلومینا از شرکت Waters خریداری شده اند.



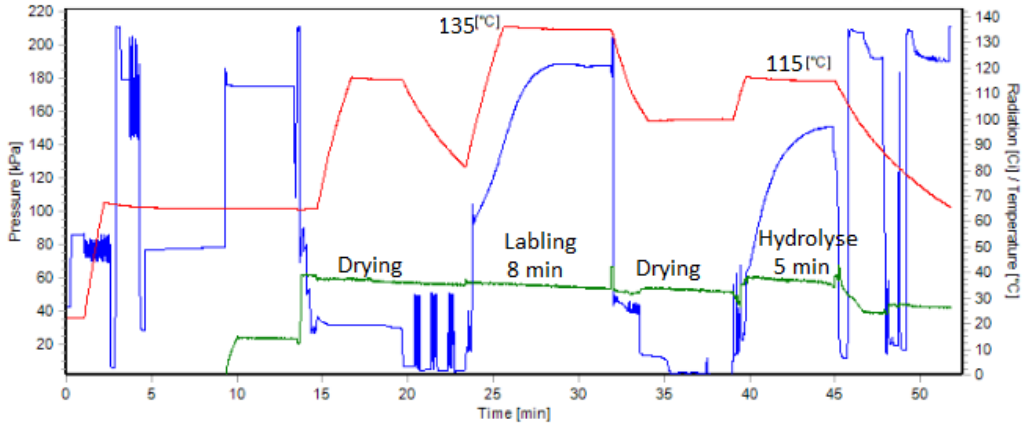
شکل ۳: ماژول IBA و کاست یکبار مصرف ABX

۲-۱- مقدار پیش ماده تولید

در تست های اولیه، مقدار ۲ میلی گرم از پیش ماده جهت نشاندارسازی استفاده گردید که در ۱.۵ میلی لیتر استونیتریل خشک، حل می شود. در ادامه مشخص شد که می توان مقدار پیش ماده مورد استفاده را کم کرد. در تست های بعدی از یک میلی گرم پیش ماده استفاده شد. در کل میزان پیش ماده تولید و مقدار رادیوایزوتوپ نشاندار سازی، متناسب با میزان درخواست رادیودارو از سوی مصرف کننده، تعیین می شود.

۲-۲- دما و زمان

مرحله نشاندارسازی در دمای ۱۳۰ درجه و در مدت زمان ۸ دقیقه انجام می شود و مرحله هیدرولیز در دمای ۱۱۰ درجه و به مدت ۵ دقیقه صورت می پذیرد. در این کار برای اطمینان از اعمال دمای مذکور در راکتور، دمای هیتر در مرحله نشاندار سازی و هیدرولیز به ترتیب ۱۳۰ و ۱۱۵ درجه سانتیگراد انتخاب شد.



شکل ۲: نمودار فشار، دما و اکتیویته در گزارش تولید FES

۲-۳- خالص سازی

در گزارش های موجود در تارنمای شرکت IBA خالص سازی این رادیودارو، با استفاده از HPLC ذکر شده است. در حالی که در این کار برای حذف فلئور-۱۸ که در واکنش نشاندارسازی مشارکت نداشته و آزاد مانده است، از کارتریج آلومینا استفاده شد. آلومینا با ۵ میلی لیتر آب مقطر و در حدود ۳۰ ثانیه، آماده سازی می شود و با عبور هوا، خشک می گردد. محصول نهایی واکنش از آلومینا عبور داده می شود. بعد از نمونه برداری مشخص شد که مقدار K۲۲۲ بیشتر از حد مجاز می باشد. برای حذف این ناخالصی کارتریج SCX مورد استفاده قرار گرفت. در نهایت، رادیوداروی حاصل بدون استفاده از HPLC خالص سازی شد.

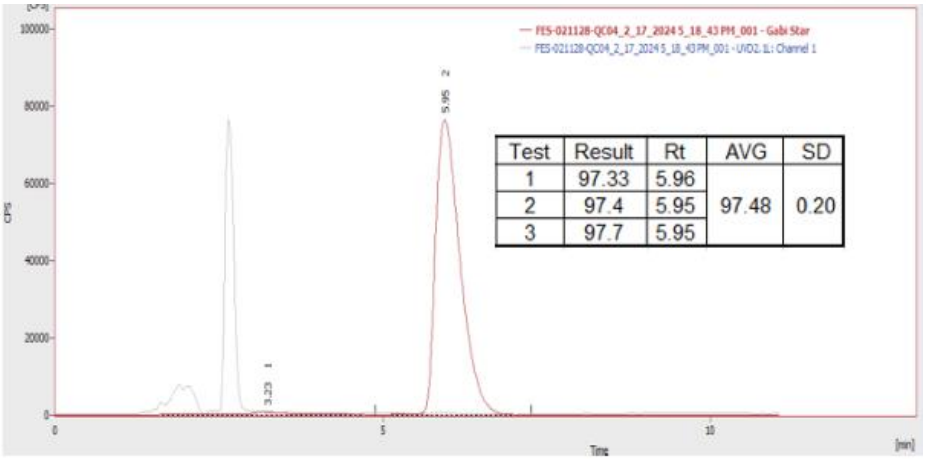
۲-۴- تنظیم pH

کارتریج SCX با ۵ میلی لیتر آب مقطر و در حدود ۳۰ ثانیه، آماده سازی شد و با عبور هوا، خشک گردید. محصول نهایی واکنش، بعد از عبور از آلومینا از SCX عبور داده شد. با نمونه گیری و سنجش های بعدی، مشخص شد که با استفاده از SCX مقدار pH محصول کاهش می یابد و از گستره قابل قبول در استاندارد خارج می شود. برای تنظیم این متغیر از ۲ میلی لیتر بافر سیترات، استفاده شد.

۳- پارامترهای کنترل کیفی رادیوداروی FES

۳-۱- روش کنترل کیفی

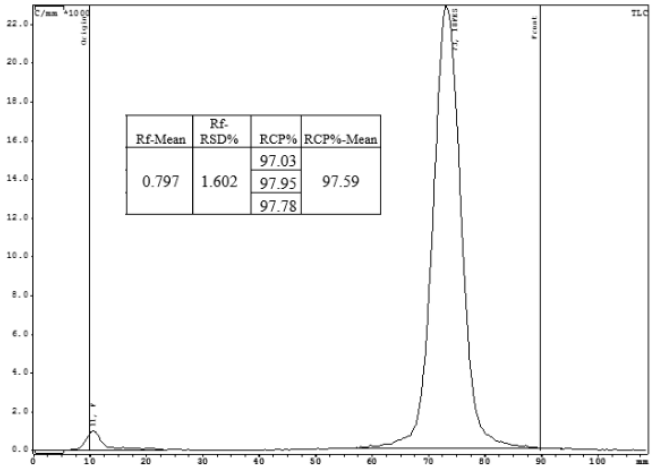
دستگاه HPLC با ستون C۱۸ ODS-۳ و فاز متحرک استونیتریل و آب با نسبت ۵۵ به ۴۵ درصد جهت جداسازی استفاده گردید. از دو آشکارساز فوق بنفش و گاما اسپکتروسکوپی استفاده شده است. چنانچه در شکل ۳ دیده می شود، زمان بازداری برای FES حدود ۶ دقیقه است که با زمان بازداری برای استاندارد (حدود ۵.۹ دقیقه) کمی فاصله دارد. این فاصله تا ۰.۵ دقیقه مورد پذیرش خواهد بود. خلوص رادیوشیمیایی FES بالاتر از ۹۷٪ بدست آمده است که بر اساس استاندارد، مقدار بالاتر از ۹۵ ٪ قابل قبول می باشد.



Test	Result	Rt	AVG	SD
1	97.33	5.96		
2	97.4	5.95	97.48	0.20
3	97.7	5.95		

شکل ۴: کروماتوگرام رادیوداروی فلئوروواسترادیل HPLC

کمیت دیگری که مورد سنجش قرار می گیرد، میزان ^{18}F واکنش نکرده است که با استفاده از کروماتوگرافی لایه نازک، (RTLC) با صفحه سیلیکاژل و با فاز متحرک MeOH انجام می شود. کروماتوگرام مذکور در شکل ۴ نشان داده شده است. فلوئور-۱۸ آزاد در ۰.۰ و رادیوداروی FES در محدوده ۰.۸ ظاهر می شوند. مقدار محصول بالاتر از ٪۹۷ محاسبه شده است که مطابق استاندارد، میزان فلوئور آزاد کمتر از ۵ ٪ قابل پذیرش می باشد.



Rf-Mean	Rf-RSD%	RCP%	RCP%-Mean
0.797	1.602	97.03	97.59
		97.95	
		97.78	

شکل ۴: کروماتوگرام مربوط به رادیوداروی FES RTLC

اندازه گیری حلال باقیانده با دستگاه کروماتوگرافی گازی و با ستون ۳۰M Crpssbond صورت گرفت. تست pH با کاغذ تست، تست کریپتوفیکس با استفاده از رنگ سنجی و آزمون خلوص رادیوهسته ای با آشکارساز سدیم یدید و تعیین نیمه عمر رادیوایزوتوپ با دستگاه دز کالیبراتور ایزومد[۱۶۶] انجام شد.

٤- نتیجه گیری

آب غنی شده بمباران شده، از روی کارتریج QMA عبور داده می شود. فلئور-۱۸ جذب شده و آب، وارد ظرف مخصوص می شود. فلئور-۱۸ توسط ۶۰۰ میکرولیتر از محلول کریپتند، به ویال واکنش منتقل می شود. با جریان هوا و حرارت دادن، خشک می شود. در ادامه پیش ماده ساخت به راکتور اضافه می گردد. دمای و زمان مورد نظر اعمال می شود. آنیون فلورید در یک واکنش هسته دوستی به مولکول MMSE افزوده شده و حلقه سولفونی باز می شود. در چند مرحله و با حرارت، جریان هوا

[۱۶۶] Isomed

و اعمال خلاء محتویات راکتور خشک می شود. محلول ۲.۵٪ اسید سولفوریک در اتانول، جهت هیدرولیز اضافه می شود. دما و زمان مناسب در نظر گرفته می شود و فرآیند هیدرولیز صورت می پذیرد. در دو مرحله و هر بار با ۵ میلی لیتر آب مقطر، محتویات راکتور شسته شده و از راکتور خارج می شود. در مسیر خروج از کارتریج های آلومینا و سپس SCX عبور می کند و بعد از عبور از فیلتر ۰.۲۲ میکرون، در ظرف محصول که حاوی بافر سیترات است، جمع آوری می شود. در انتها مسیر انتقال محصول نهایی با ۲ میلی لیتر، اتانول ۷۵٪ شسته می شود. محصول نهایی با استفاده از محلول سالین ۰.۹٪ تا حجم ۳۰ میلی لیتر رقیق می شود. نمونه برداری جهت تست های کنترل کیفی انجام می شود و رادیودارو جهت ارسال به بیمارستان، تقسیم می شود.

۴-۱- آینده تولید فلئورو استرادیل ها

مطالعات تصویربرداری PET بیش از ۲۰ نوع از مشتقات استرادیل منتشر شده است. با این حال، پاکسازی سریع خون، که منجر به جذب کم تومور می شود، هنوز یک مشکل است [۱۰]. اخیرا مولکول FETE پیشنهاد شده است. یک گروه اتینیل در C-۱۷، میل ترکیبی بالایی برای ER دارد. PEG یک افزودنی مفید برای کاهش چربی دوستی کل مولکول است. از لحاظ نظری، افزودن PEG می تواند متابولیسم کبدی را کاهش داده و احتمال جذب در تومور را افزایش دهد.

۴-۲- شرایط استفاده از رادیودارو

این رادیودارو با حجم ۱۰ میلی لیتر یا کمتر و با دز ۳-۶ میلی کوری (۱۱۱ MBq to ۲۲۲ MBq) در مدت ۱-۲ دقیقه به صورت وریدی[۱۶۷]، تزریق می شود. توصیه می گردد در ادامه تزریق، از نرمال سالین جهت انتقال رادیودارو در جریان خون استفاده شود. مطابق گزارش آژانس بین المللی انرژی اتمی، اکتیویته لازم برای تصویربرداری مناسب، ۰.۰۸ میلی کوری به ازای هر کیلوگرم وزن می باشد برای اینکه جواب مناسبی گرفته شود، لازم است قبل از تزریق و اسکن، برخی داروها قطع شوند. [۶].

۴-۳- محدودیت ها و عوارض

رادیوداروی ^{18}F-FES برای تصویربرداری از گیرنده های دیگر در سرطان سینه، مانند HER۲ و PR مفید نیست. عوارض جانبی گزارش شده عبارتند از: درد محل تزریق و اختلال در چشایی[۱۶۸].

موارد منع مصرفی برای رادیودارو وجود ندارد. در بانوانی که شیردهی دارند، شیردهی را قطع کنید. به خانم شیرده توصیه کنید تا ۴ ساعت پس از مصرف FES از شیردهی خودداری کند.

قبل از استفاده ^{18}F-FES برای اطمینان از هیدراتاسیون کافی، آب بنوشید و برای کاهش پرتوگیری غیر ضروری، به نوشیدن و دفع مکرر در اولین ساعات پس از مصرف دارو ادامه دهید.

۵- مراجع

۱- John A. Katzenellenbogen, the Discovery and Development of FES, Department of Chemistry, University of Illinois at Urbana-Champaign, Urbana, ۲۰۲۰.

۲- Ya-Yao Huang, Chia-Ling Tsai, Yu-Ning Chang, Ruo-Fang Yan, Annals of Nuclear Medicine and Molecular Imaging ۲۰۱۷; ۳۰:۱۴۳-۱۵۰.

۳- Peter Webner, Yann Bouvet, Nuclear Medicine News & Stories · ۲۰۲۰.

---

[۱۶۷] *Intravenous*

[۱۶۸] Dysgeusia

٤- Ana Carolina de A. Bispo, Leonardo T. C. do Nascimento, Juliana B. da Silva, International Nuclear Atlantic Conference, ٢٠١٧.
٥- Saikat K. Nandy, Novel Synthesis and Purification Process for PET-Radiopharmaceuticals for Rapid and Convenient Production, ٢٠١٣.
٦- Production and Quality Control of Fluorine-١٨ Labelled Radiopharmaceuticals, IAEA TECDOC SERIES, IAEA- TECDOC-١٩٦٨, page ١٢٦.
٧- Xiao Jiang, Yingchun Li, Xiaoxiong Wang, Taipeng Shen, Xiuli Li, Yutang Yao, Frontiers in Oncology, Vol. ١٠, Article ٥٧٧٩٧٩, page ١-٩.
٨- J. Shi, G. Afari, and S. Bhattacharyya, J Labelled Comp Radiopharm. ٢٠١٤; ٥٧(١٤): ٧٣٠_٧٣٦.
٩- Dale ٠. Kiesewetter, MichaelR. Kilbourn,Scott W. Landvatter,DanielF. Heiman,John Michael J. Welch. Journal of nuclear medicine, vol. ٢٥, No. ١١, ١٩٨٤, ١٢١٢-١٢٢١.
١٠- I. Xu, R. Zhuang, L. You, Z. Guo, X. Wang, C. Peng, D. Zhang, P. Zhang, X. Zhang, Nuclear Medicine and Biology Vol. ٥٩, ٢٠١٨, ٤٨-٥٥.
١١- R. Iqbal, M. Yaqub, H. O. Bektas, D. E. Oprea-Lager, Clinical Cancer Res ٢٠٢٣;٢٩:٢٠٧٥_٨٤.
١٢- P. Kiatkittikul, S. Mayurasakorn, C. Promteangtrong, A. Kunawudhi, European Journal of Hybrid Imaging (٢٠٢٣) ٧:٢٣
١٣- J. L. Lim, f Lei Zheng, M. S. Berridge, T. J. Tewson, Nuclear Medicine & Biology,١٩٩٦, Vol. ٢٣, pp. ٩١١-٩١٥.
١٤- Ruggiero, M.R., Visentin, R., Annunziata, S, Radiopharmaceuticals. Springer, Cham, ٢٠٢٤, ^{١٨}F-FES, pp ٢٧٣_٢٨٦.
١٥- K. E. Knott, D. Grätz, S. Hübner, S. Jüttler and M. Müller, J. Label Compd. Radiopharm ٢٠١١, ٥٤ ٧٤٩_٧٥٣.
١٦- Manish Dixit, Jianfeng Shi, Ling Wei, George Afari, and Sibaprasad Bhattacharyya, nternational Journal of Molecular Imaging, Volume ٢٠١٣, Article ID ٢٧٨٦٠٧, ١٠ pages.
١٧- Min Wang, Barbara Glick-Wilson and Qi-Huang Zheng, Journal of Nuclear Medicine, ٢٠٢٠, ٦١ (١) ١٠٠٥.

تصحیح تضعیف تصاویر PET/MR به وسیله‌ی شبکه عصبی U-Net (کد مقاله : ۱۲۹۸)

موسوی اشکیکی، سیده ساجده[۱]- صدرممتاز ، علیرضا[۱]
۱- دانشگاه گیلان، دانشکده علوم ، گروه فیزیک

چکیده:
تصحیح تضعیف (AC) در تصویربرداری PET یک گام ضروری در بازسازی تصویر است زیرا جذب و پراکندگی فوتون در بافت‌ها را جبران می‌کند. در تصویربرداری PET/MR فرایند تصحیح تضعیف امری چالش برانگیز است، زیرا سیگنال دریافتی از MRI بر اساس چگالی پروتون است. در این مطالعه، ابتدا با استفاده از شبکه عصبی U-Net تصاویر شبهCT (pCT) از تصاویر MRI حاصل شد تا بدون نیاز بهCT ، فرایند تصحیح تضعیف در PET/MR انجام شود. سپس نقشه تضعیف تولیدشده از تصاویر pCT برتصاویر PET تصحیح نشده اعمال و نتایج با تصاویرPET تصحیح‌شده با CT ارزیابی شدند. نتایج به دست آمده توافق خوبی را بین تصاویر PET تصحیح شده با استفاده از pCT و تصاویر PET تصحیح شده با استفاده از تصاویر CT در مقادیر(۰/۰۲ ± ۰/۷۴) SSIM و (۰/۰۲ ± ۰/۰۰۷) MSE نشان می‌دهد. این نتایج نشان دهنده‌ی پتانسیل استفاده از تصاویر pCT تولید شده توسط شبکه U-net به عنوان جایگزینی برای تصاویر CT است.

کلمات کلیدی: تصویربرداری PET/MR، تصحیح تضعیف، شبکه‌ی عصبی U-Net، تصاویر شبه CT

Attenuation correction of PET/MR images using U-Net neural network

Mousavi Eshkiki, Seyede Sajede[۱] , Sadre Momtaz, Alireza [۲]*

۱- Guilan University, Faculty of science

Abstract:
Attenuation correction (AC) in PET imaging is an essential step in image reconstruction that compensates for photon absorption and scattering in tissues. This study investigates the U-Net network for generating pseudo-CT (pCT) images from MRI images for attenuation correction in PET/MR systems without the need for additional CT scans. The results show good agreement between pCT-corrected PET images and CT-corrected PET images with SSIM values of (۰٫۷٤ ± ۰٫۰۲) and MSE values of (۰٫۰۰۷ ± ۰٫۰۲). These results indicate the potential of using pCT images generated by the U-Net network as a replacement for CT images.

Key words: PET/MR imaging, Attenuation correction, U-Net neural network, Pseudo CT images

۱- مقدمه:

تصویربرداری PET یکی از روش‌های تصویربرداری است که به‌صورت گسترده در زمینه‌ی پزشکی هسته‌ای استفاده می‌شود و اطلاعات مهمی درباره فرآیندهای متابولیکی و عملکردی بدن انسان ارائه می‌دهد. با این حال، یکی از مشکلات اصلی در تصویربرداری PET، نبود تصحیح تضعیف[۱۶۹] (AC) است که می‌تواند موجب کاهش دقت تصاویر بازسازی‌شده شود [۲-۱]. برای حل این مشکل، استفاده از روش‌های تصحیح تضعیف ضروری است که از تصاویر CT به‌طور سنتی برای انجام تصحیح دقیق ، بهره می‌گرفتند [۳]. با این حال، ظهور و گسترش سیستم‌های PET/MR چالش‌های جدیدی به همراه داشته است [۴]. در سیستم‌های PET/MR، تولید تصاویر شبهCT (pCT) یکی از نیازهای بسیار مهم محسوب می‌شود. هدف اصلی چنین رویکردهایی، ایجاد تصاویر pCT بر اساس داده‌های حاصل از تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MR) است تا نیاز به انجام اسکن CTجداگانه از میان برداشته شود. این روش به طور هم‌زمان مزایایی نظیر کاهش مواجهه با پرتوهای یونیزان، کاهش مدت زمان فرآیند تصویربرداری و حفظ دقت در تصحیح دگردیسی‌ها[۱۷۰] در تصاویر PET را فراهم می‌کند. به‌ویژه در سال‌های اخیر، استفاده از روش‌های مبتنی بر یادگیری ماشین، به‌خصوص تکنیک‌های یادگیری عمیق، در تولید تصاویر باکیفیت pCT پیشرفت‌های چشمگیری نشان داده‌اند. از این منظر، چندین روش پیشرفته که بر پایه شبکه‌های عصبی پیچشی (CNN) ایجاد شده معرفی شده‌اند، که عملکرد بهتری نسبت به روش‌های سنتی دارند [۶-۵]. شبکه U-net ، که در ابتدا به‌عنوان یک شبکه عصبی پیچشی (CNN) برای بخش‌بندی تصاویر معرفی شد، با موفقیت برای تولید تصاویر pCT، بهینه‌سازی و تنظیم گردیده است [۸-۷]. با استفاده از معماری U-net، پژوهشگران توانسته‌اند در زمینه تبدیل تصاویر MRI به CT به دستاوردهای قابل‌توجهی دست یابند که قابلیت تصحیح دقیق‌تر اثر تضعیف در تصاویر PET را فراهم می‌کند [۱۰-۹]. این مطالعه به بررسی عملکرد معماری U-net در تولید تصاویر pCT و بهینه‌سازی فرایند تصحیح تضعیف در سامانه‌های تصویربرداری PET/MR می‌پردازد. هدف اصلی این پژوهش، بررسی و مقایسه دقت بازسازی تصاویر PET بر اساس pCT های ایجادشده توسط U-net با روش رایج تصحیح تضعیف مبتنی بر CT است [۱۱]. تولید pCT مبتنی بر شبکه U-net، به عنوان یک روش امیدبخش برای حل یکی از چالش‌های اساسی در حوزه پزشکی هسته‌ای یعنی تصحیح تضعیف در تصویربرداری PET مطرح شده است. رفع محدودیت‌های فعلی در روش‌های متداول تصحیح تضعیف، سبب ارتقاء دقت، افزایش قابلیت اطمینان و بهبود سازگاری با پروتکل‌های تصویربرداری PET/MR، به ویژه به نفع رفاه بیمار خواهد شد [۱۲]. این تحقیق در دو مرحله انجام شده است. در مرحله نخست، با استفاده از شبکه عصبی U-net، تلاش شد تا از داده‌های MRI برای تولید تصاویر pCT استفاده گردد. این روش امکان تولید مستقیم تصاویر pCT از طریق داده‌های MRI را فراهم کرده و بدین وسیله نیاز به استفاده از داده‌های CT واقعی را مرتفع می‌سازد. هدف اصلی این گام، تولید تصاویر pCT جهت استخراج ضرایب تضعیف شبه CT و همچنین تطبیق آن‌ها با انرژی ۵۱۱ keV بوده است، که این ضرایب نقش مهمی در تصحیح تصاویر PET ایفا می‌کنند. . در مرحله دوم، از تصاویر pCT برای تصحیح تضعیف و بازسازی تصاویر PET استفاده گردید.

---

[۱۶۹] Attenuation correction

[۱۷۰] Artifacts

۲- روش کار:

در این مطالعه شبکه عصبی U-Net روی جفت تصاویر MRI و CT از ۲۳ بیمار آموزش یافت [۱۳]. در فرایند آموزش شبکه، ۸۴۶۰ برش تصویر مورد استفاده قرار گرفت که ۷۰٪ آن برای آموزش شبکه، ۲۰٪ برای اعتبارسنجی شبکه و ۱۰٪ مورد برای آزمایش شبکه استفاده شد. در ابتدا، برش‌های MRI به عنوان ورودی به شبکه داده شد. بخش رمزنگار شبکه از پنج بلوک تشکیل شده است و هر بلوک دارای دو لایه پیچشی به همراه یک تابع فعال ساز ReLU و یک لایه Maxpooling است. لایه اولیه شامل ۱۶ فیلتر است، در حالی که در بلوک‌های بعدی تعداد فیلترها به ترتیب به ۳۲، ۶۴، ۱۲۸ و ۲۵۶ افزایش می‌یابد. برای جلوگیری از بیش برازش شبکه، یک لایه Dropout با نرخ ۰/۳ اعمال شد. بخش رمزگشا[۱۷۱] نیز شامل پنج بلوک است که وظیفه افزایش ابعاد تصویر و ترکیب ویژگی‌های استخراج شده را بر عهده دارد. به طور مشابه، بخش رمزگشا از لایه‌های فعال‌ساز و ReLU استفاده می‌کند. یک لایه concatenate در مسیر رمزگشا به منظور ادغام ویژگی‌های مشتق شده از دو لایه مجزا استفاده شده است. این کار شبکه را قادر می سازد تا بین ویژگی‌های استخراج شده از لایه‌های قبلی (رمزنگار) و لایه‌های جدید (رمزگشا) ارتباط برقرار کند و دقت خروجی نهایی را افزایش دهد. لایه نهایی از تابع فعال ساز sigmoid برای تولید خروجی استفاده می‌کند. برای آموزش شبکه، بهینه ساز Adam استفاده شد و میانگین خطای مطلق (MAE[۱۷۲]) به عنوان تابع ضرر مشخص شد. علاوه بر این، سایر معیارهای ارزیابی کیفیت تصویر، مانند MSE[۱۷۳] (میانگین مربعات خطا)، SSIM[۱۷۴] (شاخص شباهت ساختاری)، PSNR[۱۷۵] (نسبت قله سیگنال به نویز)، و PCC[۱۷۶] (ضریب همبستگی پیرسون)، برای مقایسه تصاویر pCT با تصاویر CT استفاده شده است [۱۴-۱۵-۱۶]. هدف از این تحقیق تولید تصاویر pCT از اسکن‌های MRI و متعاقبا استفاده از این تصاویر برای AC تصاویر PET است. برای رسیدن به این هدف، یک پایگاه داده متشکل از تصاویر PET تصحیح نشده مورد نیاز بود. پایگاه داده مورد استفاده در این مطالعه شامل تصاویر MRI، CT و PET از ۳۷ بیمار در فضای موسسه عصبی مونترال (MNI) است که تصویر ۲۳ بیمار برای آموزش شبکه با ۲۰۰ دور آموزشی انجام شد. با این حال، تصاویر PET در این پایگاه داده قبلاً برای تضعیف با استفاده از تصاویر CT تصحیح شده بودند و تصاویر PET اصلاح نشده برای استفاده در دسترس نبودند. در نتیجه، ضروری بود که در ابتدا ضرایب تضعیف از تصاویر PET حذف شود و متعاقباً دوباره تصحیح با استفاده از تصاویر pCT انجام شود. این فرآیند امکان ارزیابی ظرفیت pCT را برای تصحیح تصاویر PET و مقایسه آن با تصاویر PET تصحیح شده توسط CT واقعی تسهیل می‌کرد. تمام فرآیندهای ذکر شده در پایتون در محیط Google Colab با استفاده از کتابخانه Scikit-image و تابع تبدیل رادون انجام شد. مرحله اولیه شامل تبدیل تصاویر PET، CT و pCT به سینوگرام با استفاده از تبدیل رادون است [۱۷].

$$R(\rho.\theta) = \int_{-\infty}^{\infty} f(x.y)\delta(\rho - x\ \cos\theta - y\sin\theta)dxdy \quad (۱)$$

رابطه (۱) تبدیل رادون است، f(x,y) تابع تصویر اصلی را نشان می دهد. ρ فاصله عمود از مبدأ و θ نشان دهنده‌ی زاویه بین محور x و ρ است. سپس از سینوگرام به دست آمده از تصویر CT ضرایب تضعیف و سپس نقشه تضعیف (μ_{map}) حاصل

[۱۷۱] Decoder
[۱۷۲] Mean Absolute Error
[۱۷۳] Mean Square Error
[۱۷۴] Structural Similarity Index
[۱۷۵] Peak Signal-to-Noise Ratio
[۱۷۶] Pearson Correlation Coefficient

شد. با تقسیم سینوگرام PET بر این ضرایب تضعیف، تضعیف از تصاویر PET حذف و در نتیجه یک تصویر PET تصحیح نشده بدست می‌آید:

$$I_{PET(\rho.\theta)} = \frac{I_{corrected(\rho.\theta)}}{e^{\int \mu(x.y)ds}} \quad (۲)$$

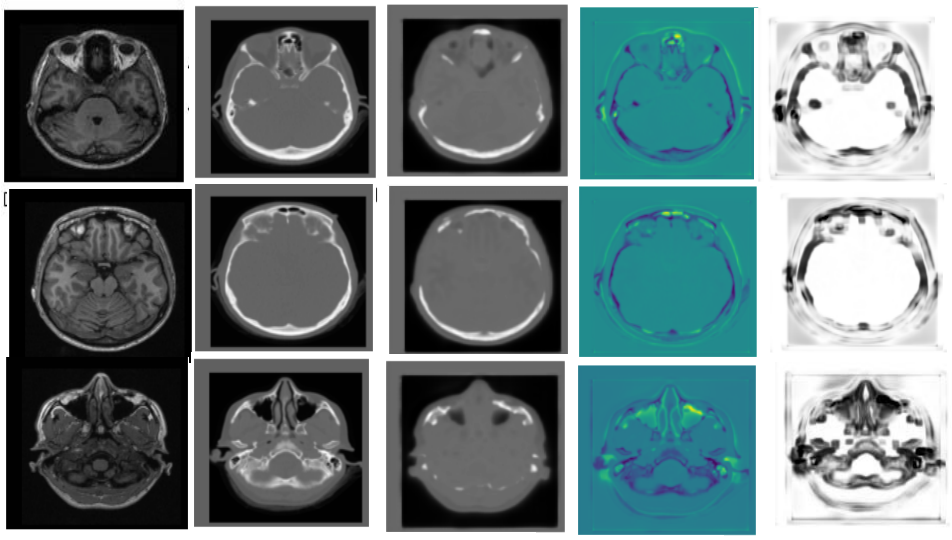
در رابطه (۲)، $I_{ccorrected(\rho.\theta)}$ نشان دهنده‌ی سینوگرام PET تصحیح شده و $I_{PET(\rho.\theta)}$ سینوگرام PET تصحیح نشده است. عبارت $e^{\int \mu(x.y)ds}$ نشان دهنده ضرایب تضعیف است [۱۶]. در مرحله بعد، ضرایب تضعیف μ، برای تصویر pCT تولید شده توسط شبکه به دست می آید. سپس تصحیح تضعیف با ضرب مقادیر μ در سینوگرام PET تصحیح نشده بدست می آید. در مرحله آخر، با استفاده از رابطه (۳) تبدیل معکوس رادون جهت تبدیل سینوگرام PET تصحیح شده به تصویر بازسازی شده اعمال می شود.

$$f(x.y) = \int_{.}^{\pi} R(\rho.\theta)\, h(\rho)\, d\theta \quad (۳)$$

در تبدیل معکوس رادون، f(x,y) تصویر بازسازی شده را نشان می دهد، $R(\rho.\theta)$ تبدیل رادون (یا سینوگرام) است، و h(ρ) فیلتر اعمال شده در حین بازسازی است. در تجزیه و تحلیل نهایی، تصاویر PET تصحیح شده با pCT با تصاویر تصحیح شده با تصاویر CT واقعی، با استفاده از معیارهای ارزیابی کیفیت تصویر مقایسه شدند.

۳- نتایج:

شکل ۱ تصاویر pCT حاصل را در کنار تصاویر CT و MRI پایگاه داده نشان می دهد. ستون (پ) تفاوت بین تصاویر CT و pCT بر اساس میانگین خطای مطلق بین آنها است، ستون (ت) شباهت بین تصاویر CT و pCT را بر اساس مقادیر SSIM نشان می دهد. مناطق تاریک نشان دهنده مناطقی با تفاوت‌های بیشتر بین دو تصویر هستند.



(الف) (ب) (پ) (ت) (ث)

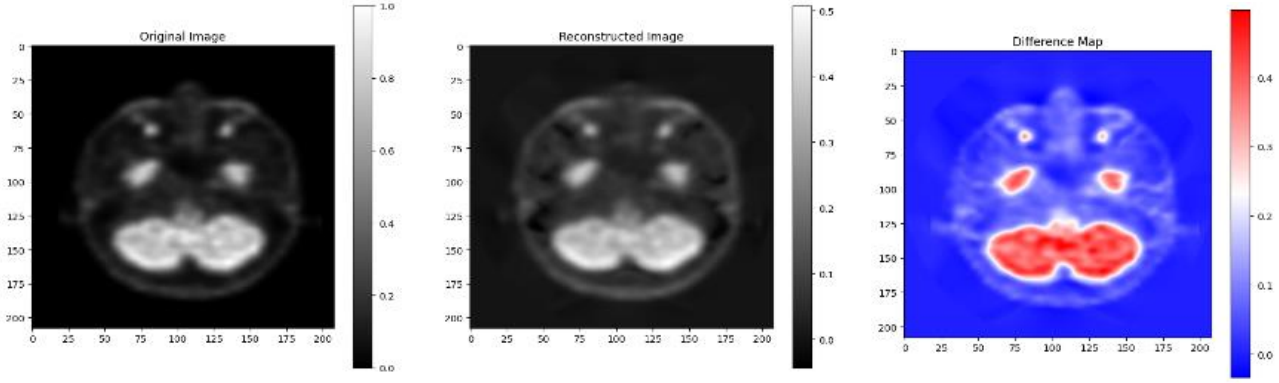
شکل (۱) خروجی تصاویر شبکه U-net. (الف) تصاویر ورودی MRI، (ب)تصاویر ورودی CT، (پ) تصاویر pCT تولید شده توسط شبکه، (ت) تفاوت بین تصاویر pCT وCT، (ث) شباهت بین تصاویر pCT وCT.

جدول ۱ مقدار میانگین معیارهای ارزیابی کیفیت تصویر را برای CT و pCT روی داده‌های اعتبارسنجی در ۲۰۰ دور آموزش شبکه ارائه می دهد.

جدول ۱ مقدار میانگین معیارهای PSNR، MSE، MAE، SSIM و PCC را بین CT و pCT روی داده‌های اعتبارسنجی در ۲۰۰ دور آموزش شبکه نشان می دهد.

	PSNR	MSE	MAE	SSIM	PCC
U_Net	۲۶/۴۹	۰/۰۰۳	۰/۰۳۹	۰/۸۹	۰/۹۴

در مرحله آخر، تصاویر pCT جهت تصحیح تضعیف بر روی تصاویر PET تصحیح نشده اعمال می‌شوند. شکل ۲ تصویر PET تصحیح شده با CT، تصویر PET تصحیح شده با pCT و تفاوت بین این دو را نشان می دهد. جدول ۲ مقادیر متوسط معیارهای ارزیابی کیفیت تصویر را برای تصویر PET بازسازی شده با pCT نشان می دهد.



شکل (۲) تصویر PET تصحیح شده با تصویر CT (الف)، تصویر PET تصحیح شده با تصویر pCT (ب)، تفاوت بین دو تصویر تصحیح شده (ج).

جدول ۲ مقادیر متوسط معیارهای ارزیابی کیفیت تصویر را برای تصاویر PET تصحیح شده با استفاده از pCT نشان می دهد.

	PSNR	MSE	MAE	SSIM	PCC
PET	۱۶/۷۰	۰/۰۲	۰/۰۸	۰/۷۴	۰/۹۹

۴- بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه به بررسی عملکرد شبکه U-net در تولید تصاویر شبه CT (pCT) از داده‌های MRI جهت بهبود فرآیند تصحیح تضعیف (AC) در سیستم‌های PET/MR پرداخته است. برخلاف PET/CT، در سیستم‌های PET/MR فرایند صحیح تضعیف، با چالش‌هایی مواجه است که ناشی از تاثیر تضعیف بافت‌هاست. این مطالعه با کاربرد یادگیری عمیق مسئله مذکور را هدف قرار داده و از معماری شبکه U-net برای تبدیل تصاویر MRI به pCT استفاده کرده است. در مرحله اول چرخه یادگیری با استفاده از مجموعه تصاویر جفت شده‌ی MRI و CT اجرا شد، به طوری که تصاویر MRI در نقش ورودی و تصاویر تولیدشده pCT به عنوان خروجی شبکه مدنظر قرار گرفتند. در مرحله دوم، از تصاویر pCT برای تصحیح تضعیف و بازسازی تصاویر PET استفاده گردید. چالش عمده در این مرحله، محدودیت حجم داده‌ها بود؛ زیرا برای انجام این نوع اصلاح، وجود تصاویر PET بدون تصحیح تضعیف ضروری است، در حالی که پایگاه داده موجود تنها شامل تصاویر PET بود که پیش از این بر اساس داده‌های CT فرآیند

تصحیح را طی کرده بودند. بنابراین لازم بود تصحیح‌های قبلی از تصاویر PET حذف شوند و سپس از ضرایب تعیین‌شده مبتنی بر pCT برای انجام تصحیح‌های جدید استفاده شود تا این ضرایب پیش از بازسازی نهایی به کاربرده شوند.

مقدار میانگین SSIM برابر با ۰/۷۴ و MSE نیز معادل ۰/۰۲ بین این دو گروه از تصاویر ثبت شد. افزون بر این، معیارهای دیگری از کیفیت تصویر چون PSNR و ضریب پیرسون نیز تأییدکننده‌ی همگرایی خوب میان تصاویر تصحیح شده با CT و شبه CT هستند. مطالعه بر روی سایر بافت های بدن و همچنین استفاده از شبکه‌های عصبی مولد برای ادامه‌ی روند کار پیشنهاد میشود.

یافته‌های این مطالعه به گسترش شواهدی که حاکی از تأثیر نوآورانه و تحول‌آفرین یادگیری عمیق در حوزه تصویربرداری پزشکی و پزشکی هسته‌ای است، کمک می‌کند. به صورت کلی، این تحقیق مزایای تصاویر pCT تولیدشده به وسیله‌ی شبکه U-net را در بهبود فرآیند تصحیح تضعیف در تصویربرداری PET/MR برجسته می‌کند. رویکرد پیشنهادی نه تنها وابستگی به CT را کاهش می‌دهد، بلکه با افزایش سطح ایمنی بیماران و بهبود کارآیی سیستم‌های پزشکی هسته‌ای، گامی مؤثر و پیشرفته در جهت به‌کارگیری روش‌های یادگیری عمیق و ادغام تصویربرداری PET/MR به شمار می‌رود.

۵- مراجع:

[۱] H. Zaidi and B. Hasegawa, “Determination of the attenuation map in emission tomography,” J. Nucl. Med., vol. ٤٤, no. ٢, pp. ٢٩١–٣١٥, Feb. ٢٠٠٣.
[۲] Krokos, G., MacKewn, J., Dunn, J. and Marsden, P., ٢٠٢٣. A review of PET attenuation correction methods for PET-MR. EJNMMI physics, ١٠(١), p.٥٢.
[۳] A. Martinez-Möller, M. Souvatzoglou, N. Navab, M. Schwaiger, and S. G. Nekolla, “Artifacts from misaligned CT in cardiac perfusion PET/CT studies: frequency, effects, and potential solutions,” J. Nucl. Med., vol. ٤٨, no. ٢, pp. ١٨٨–١٩٣, Feb. ٢٠٠٧.
[٤] V. Schulz, I. Torres-Espallardo, S. Renisch, Z. Hu, N. Ojha, P. Börnert, M. Perkuhn, T. Niendorf, W. M. Schäfer, H. Brockmann, and T. Krohn, “Automatic, three-segment, MR-based attenuation correction for whole-body PET/MR data,” Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, vol. ٣٨, no. ١, pp. ١٣٨–١٥٢, Jan. ٢٠١١.
[٥] M. Reimold, K. Nikolaou, M. Christian La Fougère, and S. Gatidis, “Independent brain ١٨F-FDG PET attenuation correction using a deep learning approach with Generative Adversarial Networks,” Hell. J. Nucl. Med., vol. ٢٢, no. ٣, pp. ١٧٩–١٨٦, Sep. ٢٠١٩.
[٦] F. Liu, H. Jang, R. Kijowski, T. Bradshaw, and A. B. McMillan, “Deep learning MR imaging–based attenuation correction for PET/MR imaging,” Radiology, vol. ٢٨٦, no. ٢, pp. ٦٧٦–٦٨٤, Feb. ٢٠١٨.
[٧] O. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” in Imaging-based Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention–MICCAI ٢٠١٥: ١٨th International Conference, Munich, Germany, ٢٠١٥, pp. ٢٣٤–٢٤١.

[۸] N. Siddique, S. Paheding, C. P. Elkin, and V. Devabhaktuni, “U-net and its variants for medical image segmentation: A review of theory and applications,” IEEE Access, vol. ۹, pp. ۸۲۰۳۱–۸۲۰۵۷, Jun. ۲۰۲۱

[۹] X. Han, "MR-based synthetic CT generation using a deep convolutional neural network method," Med. Phys., vol. ٤٤, no. ٤, pp. ١٤٠٨-١٤١٩, Apr. ٢٠١٧.

[۱۰] A. P. Leynes, J. Yang, F. Wiesinger, S. S. Kaushik, D. D. Shanbhag, Y. Seo, T. A. Hope, and P. E. Larson, “Zero-echo-time and Dixon deep pseudo-CT (ZeDD CT): direct generation of pseudo-CT images for pelvic PET/MRI attenuation correction using deep convolutional neural networks with multiparametric MRI,” J. Nucl. Med., vol. ٥٩, no. ٥, pp. ٨٥٢–٨٥٨, May ٢٠١٨.

[۱۱] N. Burgos, “Attenuation correction synthesis for hybrid PET-MR scanners,” in Med. Image Comput. Comput.-Assist. Interv.–MICCAI ٢٠١٣, Nagoya, Japan, ٢٠١٣, pp. ١٤٧–١٥٤.

[۱۲] M. Hofmann, “MRI-based attenuation correction for PET/MRI: a novel approach combining pattern recognition and atlas registration,” J. Nucl. Med., vol. ٤٩, no. ١١, pp. ١٨٧٥–١٨٨٣, Nov. ٢٠٠٨.

[۱۳] M. I. Mérida, J. Jung, S. Bouvard, D. Le Bars, S. Lancelot, F. Lavenne, C. Bouillot, J. Redouté, A. Hammers, and N. Costes, “CERMEP-IDB-MRXFDG: a database of ٣٧ normal adult human brain [١٨ F] FDG PET, T١ and FLAIR MRI, and CT images available for research,” EJNMMI Res., vol. ١١, pp. ١-٠, Dec. ٢٠٢١.

[۱٤] A. Jabbarpour, S. R. Mahdavi, A. V. Sadr, G. Esmaili, I. Shiri, and H. Zaidi, “Unsupervised pseudo CT generation using heterogeneous multicentric CT/MR images and CycleGAN: Dosimetric assessment for ٣D conformal radiotherapy,” Comput. Biol. Med., vol. ١٤٣, p. ١٠٥٢٧٧, Apr. ٢٠٢٢.

[۱٥] Z. Wang, A. C. Bovik, H. R. Sheikh, and E. P. Simoncelli, “Image quality assessment: from error visibility to structural similarity,” IEEE Trans. Image Process., vol. ١٣, no. ٤, pp. ٦٠٠–٦١٢, Apr. ٢٠٠٤.

[۱٦] J. Lee Rodgers and W. A. Nicewander, “Thirteen ways to look at the correlation coefficient,” Am. Stat., vol. ٤٢, no. ١, pp. ٥٩–٦٦, Feb. ١٩٨٨.

[۱۷] Nicholas Protonotarios, “The Radon transform, its generalization and their applications in PET and SPECT medical imaging,” Ph.D. dissertation, Dept. of Math., Natl. Tech. Univ. of Athens, Athens, Greece, ٢٠٢٠.

بررسی خواص حفاظتی شیشه‌های تلوریم حاوی درصد های مختلف اکسید تالیوم به کمک کد MCNPX (کد مقاله : ۱۳۱۳)

قهرمانی ، فاطمه*؛ طاهرپرور، پیوند[۱] ؛ مظلوم، جمال[۱]

[۱] گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه دانشگاه گیلان، رشت

چکیده

مواد محافظ پرتوی پیشرفته در بسیاری از کاربردها، از جمله تصویربرداری و درمان پزشکی هسته‌ای، ذخیره‌سازی زباله‌های هسته‌ای، اکتشافات فضایی و آزمایش‌های فیزیک با انرژی بالا نقش حیاتی دارند. از این رو پژوهش های گستره ای برروی توسعه آنها صورت می پذیرد. در این پژوهش با هدف بررسی خواص حفاظت در برابر تابش، ترکیب جدید شیشه‌ای حاوی درصدهای وزنی متفاوت از اکسید تالیوم مورد مطالعه قرار گرفته است. در این راستا؛ پارامترهای ارزیابی‌ای مانند؛ ضریب تضعیف جرمی، لایه نیم مقدار و میانگین پویش آزاد در انرژی های ۰/۰۶، ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵، ۰/۸، ۱، ۲، ۵، ۸، ۱۰ و ۱۵مگاالکترون‌ولت، به کمک کد MCNPX مورد بررسی قرار گرفتند و به منظور اعتبارسنجی؛ نتایج شبیه سازی با نتایج موجود در کتابخانه XCOM مقایسه شده است. نتایج بدست آمده حاکی از آن است که با افزایش میزان اکسید تالیوم در حفاظ شیشه‌ای، ضریب تضعیف جرمی بهبود می‌یابد، در نتیجه باعث بهبود خواص حفاظتی برای شیشه های تلوریم می‌شود.

کلمات کلیدی: ضریب تضعیف جرمی ، لایه نیم مقدار، میانگین پویش آزاد، تلوریم، تالیوم

Investigating the protective properties of Tellurium glass containing different percentages of Thallium Oxide using MCNPX code

Ghahremani, Fatemeh[۱] *;Taherparvar, Payvand[۱]; Mazloum, Jamal[۱]

[۱]Department of Physics, University of Guilan, Rasht

Abstract

Advanced radiation shielding materials play a critical role in many applications, including nuclear medical imaging and therapy, nuclear waste storage, space exploration, and high-energy physics experiments. In this way, different shields have been developed. Hereby, in this paper, to investigate the radiation protection properties of new glass composition containing different weight percentages of Thallium oxide has been studied. The evaluation parameters such as mass attenuation coefficient, mean free path and the half-value layer were investigated at energies of ۰,۰٦, ۰,۱, ۰,۳, ۰,۵, ۰. ۸, ۱, ۲, ۵, ۸, ۱۰ and ۱۵MeV by using MCNPX code. For the validation process, the simulation results have been compared with the results of the XCOM library. The results show that by increasing the amount of Thallium oxide in glass protection, the mass attenuation coefficient improves results in improving the protective properties of Tellurium glass.

Key words: Mass attenuation coefficient, Half-value layer, Mean Free Path, Tellurium, Thallium

۱- مقدمه

پرتوهای گاما در کاربردهای متعددی مانند استریل کردن تجهیزات پزشکی، پردازش تابش مواد غذایی، تشخیص بیماری ها در پزشکی، درمان، تجزیه، تحلیل و ارزیابی غیرمخرب ناپیوستگی جوش در لوله‌های فلزی و غیره استفاده می‌شوند [۴].با این حال، در معرض طولانی قرار گرفتن در مقابل این پرتوهای گاما بسیار نافذ در بافت های زنده می تواند منجر به جهش، بیماری ، سرطان و حتی مرگ شود. از این رو، برای استفاده مؤثر از این تابش ها در کاربردهای مختلف، محققان علوم پرتوی به دنبال توسعه مواد محافظ موثر به منظور محافظت از تابش ناخواسته پرتوهای گاما هستند که در یک میدان پرتوی می تواند نقش بسیار مهمی را ایفا کند [۵]. عموما، سرب در طیف وسیعی از کاربردهای محافظت در برابر تابش از جمله تصویربرداری تشخیصی، پرتودرمانی، حفاظ هسته ای و حفاظ صنعتی استفاده شده است. سرب به واسطه چگالی بالا، عدد اتمی بالا و ضرایب تضعیف خطی و جرمی بالا، یک ماده محافظ پرتوی رایج برای اشعه ایکس و تابش گاما است [۶]. با این حال، استفاده از سرب در انواع تجهیزات و کاربردها توسط دستورالعمل محدودیت مواد خطرناک اتحادیه اروپا به دلیل اثرات مضر آن بر سلامت انسان و محیط زیست محدود شده است [۷]. به عنوان یک جایگزین و به منظور ایجاد حفاظت کافی در برابر تابش؛ امروزه مواد محافظ مبتنی بر کامپوزیت های غیر سمی، به عنوان یکی از موارد انتخابی، مورد توجه قرار گرفته اند [۸]. در این بین؛ موادی که خاصیت عبور نور از خود را دارند (به عبارت دیگر شفاف هستند) بسیار مورد توجه هستند. شیشه ها در مقابل نور شفاف هستند در حالی که بیشتر پرتوهای گاما و تابش نوترون را جذب می کنند و دارای انعطاف پذیری بالایی در ترکیب و سهولت ساخت هستند [۹]. شیشه های ساخته شده از اکسید ها به طور گسترده در انواع تنظیمات تجاری، فنی و صنعتی استفاده می شود. این شیشه ها دارای چندین ویژگی منحصر به فرد مانند چگالی بالا، ضریب شکست بالا، انبساط حرارتی زیاد و دمای انتقال پایین هستند [۱۰]. از سوی دیگر، اکسیدهای فلزی مانند TeO_2که دارای عدد اتمی بالا و همچنین چگالی بالا هستند، پتانسیل پژوهش برای استفاده در فناوری‌های حفاظ فوتونی را نیز دارا می باشند. چراکه با افزایش عدد اتمی محیط، احتمال جذب فوتون ها به تبع افزایش احتمال فرایندهایی که منجر حذف فوتون می گردند (اثر فوتو الکتریک)، افزایش خواهد یافت [۱۱]. همچنین شیشه های TeO_2 ترکیباتی هستند که دارای پتانسیل برای چندین کاربرد نوری و همچنین کاربردهایی هستند که نیاز به محافظت در برابر تابش دارند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این شیشه‌ها دارای قابلیت‌های محافظتی قابل توجهی هستند که همتراز با سایر سیستم‌های شیشه‌ای یا حتی بهتر از آن‌ها می باشند [۱۲]. بنابراین، نمونه شیشه‌ای حاوی ترکیبات تلوریم به عنوان یک سیستم شیشه‌ای بالقوه در محافظت از تابش گاما محسوب می‌شود. مع الوصف؛ در این پژوهش با توجه به کمبود مطالعات درمورد تاثیر اضافه کردن اکسید تالیوم در خواص حفاظت از تابش شیشه‌های تلوریم، پس از اعتبارسنجی اولیه، خواص حفاظت پرتوی چند ترکیب شامل درصدهای وزنی متفاوت اکسید تالیوم و اکسید تلوریم ، با استفاده از کدMCNPX در انرژی‌های ۰/۰۶، ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵، ۰/۸، ۱، ۲، ۵، ۸، ۱۰ وMeV ۱۵ مورد ارزیابی قرار گرفته است. همچنین اثرات تغییر درصدهای وزنی از اکسید تالیوم و اکسید تلوریم بر پارامترهای ضریب تضعیف خطی، پویش آزاد میانگین و لایه نیم مقدار مورد توجه قرار گرفته است.

۲- مواد و روش

۲-۱- تئوری آزمایش

با هدف بررسی خواص حفاظتی شیشه‌های حاوی درصدهای وزنی متفاوت از اکسید تالیوم ، هندسه‌ی پرتوی موازی ایده‌آل مدل‌سازی شد. شار اولیه I_0 پرتوها با عبور از ماده با ضخامت x از طریق رابطه زیر به شار I تقلیل می یابد:

$$I = I_0 \exp(-\mu x) \quad (۱)$$

که μ ضریب تضعیف خطی می‌باشد. به منظور حذف اثر چگالی در ضریب تضعیف خطی، عموما پارامتر دیگری به نام ضریب تضعیف جرم μ_m تعریف می شود، که از نسبت ضریب تضعیف خطی بر چگالی، قابل محاسبه است:

$$\mu = \frac{1}{\rho x} Ln(\frac{I_0}{I}) \quad (۲)$$

و کمیت پویش آزاد میانگین (MFP) که به معنای فاصله ای است که یک فوتون قبل از انجام برهم کنش می پیماید.

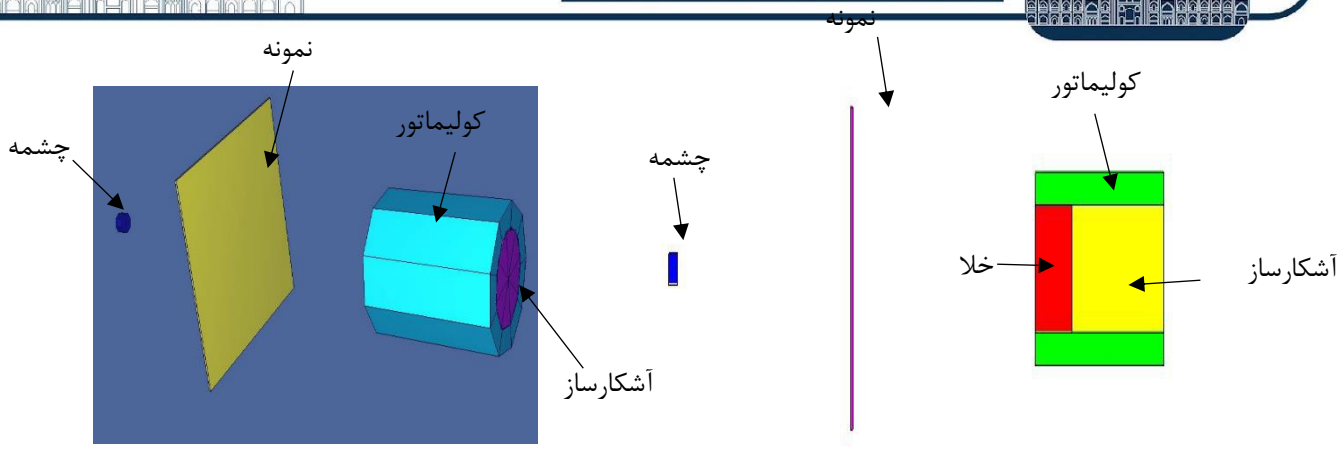
$$\mathrm{MFP} = \frac{1}{\mu} \quad (۳)$$

ضخامت نمونه شیشه مورد نیاز برای کاهش شدت فوتون فرودی تا ۵۰ درصد مقدار اولیه، کمیتی به نام لایه نیم مقدار (HVL) نامیده می‌شود:

$$HVL = \frac{ln2}{\mu} = \frac{0.693}{\mu} \quad (۴)$$

۲-۲- شبیه‌سازی آزمایش

در این پژوهش شبیه سازی ها به کمک کد MCNPX صورت پذیرفته است. MCNPX یک کد استاندارد چندمنظوره به منظور شبیه‌سازی و بررسی ترابرد ذرات متفاوتی از جمله نوترون‌ها، پروتون‌ها، فوتون‌ها و بسیاری از ذرات زیر اتمی است که هندسه مساله در یک فضای شبیه‌سازی‌شدهٔ سه‌بعدی صورت می‌پذیرد [۱۳]. هندسه‌ی طراحی شده در کد در شکل۱ نشان داده شده است. مطابق این شکل، یک نمونه به ضخامت ۰.۱ cm درون یک کولیماتور استوانه‌ای سربی با قطر بیرونی ۶ cm، قطر درونی ۴ cm و طول ۷ cm قرار گرفته است. این مجموعه در فاصله‌ی ۱۰ cm از چشمه و با فاصله‌ی ۱۰ cm از آشکارساز مستقر شده است.



شکل۱: نمای طرحوار شبیه سازی هندسه با کد MCNPX

همچنین آشکارساز NaI(Tl) با کمک تالیF۴ که تالی آشکارسازی شار عبوری از حجم ماده می باشد، در سمت راست با فاصله‌ی ۱۲cm از نمونه، (مطابق شکل) مکان یابی گردید. در ادامه به منظور اعتبارسنجی، نتایج شبیه سازی با داده‌های کتابخانه XCOM مقایسه گردید. کتابخانه XCOM بانک اطلاعاتی شامل تمام سطح مقطع های جذب فوتونی برای هر عنصر یا ترکیب است [۱۴].

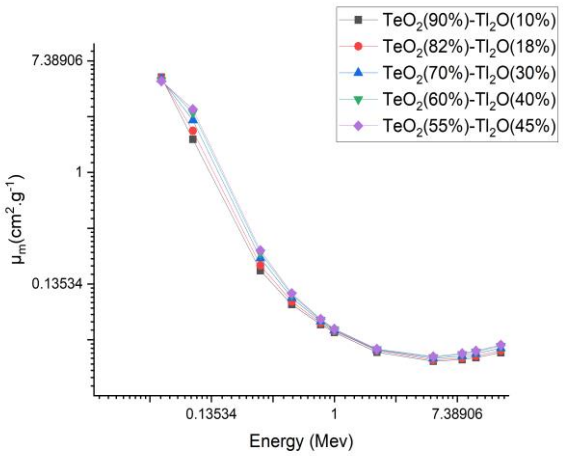
۳- نتایج

در این مطالعه؛ مقادیر μ_m ترکیب‌های شیشه تلوریم حاوی مقدارهای متفاوت اکسید تالیوم به کمک هندسه نشان داده شده در شکل ۱ و نیز اجرای شبیه سازی در کد MCNPX صورت پذیرفت تا معیاری از میزان بازدهی آن در توقف تابش و حفاظت پرتوی باشد. در وهله اول و به منظور اعتبارسنجی اولیه، از داده‌های در دسترس موجود در داده‌های کتابخانه XCOM مربوط به ترکیب ٪۳۰ وزنی تالیوم در شیشه تلوریم استفاده گردید. جدول۱ ، مقایسه نتایج این مقاله نسبت به داده های کتابخانه XCOM را نشان می‌دهد. نتایج حاصل از این مقایسه در جدول ۱ با وجود بیشینه انحراف کمتر از ٪ ۵، بیانگر توافق خوب میان نتایج این پژوهش با داده‌های کتابخانه XCOM و در نتیجه اعتبارسنجی درست شبیه سازی است.

جدول۱ : مقادیر μ_m محاسبه شده در نسبت به دادههای کتابخانه XCOM در ٪۳۰ وزنی تالیوم

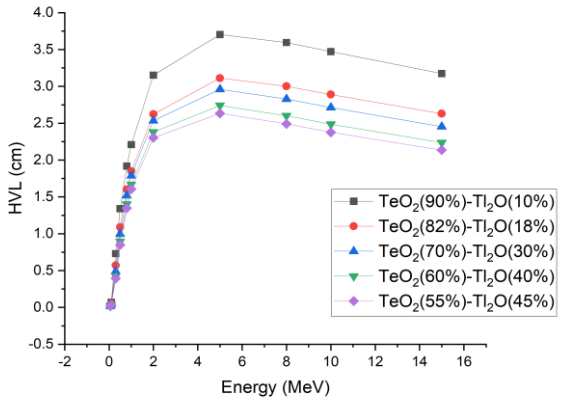
انرژی (MeV)	شبیه‌سازی	XCOM	درصد انحراف داده‌ها
۰.۰۶	۵.۳۰۶	۵.۳۶۶	۱.۰
۰.۱	۲.۵۵۲	۲.۵۸۹	۱.۴
۰.۳	۰.۲۱۴	۰.۲۲۳	۳.۸
۰.۵	۰.۱۰۵	۰.۱۱۱	۴.۷
۰.۸	۰.۰۶۹	۰.۰۷۲	۴.۲
۱	۰.۰۵۹	۰.۰۶۱	۴.۳
۲	۰.۰۴۱	۰.۰۴۲	۱.۸
۵	۰.۰۳۵	۰.۰۳۶	۱.۱
۸	۰.۰۳۷	۰.۰۳۷	۰.۵
۱۰	۰.۰۳۸	۰.۰۳۹	۰.۲
۱۵	۰.۰۴۲	۰.۰۴۳	۰.۴

پس از اعتبارسنجی شبیه سازی، تاثیر افزایش درصدهای ۱۰٪، ۱۸٪، ۳۰٪، ۴۰٪ و ۴۵٪ اکسید تالیوم که به صورت انتخابی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند در ترکیب شیشه‌ای تلوریم برای انرژی‌های ۰/۰۶، ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵، ۰/۸، ۱، ۲، ۵، ۸، ۱۰ و ۱۵ MeV و در آرایش نشان داده شده در شکل ۱ محاسبه گردید. نتایج حاصل از تاثیر افزایش غلظت های مختلف تالیوم بر μ_m ترکیب های شیشه‌ای تلوریم در شکل ۲ به نمایش درآمده است. باتوجه به شکل۲ و در انرژی‌های کم، μ_m به دلیل اثرات قابل توجه جذب فوتوالکتریک، به شدت افزایش یافته، دیده می‌شود. همچنین؛ با افزایش درصد وزنی اکسید تالیوم در ترکیب شیشه‌ای تلوریم ، μ_m برای ترکیب افزایش می‌یابد. کمترین مقادیر μ_m برای همه انرژی‌های به دست آمده به نمونه حاوی ۱۰٪ اکسید تالیوم تعلق دارد و بالاترین آن متعلق به شیشه‌های حاوی ۴۵٪ تالیوم اکساید است.

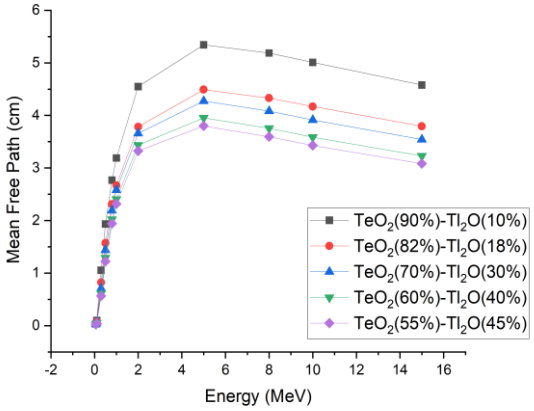


شکل۲ : تاثیر افزایش غلظت اکسید تالیوم در ترکیب شیشه تلوریم بر μ_m

به منظور ارزیابی نقش حفاظت تابشی نمونه‌های مورد مطالعه، پارامتر HVL و MFP نمونه ترکیب شیشه‌ای نیز مورد بررسی قرار گرفت(شکل ۳ و۴). شکل۳ تاثیر افزایش غلظت های مختلف تالیوم بر HVL ترکیب شیشه‌ای تلوریم را نشان می‌دهد. از نتایج به تصویر کشیده شده در شکل۳ مشخص است که تفاوت مقادیر HVL در انرژی های بالاتر محسوس است و بصورت کلی مقدار HVL با افزایش انرژی پرتو گاما افزایش می‌یابد، زیرا دراینصورت؛ برای کاهش شدت فوتون فرودی تا ۵۰ درصد مقدار اولیه، ضخامت موثر بیشتری از هدف مورد نیاز است. علاوه بر این، افزایش محتوای اکسید تالیوم در ترکیب شیشه‌ای تلوریم ، HVL را کاهش می‌دهد که حاکی از توان اثر بخشی بالای این ترکیب شفاف است.



شکل ۳ : تاثیر افزایش غلظت اکسید تالیوم در ترکیب شیشه تلوریم بر HVL



شکل ۴ : تاثیر افزایش غلظت اکسید تالیوم در ترکیب شیشه تلوریم بر MFP

بررسی داده‌های ارائه‌شده در شکل ۳ و ۴ نشان می‌دهد که ترکیب TeO_2 (۵۵ %) − Tl_2O (۴۵ %) کمترین مقدار میانگین مسیر آزاد (MFP) را دارا بوده که به کمترین مقدار نیم‌لایه ضخامت (HVL) منجر می‌شود. این ویژگی بیانگر بالاترین میزان جذب پرتوهای گاما و در نتیجه بالاترین کارایی حفاظتی این ترکیب در برابر تابش‌های گاما است. در مقابل، ترکیب TeO_2 (۹۰ %) − Tl_2O (۱۰ %) بیشترین مقدار MFP را دارد که متعاقباً منجر به افزایش مقدار HVL می‌شود. این امر نشان‌دهنده کمترین میزان تضعیف پرتوهای گاما در میان ترکیبات بررسی‌شده است، که آن را به گزینه‌ای کم‌اثرتر در کاربردهای حفاظتی تبدیل می‌کند.

۴- بحث و نتیجه‌گیری

در این پژوهش، μ_m و HVL ترکیب شیشه‌ای تلوریم حاوی مقادیر ۱۰٪، ۱۸٪، ۳۰٪، ۴۰٪ و ۴۵٪ اکسید تالیوم بررسی شد. درنتیجه این بررسی، افزایش مقدار درصد وزنی اکسید تالیوم در شیشه‌های تلوریم از ۱۰٪ تا ۴۵٪ سبب بهبود MFP, μ_m وHVL ترکیب، در تمام انرژی‌های فوتون می‌شود. نتایج نشان دهنده آن است که افزایش مقدار μ_m ، کاهش MFP وHVL با

افزایش درصد وزنی اکسید تالیوم همراه است. بصورت کلی، نتایج بیانگر آن است که بهره‌گیری از ترکیب بهینه‌سازی شده شیشه تلوریم حاوی اکسید تالیوم به‌عنوان یک حفاظ تابشی، بسیار مفید می تواند معرفی گردد.

۵- مراجع

[۱] Sung, W. C. (۲۰۰۵). Effect of gamma irradiation on rice and its food products. Radiation Physics and Chemistry, ۷۳(٤), ۲۲٤-۲۲۸.

[۲] Sayyed, M. I., Tekin, H. O., Kılıcoglu, O., Agar, O., & Zaid, M. H. M. (۲۰۱۸). Shielding features of concrete types containing sepiolite mineral: comprehensive study on experimental, XCOM and MCNPX results. Results in physics, ۱۱, ٤۰-٤٥.

[۳] Akman, F., Geçibesler, I. H., Sayyed, M. I., Tijani, S. A., Tufekci, A. R., & Demirtas, I. (۲۰۱۸). Determination of some useful radiation interaction parameters for waste foods. Nuclear Engineering and Technology, ٥۰(٦), ۹٤٤-۹٤۹.

[٤] Sayyed, M. I., Lakshminarayana, G., Kityk, I. V., & Mahdi, M. A. (۲۰۱۷). Evaluation of shielding parameters for heavy metal fluoride based tellurite-rich glasses for gamma ray shielding applications. Radiation Physics and Chemistry, ۱۳۹, ۳۳-۳۹.

[٥] Kirdsiri, K., Kaewkhao, J., Chanthima, N., & Limsuwan, P. (۲۰۱۱). Comparative study of silicate glasses containing Bi۲O۳, PbO and BaO: Radiation shielding and optical properties. Annals of Nuclear energy, ۳۸(٦), ۱٤۳۸-۱٤٤۱.

[٦] I., & El-Khayatt, A. M. (۲۰۱۳). The effect of barite proportion on neutron and gamma-ray shielding. Annals of nuclear energy, ٥۱, ٥-۹.

[۷] Lakshminarayana, G., Baki, S. O., Kaky, K. M., Sayyed, M. I., Tekin, H. O., Lira, A., ... & Mahdi, M. A. (۲۰۱۷). Investigation of structural, thermal properties and shielding parameters for multicomponent borate glasses for gamma and neutron radiation shielding applications. Journal of Non-Crystalline Solids, ٤۷۱, ۲۲۲-۲۳۷

[۸] Kirdsiri, K., Kaewkhao, J., Chanthima, N., & Limsuwan, P. (۲۰۱۱). Comparative study of silicate glasses containing Bi۲O۳, PbO and BaO: Radiation shielding and optical properties. Annals of Nuclear energy, ۳۸(٦), ۱٤۳۸-۱٤٤۱.

[۹] Lakshminarayana, G., Baki, S. O., Sayyed, M. I., Dong, M. G., Lira, A., Noor, A. S. M., ... & Mahdi, M. A. (۲۰۱۸). Vibrational, thermal features, and photon attenuation coefficients evaluation for TeO۲-B۲O۳-BaO-ZnO-Na۲O-Er۲O۳-Pr٦O۱۱ glasses as gamma-rays shielding materials. Journal of Non-Crystalline Solids, ٤۸۱, ٥٦۸-٥۷۸.

[۱۰] Husain, H. S., Naji, N. R., & Mahmood, B. M. (۲۰۱۸, December). Investigation of gamma ray shielding by polymer composites. In IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. ٤٥٤, No. ۱, p. ۰۱۲۱۳۱). IOP Publishing.

[۱۱] Al-Hadeethi, Y., & Sayyed, M. I. (۲۰۲۳). Correlation between the concentration of TeO۲ and the radiation shielding properties in the TeO۲–MoO۳–V۲O۵ glass system. *Nuclear Engineering and Technology*, *55*(٤), ۱۲۱۸-۱۲۲٤

[۱۲] Uosif, M. A. M., Issa, S. A., Ene, A., Mostafa, A. M. A., Atta, A., Badawi, A., ... & Zakaly, H. M. (۲۰۲۳). A promising alternative: examining TVS tellurite glass for gamma radiation shielding applications. *Frontiers in Materials*, *10*, ۱۲۱۰٥۲٤.

[۱۳] Zanganeh, H., & Nasrabadi, M. N. (۲۰۲٥). Simulation of a suitable neutron and gamma shield for IECF device in different working modes by MCNPX code and studying its lithium production. *Radiation Physics and Chemistry*, ۱۱۲٤۹٥.

[۱٤] Medhat, M. E., & Singh, V. P. (۲۰۱٤). Mass attenuation coefficients of composite materials by Geant٤, XCOM and experimental data: comparative study. *Radiation Effects and Defects in Solids*, *169*(۹), ۸۰۰-۸۰۷.

بررسی اثر غلظت اتانول بر خصوصیات دوزیمتری و لیانی دوزیمتر LiF:Mg,Ti سنتز شده به روش شیمیایی (کد مقاله : ۱۳۳۱)

گلی، مرضیه[۱]- باغانی، حمیدرضا [۱]*- کوشکی، احسان[۱] - رباط جزی، مصطفی [۲]

۱- دانشگاه حکیم سبزواری، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

۲- دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، گروه فیزیک پزشکی و علوم پرتوی

چکیده:

در این پژوهش از ترکیب همزمان دو حلال آب و اتانول جهت سنتز LiF:Mg,Ti و تأثیر آن بر خصوصیات دوزیمتری و لیانی نمونه‌ها بهره گرفته شده است. ساختار پودرهای سنتز شده از طریق آنالیز XRD تأیید شد و مورفولوژی نمونه‌ها با آنالیز FESEM مورد بررسی قرار گرفت و همچنین جهت حصول اطمینان از ورود ناخالصی‌ها به ساختار از آنالیز EDS استفاده شد. مقادیر ECC بدست آمده برای نمونه‌های سنتز شده نزدیک به واحد بود که توزیع یکنواخت ناخالصی هادر ساختار LiF را تایید می‌کند. برای بررسی مشخصات ترمولومینسانس(TL) نمونه‌ها در شرایط یکسان تحت تابش قرار گرفتند که منحنی‌های درخشش بدست آمده نشان دادند که نوع حلال، تأثیر برجسته ای بر حساسیت نمونه‌ها دارد. منحنی‌های درخشندگی دارای یک قلهٔ اصلی می باشند که مکان قله با افزایش میزان اتانول به سمت دماهای پایین جابجا شده است. همچنین نتایج نشان داد بیشترین حساسیت مربوط به نسبت برابر حلال آب و اتانول می‌باشد.

کلمات کلیدی : LiF:Mg,Ti ، دوزیمتری ترمولومینسانس، منحنی درخشش

Investigating the effect of ethanol concentration on the dosimetry and luminescence properties of LiF:Mg,Ti dosimeter synthesized by chemical method

Goli, Marzieh[۱], Baghani, Hamidreza[۱*], Koushki, Ehsan[۱], Robatjazi , Mostafa

۱- Hakim Sabzevari University, Faculty of Science, Department of Physics

۲- Sabzevar University of Medical Sciences, Department of Medical Physics and Radiological Sciences

Abstract:

In this study, a combination of two solvents, water and ethanol, was used simultaneously to synthesize LiF:Mg,Ti, and its effects on the dosimetric and luminescence properties of the samples were investigated. The structure of the synthesized powders was confirmed through XRD analysis, while their morphology was examined using FESEM. Additionally, EDS analysis was conducted to verify the incorporation of impurities into the structure. The ECC values obtained for the synthesized samples were close to unity, confirming the uniform distribution of impurities within the LiF structure. To analyze the thermoluminescence (TL) characteristics of the samples, they were irradiated under identical conditions. The resulting glow curves indicated that the solvent composition significantly influenced the sensitivity of the samples. The curves exhibited a main peak, with the peak position shifting to lower temperatures as the ethanol content increased. Notably, the highest sensitivity was observed when water and ethanol were mixed in equal ratios.

Key words: LiF:Mg,Ti , Thermoluminescence dosimetry, Glow curve

۱- مقدمه:

استفاده مداوم از پرتوهای یونیزان در بسیاری از مراکز علمی و صنعتی، بویژه در پزشکی در زمینه‌هایی مانند حفاظت رادیویی، تشخیص رادیویی، پزشکی هسته‌ای و رادیوتراپی افزایش یافته است، به همین دلیل اندازه گیری صحیح دوز پرتو بسیار حائز اهمیت است[۱].

دوزیمترهای ترمولومینسانس از خواص ترمولومینسانس مواد استفاده می کنند، بدین صورت که مواد ترمولومینسانس انرژی پرتوهای یونیزان را ذخیره می‌کنند و با گرم شدن دوباره آن را بصورت نور آزاد می‌کنند، که مقدار نور ساطع شده تا حد زیادی با دوز تابش شده متناسب است[۳-۲].

در میان مواد مختلفی که برای TL[۱۷۷] کاربرد دارند، بدون شک لیتیم فلوراید(LiF) رایج ترین ماده برای آشکارسازی ترمولومینسانس است که با ناخالصی مختلف از جمله LiF:Mg,Ti، LiF:Mg,Cu,P و LiF:Mg,Ce و ... مورد استفاده قرار می گیرد [۶-۴] ، که در این میان LiF:Mg,Ti به دلیل اینکه عدد اتمی موثر (Z_{eff})[۱۷۸] آن معادل با بافت بدن انسان (۸/۱۴) است، بیشترین استفاده را برای اهداف دوزیمتری دارد، که بهترین دوزیمتر تجاری شناخته شده از این نوع TLD-۱۰۰ است.

آذورین[۱۷۹] و همکارانش با ایجاد یک تغییر جزئی در روش ترکیب مواد ناخالص، یک TLD جدید LiF:Mg,Ti با خواص بهبود یافته عمدتاً در تثبیت پاسخ گرما(TL) و خطی بودن پاسخ، ساخته اند. که نتایج تجربی حاصل از این کار نشان داد که این ماده TLD جدید نتایج امیدوار کننده ای را برای دوزیمتری تابش گاما نشان می‌دهد[۷].

صراف معموری و همکارانش LiF(Mg,Ti) را با استفاده از فناوری پودر تهیه کردند، در این تکنولوژی از پودر LiF خالص و پودرهای منیزیم و تیتانیوم به عنوان ناخالصی استفاده شده است. در این مقاله بطورخاص روش افزودن ناخالصی، مکانیسم دانه بندی و پارامترهای مختلف زمان، دما و جو بر روی خواص و ریزساختارها بررسی شده است. طبق نتایج گزارش شده در این کار، دما و زمان بهینه برای بازپخت ۸۰۰C^{o} و ۱۰ساعت می باشد و گاز آرگون مناسب ترین جو برای بازپخت است[۸].

نیک‌انجام و همکارانش در پژوهش خود به بررسی اثر تغییر نوع حلال بر سنتز نانوپودرهای لیتیم فلوراید پرداختند. در این تحقیق از حلال های آلی مانند اسید استیک، اتانول، اتیلن گلیکول و آب دیونیزه استفاده شده است که مطابق نتایج به‌دست آمده مناسب ترین حلال، اسید استیک تشخیص داده شد که از طریق آن نانو ذرات لیتیم فلوراید با اندازه تقریبی ۵۰ تا ۸۰ نانو متر بدست آمد[۹].

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که خواص ترمولومینسانس نمونه ها (حساسیت ترمولومینسانس و ساختار منحنی درخشش) با روش سنتز، میزان ناخالصی ها و ترکیب ناخالصی‌های مختلف و در نهایت به دلیل وجود یا عدم وجود نقص های خاص تغییر می‌کند[۱۱-۱۰].

بنابراین از آنجائیکه تلاش برای بهبود ویژگی‌های دوزیمتر ترمولومینسانس همچنان ادامه دارد[۱۳-۱۲]، هدف از این پژوهش بهینه سازی روش سنتز و همچنین بررسی اثر غلظت اتانول بر خصوصیات دوزیمتری و لیانیLiF:Mg,Ti سنتز شده به روش شیمیایی می باشد که برای این منظور باید جوانب مختلفی از جمله اثرات تغییر غلظت اتانول بر ویژگی‌های ساختاری، فیزیکی و دوزیمتری این نمونه‌ها را مورد مطالعه قرار داد.

۲- روش کار:

در این مطالعه، مواد اولیه کلرید لیتیوم(LiCl) ، فلوراید آمونیوم(NH_4F) ، کلرید منیزیم ($MgCl_2$) و اکسید تیتانیوم (TiO_2)از شرکت مرک تهیه گردید. برای سنتز LiF به عنوان ماده میزبان، از NH_4F به عنوان منبع فلوئور و LiCl به عنوان

---

[۱۷۷] Thermoluminescence

[۱۷۸] Effective atomic number

[۱۷۹] Azorin

منبع لیتیوم استفاده شد. منیزیم و تیتانیوم نیز باید در ترکیب بصورت ناخالصی قرار گیرند. در این آزمایش از ترکیب دو حلال آب و اتانول بطور همزمان جهت سنتز LiF:Mg,Ti بهره گرفته شده است. از آنجائیکه مواد اولیه این آزمایش در آب به راحتی حل می‌شوند و پس از انجام واکنش رسوب زیادی تشکیل نمی‌شود، این حلال با اتانول ترکیب شد، زیرا مواد اولیه در اتانول حل نمی‌شود. جهت بررسی اثر حلال از نسبت اتانول به آب مصرفی ۰-۱، ۱-۳و۱-۱ استفاده شد که خلاصه مشخصات نمونه ها در جدول ۱ آورده شد. در ابتدا ۲/۱۱ گرم LiCl با مقادیر مشخصی از $MgCl_2$ و TiO_2 در ۱۰۰ میلی‌لیتر محلول آب دیونیزه (DI) و اتانول حل شد. همچنین محلول NH_4F با حل کردن ۱/۸۵ گرم NH_4F در ۱۰۰ میلی‌لیتر از همان محلول تهیه و به مدت ۲۰ دقیقه هم زده شد. سپس این محلول در حین هم زدن به محلول کلرید لیتیوم اضافه گردید. فرآیند سنتز پودرهای LiF:Mg,Tiبه شرح زیر است:

$$NH_4F + MgCl_2 + TiO_2 \xrightarrow{H_2O + Ethanol} LiF:Mg,Ti + NH_4Cl$$

محلول‌ها سپس به لوله‌های فالکون منتقل شدند و به مدت ۲۴ ساعت در شرایط دست نخورده باقی ماندند تا امکان رسوب فراهم شود. در نتیجه، محلول در پنج مرحله متوالی با دور ۳۰۰۰rpm به مدت ۳ دقیقه تحت سانتریفیوژ قرار گرفت. پس از هر سانتریفیوژ، مایع رویی با دقت توسط پیپت پلاستیکی خارج می‌شد تا اطمینان حاصل شود که پودر ته‌نشین شده دست نخورده باقی می‌ماند. قابل ذکر است که در مراحل بعدی، ۳۰ میلی‌لیتر آب مقطر به محلول اضافه شد تا هرگونه ناخالصی از بین برود.

پس از پنجمین سانتریفیوژ و حذف مایع رویی، پودر رسوب کرده به ظروف منتقل شده و در آون با دمای ۳۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت حرارت داده شد. سپس در دمای ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ ساعت در اتمسفر نیتروژن با خلوص ۹۹/۹ درصد بازپخت داده شد. استفاده از شار نیتروژن در این مرحله به منظور جلوگیری از ورود اکسیژن به ساختار کریستالی و در نتیجه حفظ شدت تابش نور ترمولومینسانس (TL) نمونه‌ها بسیار اهمیت دارد[۱۵-۱۴].

پس از بازپخت، نمونه‌ها خنک شدند و در طول فرآیند خنک‌سازی، شار نیتروژن به طور مداوم اعمال گردید تا روند خنک‌سازی تسریع شده و از ورود هوا و نفوذ اکسیژن به شبکه کریستالی جلوگیری شود. برای شناسایی فاز کریستالی نمونه‌ها، از روش پراش اشعه ایکس (XRD)[۱۸۰] با تابش Cu-K استفاده شد. همچنین، میکروسکوپ الکترونی روبشی نشر میدانی (FESEM)[۱۸۱]در ۳۰ کیلوولت(مدل Zeiss HV-۳۰۰ ساخت آلمان) برای بررسی مورفولوژی سطح نمونه‌ها به کار رفت و برای آنالیز ترکیب شیمیایی صفحات منفرد آنالیز EDX[۱۸۲] (مدل Oxford Aztec[۱] ساخت انگلستان) انجام گردید.

برای بررسی خواص ترمولومینسانس، نمونه‌ها با وزن یکسان ۱۰mg در حفره‌های یک نگهدارنده از جنس پلی متیل متاکریلات (PUMM) برای قرار گرفتن در معرض اشعه جای گرفتند. نمونه ها با استفاده از چشمه پرتو ایکس با انرژی ۶MV در فاصله ۱۰ سانتی متری از چشمه پرتوایکس مورد پرتودهی قرار گرفتند و در نهایت نمونه‌های پرتودهی شده با استفاده از دستگاه TLD-reader مدل ۷۱۰۳ ساخته شده توسط موسسه فیزیک کاربردی (IAP)[۱۸۳] خوانده شدند. این دستگاه خوانش مجهز به یک دیسک فلزی از جنس پلاتین (Pt) برای قراردادن نمونه‌ها است. لازم به ذکر است که خروجی نمونه‌ها پس از خواندن بر حسب بار الکتریکی (nC) کمی‌سازی می‌شود.

---

[۱۸۰] X-ray diffraction

[۱۸۱] Field emission scanning electron microscopy

[۱۸۲] Energy dispersive X-ray spectroscopy

[۴] Institute of Applied Physics

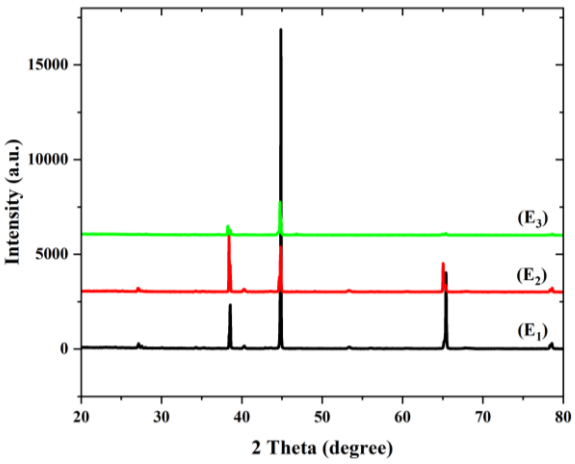
جدول ۱: نام و مشخصات نمونه‌های سنتز شده

کد نمونه	نسبت آب به اتانول	دمای بازپخت(°C)
E_1	۰-۱	۸۰۰
E_2	۱-۳	۸۰۰
E_3	۱-۱	۸۰۰

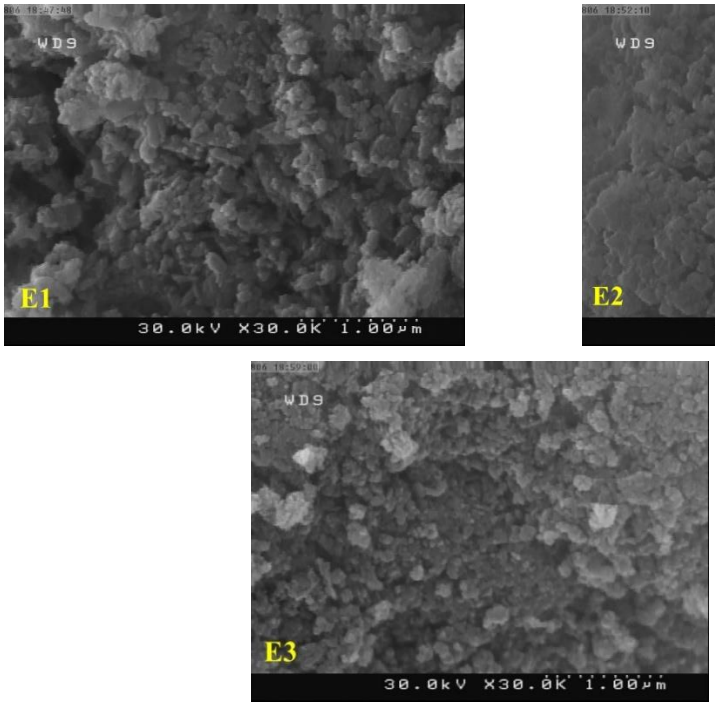
۳- نتایج:

شکل ۱ الگوی پراش اشعه ایکس برای نمونه‌های تهیه شده را در شرایط متفاوت نشان می‌دهد. با توجه به طیف XRD چهار قلهٔ اصلی مربوط به صفحات کریستالی (۱۱۱)، (۲۰۰)، (۲۲۰) و (۳۱۱) به ترتیب در زوایای $78/6^\circ$، $65/3^\circ$ ، $44/8^\circ$، $2\theta = 7/38^\circ$ می باشد که به خوبی با داده‌های استاندارد که ساختار LiF مکعبی را تأیید می‌کند مطابقت دارد (طیف مرجع با شماره کارت ۷۲-۱۵۳۸ LiF). همانطور که در طیف XRD مشاهده می‌شود با افزایش درصد اتانول بلورینگی پودرها کاهش می‌یابد و از فاز تک کریستالی به فاز کامپوزیت تبدیل می‌شوند.

شکل ۲ تصاویر FESEM نمونه‌های سنتز شده LiF:Mg,Ti را نشان می‌دهد. این شکل مورفولوژی و سایز پودرها را نشان می‌دهد که با افزایش درصد اتانول در حلال، اندازه ذرات کاهش می‌یابد.

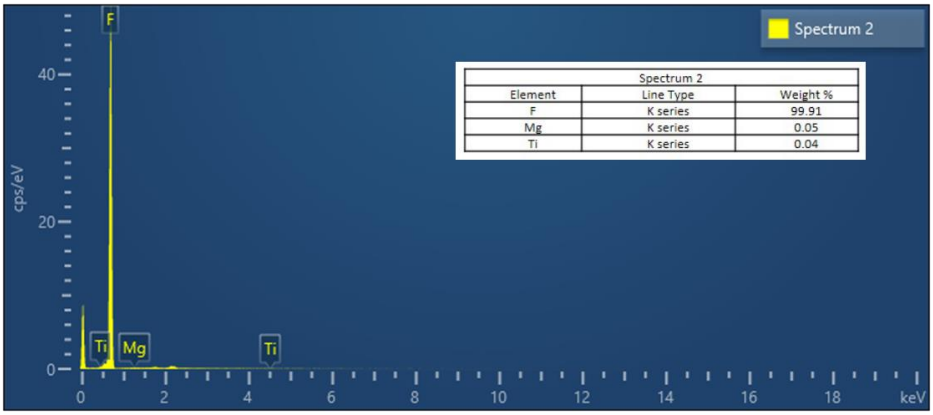


شکل ۱: طیف XRD نمونه های E_1، E_2، E_3



شکل ۵: تصاویر FESEM مربوط به نمونه‌های سنتز شده E_1، E_2، E_3

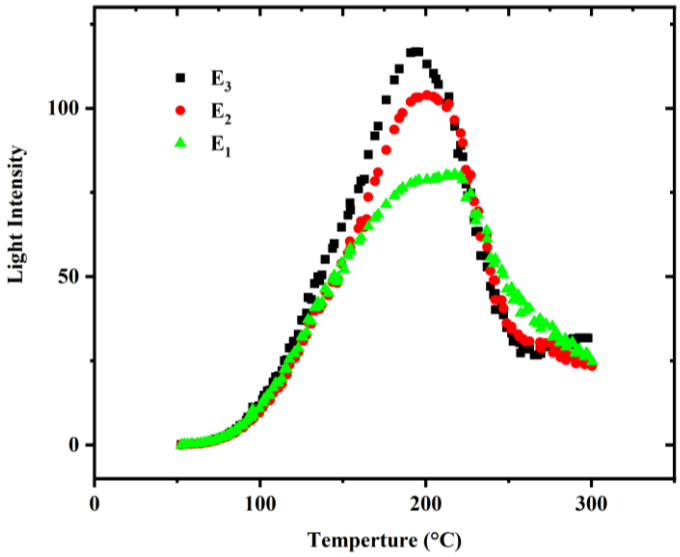
همچنین برای اطمینان از ورود ناخالصی‌ها به ساختار بلوری، طیف EDS از نمونه گرفته شد که در شکل ۳ نشان داده شده است. با توجه به انرژی کم فوتون‌های مربوط به عنصر لیتیم و جذب آن‌ها توسط دستگاه حساسیت کافی برای تشخیص آن وجود ندارد، بنابراین در طیف EDS بدست آمده مشاهده نمی‌شود[۱۶-۱۷].



شکل۳. طیف EDS نمونه E_3

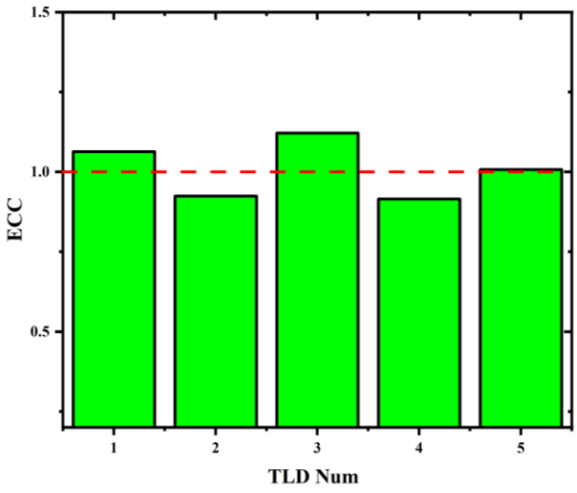
منحنی درخشش نمونه‌های سنتز شده در شکل ۴ نشان داده شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود منحنی درخشش یک پیک اصلی دارد. شکل منحنی تابشی در نمونه‌های مختلف یکسان است، اما موقعیت پیک اصلی با افزودن اتانول به حلال آب مقطر به سمت دماهای پایین‌تر می‌رود، بطوریکه قلهٔ اصلی در نمونه E_1 در ۲۱۲°C به ۱۹۰°C در نمونه E_3 جابجا شده است. در واقع افزودن اتانول به حلال آب در شرایط یکسان در فرآیند سنتز شدت ترمولومینسانس را تقریبا به اندازه ۱۹٪ افزایش داده است و البته قله‌های دوزیمتری به علت تغییر در توزیع دام ها به دماهای پایین‌تر جابجا می‌شوند. همانطور که مشاهده

می‌شود بیشترین حساسیت مربوط به نمونه E_3 می‌باشد. بنابراین نوع حلال در ساختار منحنی درخشندگی و مکان قله دوزیمتری اصلی نقش موثری دارد.



شکل۴: منحنی درخشندگی LiF:Mg,Ti سنتز شده در حلال‌های مختلف.

همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، مقادیرECC برای نمونه E_3 نشان داده شده است که نزدیک به مقدار ۱ است و مقادیر حداقل، حداکثر و میانگین ECC به ترتیب ۰/۹۱۴، ۱/۰۶۲ و۱/۰۰۶ می‌باشد. انحراف معیار میانگین مقادیر ECC نیز حدوداً ۰/۰۰۷ می‌باشد که به صراحت بیان می‌کند که ناخالصی‌های در نظر گرفته شده (Mg,Ti) در حلال آب و اتانول بطور یکنواخت در ماده میزبان توزیع شده است.



شکل ۶: مقادیر بدست آمده ECC برای نمونه E_3

۴-بحث و نتیجه گیری:

در این تحقیق LiF:Mg,Ti به روش شیمیایی با استفاده از ترکیب همزمان دو حلال آب و اتانول ساخته شدند و خصوصیات ساختاری و ترمولومینسانس آن‌ها مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج آنالیز XRD نشان از تشکیل LiF و آنالیز FESEM تشکیل ذرات دایره‌ای شکل و ابعاد حدود نانومتری را نشان داد. منحنی درخشندگی نمونه‌های سنتز شده یک قلهٔ اصلی را نشان می‌دهند که با افزودن اتانول به حلال شدت آن افزایش پیدا کرده و مکان آن به سمت دماهای کمتر جابجا شده است و مشاهده شد که بیشترین حساسیت مربوط به نسبت برابر حلال آب و اتانول می‌باشد. با توجه به نتایج بدست آمده چون از ماده LiF استفاده شده است، لذا می‌توان به‌خوبی از نمونه های سنتز شده در دوزیمتر فردی استفاده کرد.

۵- مراجع:

[۱] Mehdipour, A., Yousefi-Ahmadipour, A., Kennedy, D. and Arababadi, M.K. Ionizing radiation and toll like receptors: A systematic review article. Human Immunology. ۸۲, no. ٦ (۲۰۲۱): ٤٤٦-٤٥٤.

[۲] Chopra, V., El-Faramawy, N., Dhoble, S.J. Thermoluminescent study of borates for dosimetric applications. In: Phosphor Handbook. Woodhead Publishing. (۲۰۲۳)۳۹۳-٤۱٥.

[۳] Furetta, C. Handbook of thermoluminescence. World Scientific, ۲۰۱۰.

[٤] Shoushtari, M.K., Zahedifar, M., Sadeghi. E. Preparation and thermoluminescent dosimetry features of high sensitivity LiF: Mg, Ce phosphor. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment. ۸۸۷ (۲۰۱۸): ۱۲۸-۱۳۲.

[٥] Preto, P.D., Vidyavathy, B., Dhabekar, B. Preparation, thermoluminescence, photoluminescence and dosimetric characteristics of LiF:Mg,Cu,P,B phosphor. Indian Journal of Physics. ۹۱ (۲۰۱۷): ۲٥-۳۱.

[٦] Salah, N., Sahare, P.D. Rupasov, A.A. Thermoluminescence of nanocrystalline LiF: Mg, Cu, P. Journal of Luminescence. ۲ (۲۰۰۷): ۳٥۷-۳٦٤.

[۷] Azorín, J., González, P.R., Lozano, I.B., Rivera, T., Azorin, C. Development of a new thermoluminescent phosphor based on LiF:Mg,Ti. Radiation Physics and Chemistry ۱۱٦ (۲۰۱٥): ۷٤-۷۷.

[۸] Sarraf-Mamoory, R., Riahi-Noori, N. LiF(Mg,Ti) thermoluminescence dosimetry pellets. American Ceramic Society Bulletin. ۹ (۲۰۰٥): ۱-۳.

[۹] نیک انجام، فائزه و صراف ماموری، رسول و ریاحی نوری، نسترن،۱۳۸۹،تاثیر حلال های مختلف بر سنتز نانو پودر فلورید لیتیم (LiF) به روش سل ژل،چهارمین همایش مشترک انجمن مهندسین متالورژی و انجمن ریخته گری ایران.

[۱۰] Tang, K., Fan, H., Cui, H., Zhu, H., Liu, Z. Further study on the influence of thermal treatments on the glow curve structure in LiF:Mg,Cu,P (GR-۲۰۰A). Radiation Measurements. ٦۳ (۲۰۱٤): ۱-٥.

[۱۱] Bilski, P., Budzanowski, M., Olko, P., Waligorski, M.P.R. Influence of concentration of magnesium on the dose response and LET dependence of TL efficiency in LiF:Mg,Cu,P (MCP-N) detectors. Radiation measurements. ۳-٤ (۱۹۹۸): ۳٥٥-۳٥۹.

[۱۲] Capia FP, Guidelli EJ. Enhanced thermoluminescence, radioluminescence, and optically stimulated luminescence from lithium fluoride and silver nanoparticles composites. Optical Materials: X. ۲۱ (۲۰۲۳):۱۰۰۲۸۷.
[۱۳] Heydari, M., Mohammadi, K. and Sardari, D. Synthesis of LiF: Mg, Ti nanoparticles by co-precipitation method and evaluation of increasing the ٥a/٥ ratio in alpha and gamma radiation. Radiation Protection Dosimetry. ۱۹۹ (۲۰۲۳): ۱-۱۰.
[۱٤] Begum, M., Rahman, A.K.M.M., Abdul-Rashid, H.A., Yusoff, Z., Mat Nawi, S.N., Khandaker, M. U., Bradley, D.A. Photonic crystal fibre as a potential medium for radiotherapy dosimetry. Applied Radiation and Isotopes ۱۷٤ (۲۰۲۱): ۱۰۹۷۷۱.
[۱٥] Sadeghi, E., Zahedifar, M., Shoushtari, M.K. Synthesis and dosimetry features of novel sensitive thermoluminescent phosphor of LiF doped with Mg and Dy impurities. Applied Radiation and Isotopes. ۱۳٦ (۲۰۱۸): ۱۱۱-۱۱۷.
[۱٦] Baghani, H.R., Goli, M., Koushki, E., Robatjazi, M. Impact of titanium dopant concentration on structure, optical band gap and thermoluminescence (TL) properties of LiF:Mg,Ti. Results in Optics. (۲۰۲٥): ۱۰۰۷۷۸.
[۱۷] Sharma, S., Gathania, A., Vij, A., Kumar, R. Radiation Induced Color Centers in Cr-Doped LiF Phosphor. Materials Focus. ۳ (۲۰۱٦): ۲۸۱-۲۸٦.

بررسی الگوریتم‌های بازسازی تکراری در تحلیل تصاویر نودل ریه با استفاده از نودل شبیه‌سازی شده در ریه متحرک (کد مقاله : ۱۳۵۰)

صدرممتار، علیرضا[۱]- دلیلی، نرجس [۱]
دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:
تصویربرداری برش‌نگاری با گسیل پوزیترون (PET) یک تکنیک تصویربرداری عملکردی است که با استفاده از مواد رادیواکتیو، تغییرات در فرآیندهای متابولیک و سایر فعالیت‌های فیزیولوژیکی را تجسم و اندازه‌گیری می‌کند. هدف از این مطالعه، مقایسه عملکرد الگوریتم‌های ML-EM و OS-EM با استفاده ازنرم‌افزارهای GATE ۷،۲ و CASTOR بر روی فانتوم XCAT است که در این راستا روند بازسازی تصاویر بررسی شد. نتایج نشان داد که با افزایش تعداد تکرارها، مقادیر خطای MSLE و RMSE در هر دو الگوریتم کاهش می‌یابد و رفتار نویز و تباین تصویر در هر دو الگوریتم غیرخطی است. در مجموع، یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که الگوریتم OS-EM می‌تواند با دستیابی سریع‌تر به نتایج مشابه با الگوریتم ML-EM، فرآیند بازسازی تصاویر PET را تسریع بخشد. لذا، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی، کارایی این الگوریتم‌ها با استفاده از داده‌های بالینی و روش‌های نوین کاهش نویز، در شرایط واقعی‌تر مورد ارزیابی قرار گیرد.

کلمات کلیدی: فانتوم *XCAT* ، بازسازی تصویر، الگوریتم *OS-EM* و *ML-EM*، نرم افزار *GATE*

Evaluation of Iterative Reconstruction Algorithms for Lung Nodule Analysis Using Simulated Nodules in Beating Lungs

Sadremomtaz, Alireza[۱] and Dalili, Narjes[۱*]
[۱]University of Guilan, & Physics Department

Abstract:
Positron Emission Tomography (PET) is a functional imaging technique that uses radioactive materials to visualize and measure changes in metabolic processes and other physiological activities. The aim of this study was to compare the performance of ML-EM and OS-EM algorithms using GATE ۷،۲ and CASTOR software on the XCAT phantom, in which the image reconstruction process was investigated. The results showed that by increasing the number of iterations, the MSLE and RMSE error values decrease in both algorithms, and the behavior of noise and image contrast is nonlinear in both algorithms. Overall, the findings of this study indicate that the OS-EM algorithm can accelerate the PET image reconstruction process by achieving similar results to the ML-EM algorithm more quickly. Therefore, it is suggested that in future studies, the effectiveness of these algorithms should be evaluated in more realistic conditions using clinical data and novel noise reduction methods.

Key words: XCAT phantom, Image reconstruction, OS-EM and ML-EM algorithm, GATE software

۱- مقدمه:

تصویربرداری با گسیل پوزیترون[۱۸۴] یکی از پیشرفته‌ترین و پیچیده‌ترین فناوری‌های تصویربرداری پزشکی است که از دهه ۱۹۵۰ معرفی شده و تاکنون به سرعت در حال توسعه و تکامل بوده است. این فناوری با تزریق یک ماده شیمیایی نشاندار شده با رادیواکتیو (رادیودارو) به بدن بیمار، امکان بررسی فعالیت‌های متابولیکی و زیستی بافت‌های مختلف بدن را فراهم می‌کند. رادیوداروها شامل رادیونوکلوئیدهایی هستند که تابش‌کننده پوزیترون بوده و توسط یک حامل وارد بدن می‌شوند. پس از تجمع رادیو ایزوتوپ در ناحیه هدف، پوزیترون‌ها با الکترون‌ها ترکیب شده و پدیده نابودی رخ می‌دهد که در نتیجه آن، دو فوتون گاما با زاویه ۱۸۰ درجه تابش می‌شوند. این فوتون‌ها توسط آشکارسازها ثبت شده و اطلاعات لازم برای بازسازی تصویر به دست می‌آید[۲،۱].

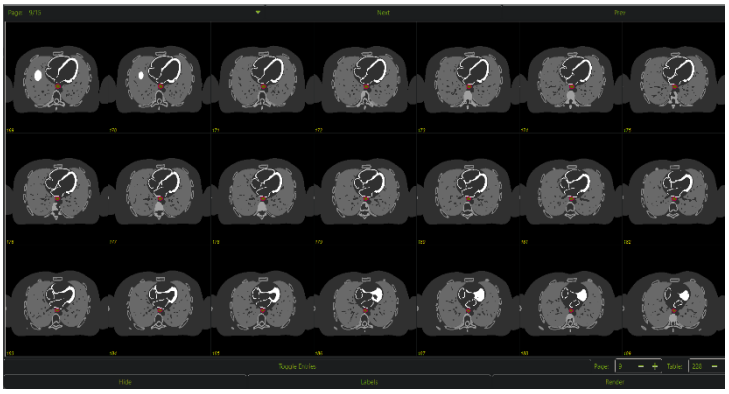
یکی از کاربردهای مهم PET در تشخیص سرطان ریه است که همچنان به عنوان یکی از خطرناک ترین انواع سرطان شناخته می‌شود و مسئول یک سوم مرگ ومیرهای ناشی از سرطان‌ها است [۳]. نودل‌های ریوی، به عنوان توده‌هایی که ممکن است خوش‌خیم یا بدخیم باشند، در تصاویر پزشکی ظاهر می‌شوند. هر چه نودل‌های ریوی دارای مرز منظم‌تری باشند، خوش‌خیم‌تر تلقی می‌شوند و برعکس، نودل‌هایی که دارای مرز نامنظم و مبهم هستند، احتمال بدخیمی بیشتری دارند. بر اساس اندازه نودل‌ها، می‌توان خوش‌خیمی و بدخیمی آنها را تخمین زد؛ به طوری که احتمال بدخیمی نودول‌های کوچک‌تر از ۴ میلی‌متر تقریباً صفر درصد، برای نودل‌های بین ۴ تا ۷ میلی‌متر یک درصد، برای نودل‌های بین ۸ تا ۲۰ میلی‌متر ۱۵ درصد و برای نودل‌های بزرگ‌تر از ۲۰ میلی‌متر به ۷۵ درصد می‌رسد.[٤]

با توجه به اهمیت تشخیص دقیق نودل‌های ریوی، بهینه‌سازی الگوریتم‌های بازسازی تصویر در اسکن PET می‌تواند نقش کلیدی در افزایش دقت تشخیص داشته باشد. این مقاله بر آن است تا با استفاده از نودل شبیه‌سازی‌شده در ریه متحرک، روش‌هایی برای بهبود الگوریتم‌های بازسازی تصویر ارائه دهد و گامی مؤثر در جهت ارتقای کیفیت تشخیص سرطان ریه بردارد.

۲- روش کار:

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های چشمگیری در توسعه فانتوم‌ها، از مدل‌های ساده بر پایه هندسه تا مدل‌های ترکیبی و دقیق‌تر، به وقوع پیوسته است. با پیچیده‌تر شدن فانتوم‌های رایانه‌ای، امکان نزدیکی بیشتر تصاویر تشخیصی شبیه‌سازی شده به تصاویر واقعی بیماران فراهم می‌شود .داده‌های آناتومیک فانتوم NCAT با توان تفکیک بسیار بالاتری نسبت به داده‌های CT جمع‌آوری شده و پس از تقطیع ساختارها، به سطوح سه‌بعدی NURBS تبدیل گردیدند. نتیجهی این فرآیند، تولید فانتوم چهار بعدی XCAT[۱۸۵] بود. مدل‌های قلبی و تنفسی این فانتوم نیز بر اساس داده‌های CT به‌روز شده‌اند. فانتوم XCAT چهار بعدی، به‌خوبی برای روش‌های تصویربرداری پزشکی هسته‌ای با توان تفکیک بالا مناسب است و می‌تواند داده‌های واقعی تصویربرداری را به‌طور مؤثری شبیه‌سازی کند[۶،۵]. این فانتومها با جزئیات بالا، اندام های بدن را مدل‌سازی می‌کند که نمایی از برشهای محور عرضی فانتوم XCAT نشان داده شده است.

[۱۸٤] Positron Emission Tomography
[۱۸۵] eXtended CArdiac-Torso



شکل (۱) نمایی از برشهای محور عرضی فانتوم XCAT

درابتدا فانتوم XCAT تنظیم شد، ریه و قلب متحرک درنظر گرفته شد و فایل‌های ورودی اولیه با پسوند .par در محیط cmd اجرا شده و فایل‌های باینری خروجی برای فانتوم تولید شدند بار دیگر فانتوم XCAT برای ایجاد تومور تنظیم شد و فایل های خروجی تولید شدند، پس از تولید این فایل‌ها، تغییر فرمت از باینری به دایکام صورت گرفت. سپس برخی از اندام ها از تصویر اصلی سگمنت شدند وبا بهره‌گیری از نرم‌افزار متلب، فانتوم به همراه نودل ریه ایجاد شد که که شکل ۲ نودل ریه را با علامت فلش در فانتوم XCAT در سه نمای عرضی[۱۸۶]، تاجی[۱۸۷] وسهمی[۱۸۸] نشان می‌دهد.

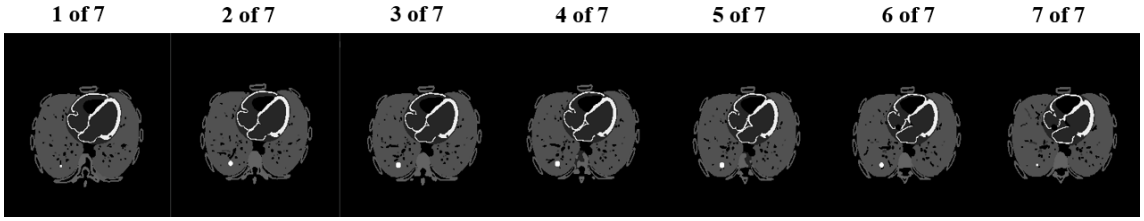


شکل (۲)

تومور ایجاد شده در فانتوم XCAT در سه نمای عرضی، تاجی و سهمی

در نهایت مطابق شکل ۳، ۷ برش[۱۸۹] محور عرضی شامل ریه به همراه نودل، قلب، استخوان های ستون فقرات و دنده ها از فانتوم جدا شدند و مورد بررسی قرار گرفتند.

Transverse[۱۸۶]
coronal[۱۸۷]
Sagittal[۱۸۸]
slice[۱۸۹]



شکل (۳) نمایی ازبرشهای حاوی تومور در فانتوم مورد بررسی

برای شبیه‌سازی فرآیند تصویربرداری ریه، از شبیه‌ساز مونت کارلوی GATE نسخه ۷/۲ استفاده شده است. در این شبیه‌سازی، سیستم تصویربرداری PET بالینی SIEMENS PETHR+ طراحی شده که دارای ویژگی‌های خاصی است. این سیستم شامل ۳۲ بلوک آشکارساز می‌باشد که هر بلوک از ۵۷۶ کریستال سوسوزن از جنس BGO تشکیل شده است. مجموع تعداد عناصر به ۱۸۴۳۲ می‌رسد که نشان‌دهنده دقت بالای سیستم در شناسایی تابش‌ها است. ابعاد هر کریستال به گونه‌ای طراحی شده که مساحت سطحی معادل ۴/۰۵ × ۴/۳۹ میلی‌متر مربع و ضخامت ۲۰ میلی‌متر دارد. شبیه‌سازی با پنجره همزمانی ۱۰ نانوثانیه و پنجره انرژی بین ۲۵۰ تا ۷۵۰ کیلو الکترون‌ولت انجام می‌شود. همچنین، حفاظ مورد استفاده در این پویشگر از جنس تنگستن انتخاب شده تا فعالیت‌های خارج از میدان دید پویشگر به حداقل برسد. میدان دید محوری برابر با ۱۵۵ میلی‌متر تنظیم شده است و مدت زمان اجرای شبیه‌سازی نیز ۱۲۰ ثانیه (به ازای هر ثانیه یک برش از تصویر) تعیین گردیده تا داده‌های کافی برای تحلیل فراهم شود. سپس با استفاده از نرم‌افزار CASTOR که قابلیت پردازش مستقیم داده‌های GATE را دارد، بازسازی به روش تکرار انجام شد. در نهایت تغییر فرمت از اینترفایل به دایکام صورت گرفت و تصاویر با ابعاد ۲۵۶ در ۲۵۶ در ۷ ذخیره شدند تا ارزیابی تصاویر انجام شود.

۲-۱- ارزیابی تصاویر

برای مقایسهی شباهت دو تصویر با یکدیگر معیارهای خطای جذر میانگین مربعات[۱۹۰](RMSE) و خطای میانگین لگاریتم مربعات[۱۹۱](MSLE) مطابق معادلهی (۱) و (۲) محاسبه شد.

$$(1)\quad RMSE=\sqrt{\frac{1}{n\,m}\Sigma_{i=.}^{m-1}\Sigma_{j=.}^{n-1}[I(i,j)-K(i,j)]^2}$$

$$(2)\quad MSLE=\frac{1}{n\,m}(I(i,j)+1)\ \ -log\ log\ (K(i,j)+1))^2$$

که در آن $I(i,j)$ و $K(i,j)$به ترتیب مقدار پیکسل های تصویر اصلی و تصویر بازسازی شده وn و m تعداد پیکسل های هر ردیف و ستون است. همچنین برای ارزیابی کیفیت تصویر بازسازی شده، دو عامل تباین[۱۹۲] و توان نوفه[۱۹۳] مورد بررسی قرار گرفت که کنتراست تصویر از رابطه ی زیر محاسبه می شود:

$$(3)C=\frac{N_{CS}-N_{BG}}{N_{CS}}$$

دررابطهی (۳)، N_{CS} برابر با میانگین شمارش در هر پیکسل در ناحیه مورد نظر و N_{BG} برابر با میانگین شمارش در ناحیهی زمینه است.

[۱۹۰] Root Mean Square Error
[۱۹۱] Error Squared Logarithmic Mean
[۱۹۲،۳] contrast
[۱۹۳] noise

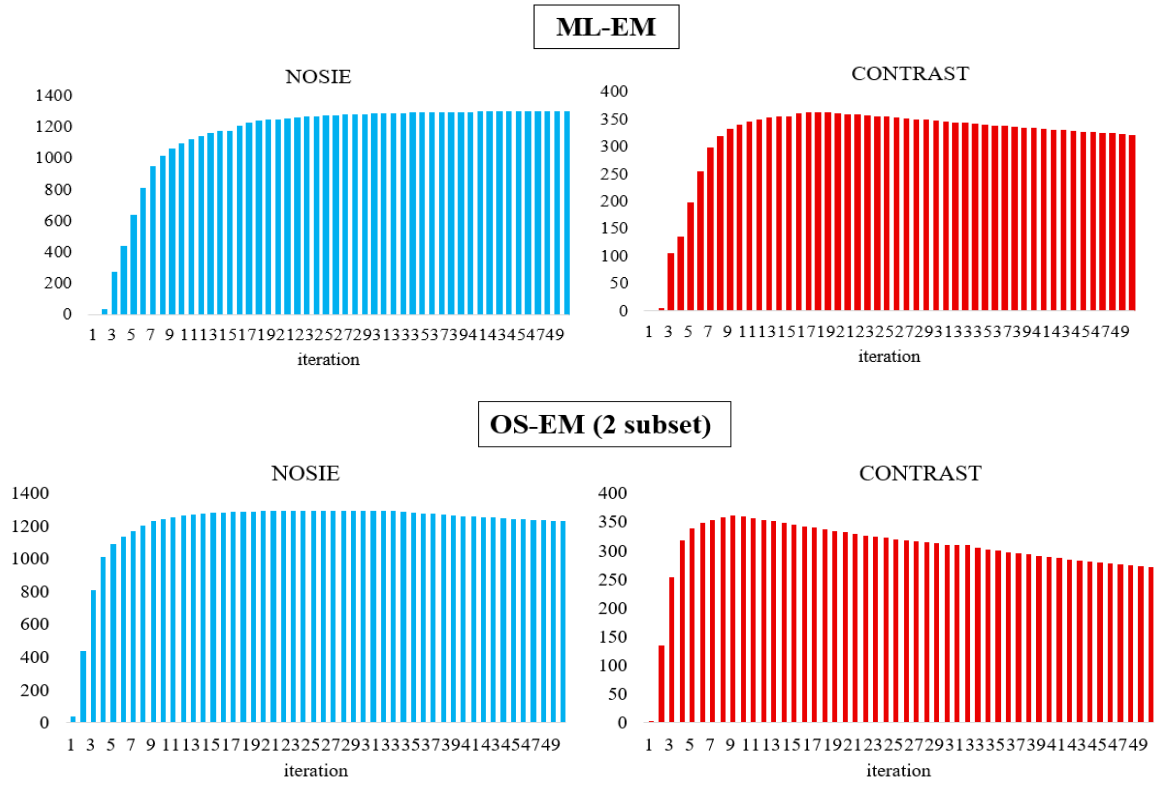
و توان نوفه معمولاً با استفاده از انحراف معیار محاسبه می‌شود. اگر ما انحراف معیار ناحیه پس‌زمینه را به عنوان نماینده‌ای از توان نوفه در نظر بگیریم، می‌توانیم رابطه زیر را برای نوفه بنویسیم:

$$N2\sigma = N\,P \quad (٤)$$

که در آن، σ N انحراف معیار مقادیر پیکسل‌های ناحیه پس‌زمینه است.

۳- نتایج:

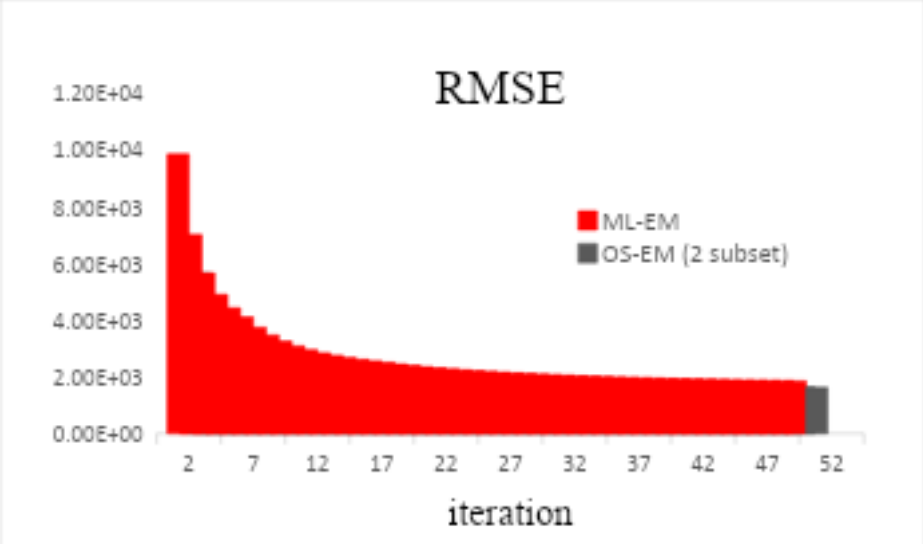
در این پژوهش، ابتدا کیفیت تصویر از طریق تحلیل عددی و محاسباتی مورد بررسی قرار گرفت و مقادیر نوفه و تباین تصاویر بازسازی شده محاسبه شد. در ادامه، معیارهایی مانند RMSE و MSLE برای مقایسهی تصاویر بازسازی‌شده با تصویر مرجع ارزیابی شدند. شکل۴ رفتار نوفه و تباین را در دو الگوریتم حداکثر احتمال انتظار حداکثری ML-EM[۱۹۴] و حداکثر احتمال زیر مجموعه های مرتب شده OS-EM[۱۹۵] برحسب تعداد تکرار، نشان می‌دهد. در الگوریتم ML-EM، نوفه با هر تکرار افزایش یافته و در تکرار پنجاهم به حداکثر مقدار خود یعنی ۱۳۰۰ می‌رسد. از سوی دیگر، تباین در تکرار هجدهم به بیشینه مقدارخود ۳۶۲ دست یافته و سپس روند کاهشی پیدا می‌کند. برای الگوریتم OS-EM با دو زیرمجموعه، نوفه و تباین به ترتیب در تکرارهای سی‌وچهارم و نهم به بیشینه مقادیر ۱۲۹۰ و ۳۶۰ می‌رسند و پس از آن کاهش می‌یابند. این روند نشان می‌دهد که اگرچه الگوریتم در مراحل اولیه باعث بهبود تخمین می‌شود، اما ممکن است نوفه را نیز تقویت کند. با ادامه تکرارها، نوفه به یک حالت پایدار رسیده و سپس کاهش پیدا می‌کند.



شکل (۴) تغییرات نوفه و تباین تصاویر بازسازی شده به روش‌های ML-EM و OS-EM با ۲زیرمجموعه برای تکرار ۱ تا ۵۰

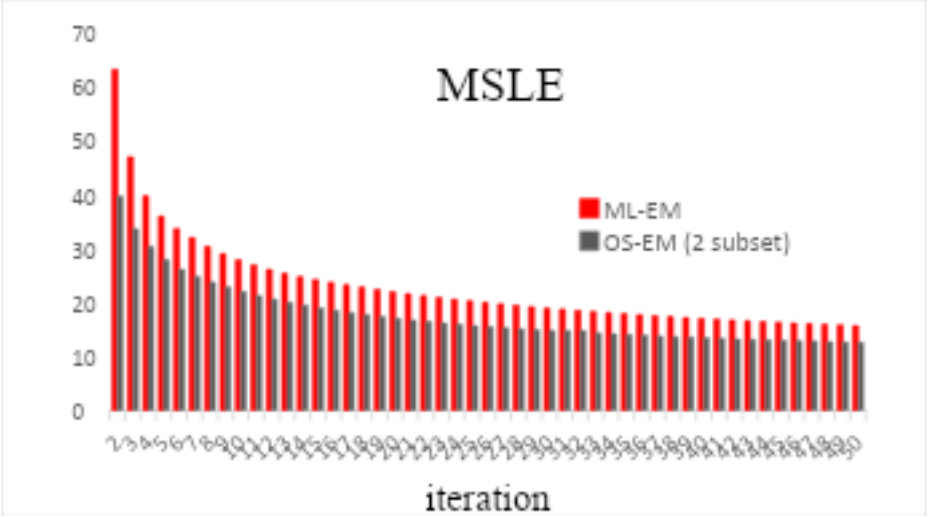
[۱۹۴] Maximum Likelihood Expectation Maximization
[۱۹۵] Ordered Subsets Expectation Maximization

در روش ML-EM، با افزایش تعداد تکرارها، مقادیر RMSE به‌طور مداوم کاهش پیدا می‌کنند. این مقادیر از حداکثرهای خود (۳۲۸۰۰ و ۹۸۳۰) در تکرارهای اول و دوم به حداقل ۱۸۴۳ در تکرار پنجاهم می‌رسند. به‌طور مشابه، در الگوریتم OS-EM با دو زیرمجموعه، مقادیر RMSE نیز با افزایش تعداد تکرارها به‌طور مستمر کاهش یافته و از حداکثرهای خود (۹۸۳۷ و ۵۶۴۱) در تکرارهای اول و دوم به کمترین مقدار ۱۶۱۷ در تکرار پنجاهم می‌رسند. همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود، کاهش مقادیر RMSE در تکرارهای ۲ تا ۵۰، در مراحل اولیه چشمگیرتر است. اما پس از تعدادی تکرار، از سرعت کاهشی RMSE کاسته شده و به تدریج به حالت پایداری نزدیک می‌شود.



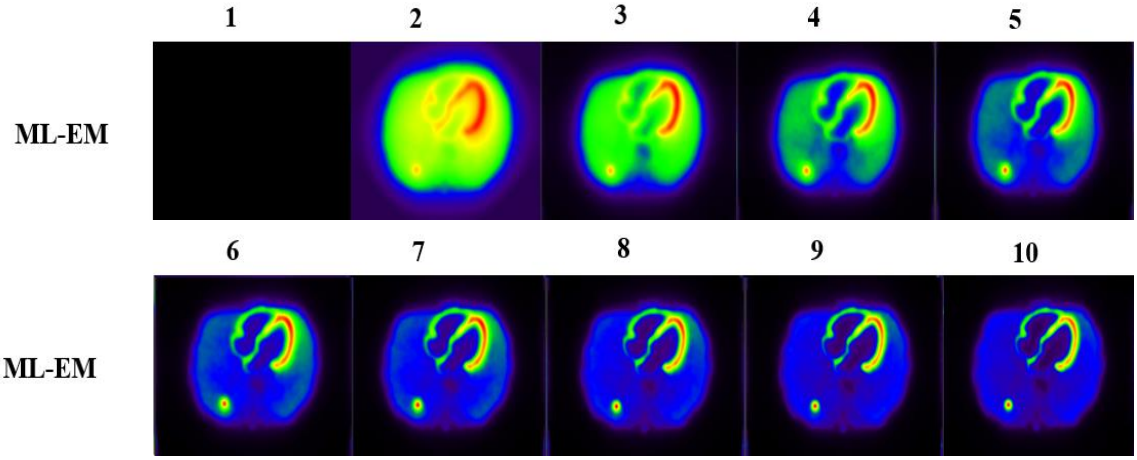
شکل (۵) تغییرات RMSE تصاویر بازسازی شده به روش‌های ML-EM و OS-EM با ۲زیرمجموعه نسبت به تصویر مرجع برای تکرار ۲ تا۵۰

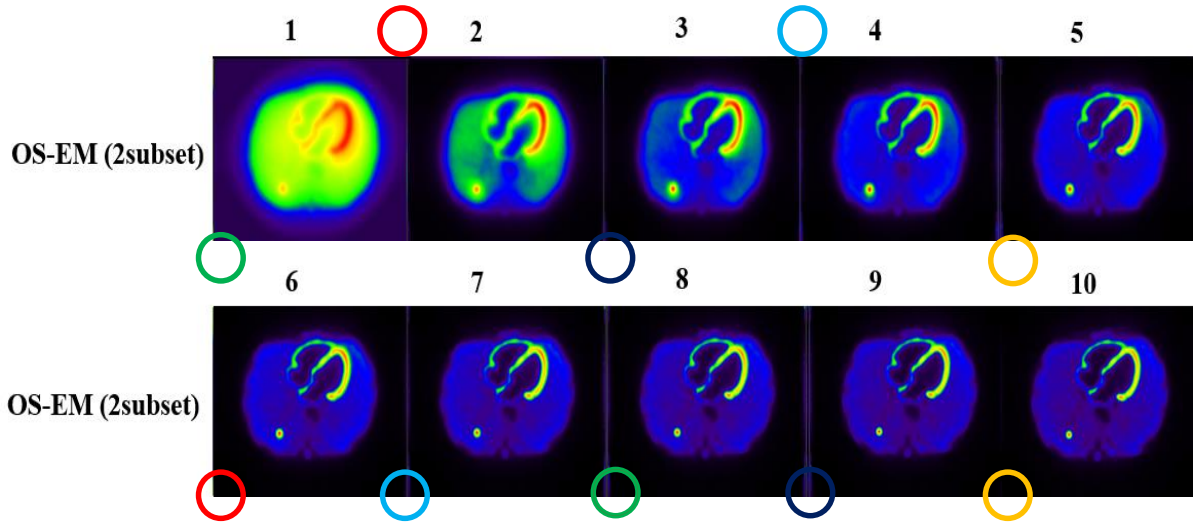
درروش ML-EM، با افزایش تعداد تکرارها، مقادیر MSLE به‌طور پیوسته کاهش می‌یابند. این مقادیر از اوج خود در تکرارهای اول و دوم (به ترتیب ۹۶/۹۲ و ۶۳/۳۹) به کمترین مقدار خود (۱۵/۷۱) در تکرار پنجاهم می‌رسند. به همین ترتیب، در الگوریتم OS-EM با دو زیرمجموعه، مقادیر MSLE نیز با افزایش تعداد تکرارها به‌طور مداوم کاهش یافته و از حداکثر مقدار خود در تکرارهای اول و دوم (به ترتیب ۶۳/۴۰ و ۳۹/۸۲) به حداقل مقدار خود (۱۲/۵۷) در تکرار پنجاهم می‌رسند. روند کاهشی این الگوریتم‌ها در تکرارهای ۲ تا ۵۰ در شکل (۶) قابل مشاهده است.



شکل (۶) تغییرات MSLE تصاویر بازسازی شده به روش‌های ML-EM و OS-EM با ۲زیرمجموعه نسبت به تصویر مرجع برای تکرار ۲ تا ۵۰

بر اساس شکل ۷، الگوریتم ML-EM در اولین تکرار، تخمینی اولیه از تصویر ارائه می‌دهد که غالباً به صورت یک تصویر سیاه و بدون جزئیات مشخص ظاهر می‌شود. با ادامه یافتن تکرارها، الگوریتم به تدریج خطاها را شناسایی و اصلاح می‌کند و در نتیجه، کیفیت و وضوح تصویر به مرور بهبود می‌یابد. الگوریتم OS-EM با دو زیرمجموعه، در مقایسه با الگوریتم ML-EM ، نتایج مشابهی را در تعداد تکرارهای کمتری ارائه می‌دهد. تصاویر بازسازی شده با روش ML-EM در تکرارهای ۲، ۴، ۶، ۸ و ۱۰ به طور دقیق با تصاویر حاصل از روش OS-EM با دو زیرمجموعه در تکرارهای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ همخوانی دارند. این نشان می‌دهد که الگوریتم OS-EM با دو زیرمجموعه می‌تواند به طور مؤثرتری به نتایج مطلوب دست یابد و زمان محاسبات را به نصف کاهش دهد.





شکل (۷) تصاویر بازسازی شده (برش ۱ از ۷) به روش ML-EM و OS-EMبا ۲زیرمجموعه برای تکرار ۱ تا۱۰

۴- بحث و نتیجه گیری:

پت اسکن یک تکنیک تصویربرداری عملکردی در پزشکی هسته‌ای است که از مواد رادیواکتیو به نام رادیو ردیاب برای تجسم و اندازه‌گیری تغییرات در فرآیندهای متابولیک و سایر فعالیت‌های فیزیولوژیکی استفاده می‌کند. با این حال، به دلیل پیچیدگی و هزینه بالا، کاربرد چندانی در تشخیص اولیه ندارد. اما در بسیاری از سرطان‌ها بدخیمی‌ها پس از تشخیص تومور با روش‌های معمولی و ارزان‌تر، می‌تواند کمک زیادی به ارزیابی میزان گسترش و وسعت ضایعه، برنامه‌ریزی بهتر برای درمان و پیگیری بیماری و ارزیابی گسترش مجدد بیماری پس از درمان اولیه نماید. در این مقاله، به بررسی و مقایسه دو الگوریتم بازسازی تصویر، یعنی OS-EM و ML-EM، در PET اسکن پرداخته شد. نتایج نشان داد که الگوریتم OS-EM با استفاده از زیرمجموعه‌ها، در مقایسه با الگوریتم ML-EM، توانسته است نتایج مشابهی را در تعداد تکرارهای کمتری ارائه دهد. این ویژگی باعث کاهش زمان محاسبات و افزایش کارایی فرآیند بازسازی تصویر می‌شود. این پدیده به این دلیل است که در الگوریتم OS-EM، با ایجاد زیرمجموعه‌ها، تصاویر در گروه‌های مختلف قرار می‌گیرند و در هر تکرار از بازسازی تصویر، فرآیند به‌روز رسانی داده‌ها بر اساس یکی از این گروه‌ها انجام می‌شود. بنابراین، در هر مرحله از تکرار، گروه خاصی از تصاویر در محاسبات دخیل می‌شوند که این امر باعث تسریع در فرآیند بازسازی تصویر و کاهش نیاز به داده‌های بیشتر می‌گردد. در الگوریتم OS-EM، اگرچه در تکرارهای کم به نتایج مطلوبی دست می‌یابیم، اما باید توجه داشت که به دلیل وجود زیر مجموعه، در هر تکرار تعدادی از تصاویر نادیده گرفته می شوند. در مقابل، در الگوریتم ML-EM، داده‌ها از دست نمی‌روند، اما این روش نیاز به تعداد زیادی تکرار دارد که می‌تواند منجر به افزایش زمان اجرای برنامه شود و این مورد می‌تواند به عنوان یکی از معایب روش ML-EM مطرح گردد. لذا، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی، کارایی این الگوریتم‌ها با استفاده از داده‌های بالینی و روش‌های نوین کاهش نویز، در شرایط واقعی‌تر مورد ارزیابی قرار گیرد.

۵- مراجع:

[۱] Phelps, M. E., & Lewis, J. S. (۲۰۱۹). A Conversation Between Michael Phelps and Jason Lewis. *Journal of Nuclear Medicine*, *60*(٤), ٤٣٩-٤٤٢. doi: ١٠,٢٩٦٧/jnumed.١١٩,٢٢٨٢٩٦٥٨.

[۲] حاجیان نژاد، محمدرضا. (۱۴۰۱). تصویربرداری به روش برش نگاری با گسیل پوزیترون (پت اسکن) و کاربرد های آن در پزشکی، کنفرانس بین المللی پیشرفت های اخیر در مهندسی، نوآوری و تکنولوژی.

[۳] Tümkaya, E, & Büyükdereli, G. (۲۰۱۳). The Role of F-۱۸-FDG PET and PET/CT in Lung Cancer. *Archives Medical Review Journal*, *22*, ٤٧٠-٤٨٥

[٤] Mazarzadeh SS, Masoumi H, Rafiee A. (۲۰۲۰) A New Computer-Aided Detection System for Pulmonary Nodule in CT Scan Images of Cancerous Patients. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.۲۸(٤):۲٦۰٦.

[٥] Segars, W., *et al*. (۲۰۰۳). Extension of the ٤D NCAT phantom to dynamic X-ray CT simulation. *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, *3*, ۱۷۲٤-۱۷۲۷. https://doi.org/۱۰,۱۱۰۹/NSSMIC.۲۰۰۳,۱۳٥۲٥۷۷

[٦] Segars, W. P., *et al*. (۲۰۱۷). Application of the ٤D XCAT Phantoms in Biomedical Imaging and Beyond. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *37*(۳), ٦۸۰-٦۹۲. https://doi.org/۱۰,۱۱۰۹/TMI.۲۰۱۷,۲۷۳۸٤٤۸

بررسی عملکرد آلیاژهای ذوب‌پذیر به عنوان مواد باریکه‌ساز در سامانه‌های تصویربرداری SPECT (کد مقاله : ۱۳۶۲)

ساعد، مریم*[۱]، ماهانی،حجت اله[۲]

۱. دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

۲. پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

انتخاب یک باریکه‌ساز مناسب در بهبود عملکرد سامانه‌های تصویربرداری مقطع‌نگاری کامپیوتری با انتشار تک‌فوتون(اسپکت) موثر می‌باشد. این مطالعه به بررسی فلزات ذوب‌پذیر مانند رز[۱۹۶] و وود[۱۹۷] به‌عنوان مواد باریکه‌ساز و تأثیر آن‌ها بر عملکرد سامانه اسپکت پرداخته است. با شبیه‌سازی *GATE* نسخه ۸/۲ یک اسپکت مجهز به باریکه‌ساز لافت‌هول طراحی شد. تفکیک مکانی، حساسیت، نفوذ و پراکندگی در باریکه‌ساز با مواد مختلف برای سه رادیوایزوتوپ ^{123}I، ^{99m}Tc و ^{201}Tl ارزیابی شد. نتایج نشان داد که حساسیت در فلز رز ۲۳٪ نسبت به فلز طلا بیشتر است. همچنین، با افزایش ضخامت باریکه‌ساز، تفکیک مکانی در فلزهای ذوب‌پذیر بهبود می‌یابد. فلزات ذوب‌پذیر پراکندگی و نفوذ بالاتری داشتند که با تنظیمات طراحی قابل‌کنترل است.این فلزات با هزینه و وزن پایین‌تر گزینه‌ای مناسب برای باریکه‌ساز هستند.

کلمات کلیدی: باریکه‌ساز، مواد ذوب پذیر، حساسیت، توان تفکیک مکانی.

Investigating the performance of fusible alloys as collimator materials in SPECT imaging scanners.

Saed, Maryam[۱*]; Mahani, Hojjat[۲].

۱. Physics Department, Faculty of Sciences, University of Guilan.

۲. Radiation Applications Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute.

Abstract:

The selection of the collimator is an effective strategy to improve the performance of SPECT scanners. This study investigated fusible metals such as Rose's metal and Wood's metal as collimator materials and their effect on the performance of SPECT scanners. A SPECT scanner equipped with a lofthole collimator was designed using GATE version ۸،۲ simulation. The resolution, sensitivity, edge penetration, and scattering in the collimator with different materials were evaluated for three radioisotopes: ^{123}I, ^{99m}Tc, and ^{201}Tl. The results showed that the sensitivity of Rose's metal is ۲۳٪ higher than that of gold metal. Additionally, as the thickness of the collimator increases, the resolution of Rose's metal becomes comparable to that of gold metal. Fusible metals have higher scattering and penetration, which design settings can control. Fusible metals make an excellent choice for collimators because of their lower cost and weight.

Keywords: Collimator, Fusible metal, Sensitivity, Resolution.

---

[۱۹۶] Rose’s metal

[۱۹۷] Wood’s metal

۱- مقدمه:

روش‌های تصویربرداری پزشکی مانند مقطع‌نگاری کامپیوتری با انتشار تک فوتون[۱۹۸] (اسپکت) و مقطع‌نگاری کامپیوتری[۱۹۹] (سی‌تی) نقش مهمی در تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها دارند. کیفیت تصاویر در این سامانه‌ها به شدت تحت‌تاثیر طراحی و خواص مواد باریکه‌سازهای مورد استفاده است. باریکه‌سازها برای کنترل جهت و گسترش پرتوها تشعشع ضروری هستند. باریکه‌سازها کنتراست و وضوح تصویر را با فیلتر کردن فوتون‌های پراکنده افزایش می‌دهند و فقط به پرتوهایی که در جهت خاصی حرکت می‌کنند اجازه می‌دهند به آشکارساز برسند. اثربخشی یک باریکه‌ساز به ترکیب مواد، چگالی، ضخامت و پیکربندی هندسی آن بستگی دارد [۱].

باریکه‌سازها معمولاً از مواد با چگالی و Z بالا مانند سرب یا تنگستن ساخته می‌شوند، طلا نیز گاهی اوقات برای کاهش نشت تشعشع در سامانه‌های اسپکت مجهز به باریکه‌سازهای پین‌هول[۲۰۰]استفاده می‌شود [۲]. با وجود ویژگی‌های برتر سرب، تنگستن و طلا، مانند چگالی، عدد اتمی و ضریب تضعیف، این مواد دارای معایب متعددی هستند که بررسی مواد جایگزین را توجیه می‌کند. طلا گران است و بدون استفاده از تجهیزات پیشرفته نمی‌توان به سادگی ذوب و شکل داد. تنگستن خالص به دلیل نقطه ذوب بالای آن به سختی ریخته‌گری می‌شود. سرب در دماهای پایین‌تر ذوب می‌شود و می‌توان ریخته‌گری کرد، اما در حین ماشین‌کاری[۲۰۱] تغییر شکل می‌دهد. بنابراین، توسعه و ارزیابی مواد جایگزین سبک وزن برای باریکه‌سازها برای بهبود عملکرد سامانه‌های تصویربرداری از قبیل اسپکت بسیار مهم است.

آلیاژ قابل‌ذوب[۲۰۲] یک آلیاژ فلزی است که به راحتی در دماهای نسبتاً پایین ذوب می‌شود. فلز رز و فلز وود به عنوان آلیاژهای قابل‌ذوب شناخته می‌شوند[۳]. فلز رز آلیاژی متشکل از ۵۰ درصد بیسموت (Bi)، ۲۸ درصد سرب (Pb) و ۲۲ درصد قلع (Sn) با نقطه ذوب بین ۹۵ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد است. فلز وود شامل ۵۰ درصد Bi، ۲۶/۷ درصد Pb، ۱۳/۳ درصد Sn و ۱۰ درصد کادمیوم (Cd) بر حسب جرم است که نقطه ذوب آن تقریباً ۷۰ درجه سانتیگراد می‌باشد. در جدول ۱ مشخصات این مواد لیست شده است و آن‌ها را با مواد استاندارد مقایسه می‌کند. نقطه ذوب پایین در این دو فلز، باعث ریخته‌گری با تجهیزات کم و کاهش هزینه می‌شود، همچنین اجازه می‌دهد روزنه‌های باریکه‌ساز به اشکال مختلف ریخته‌گری شوند. پترسون[۲۰۳] و همکاران [۴]، در سال ۲۰۱۰، روشی را برای تولید محلول‌های انعطاف‌پذیر با استفاده از آلیاژهای ذوب‌پذیر ارائه کردند که قابل استفاده برای محافظ آشکارساز و روزنه‌های پین‌هول بود.

جدول ۱: مشخصات فلزهای رز و وود و مقایسه آن‌ها با فلزات رایجِ مورد استفاده در باریکه‌سازها.

آلیاژها	ضریب تضعیف (μ (cm^{-1}))			نقطه ذوب (°C)	عدد اتمی (Z)	چگالی ($\rho\left(\frac{g}{cm^3}\right)$)
	Tl-201	Tc-99m	I-123			
تنگستن	۱۹۸/۹۸	۳۴/۳۷	۲۴/۸۳	۳۴۱۰	۷۴	۱۹/۳
طلا	۴۹/۹۸	۴۰/۴۵	۲۹/۳۳	۱۰۶۴	۷۹	۱۹/۳
سرب	۳۲/۸۱	۲۵/۷۷	۱۸/۷۲	۳۲۷	۸۲	۱۱/۳۵

[۱۹۸] Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)
[۱۹۹] Computed Tomography (CT)
[۲۰۰] Pinhole
[۲۰۱] Machining
[۲۰۲] Fusible metal
[۲۰۳] Peterson

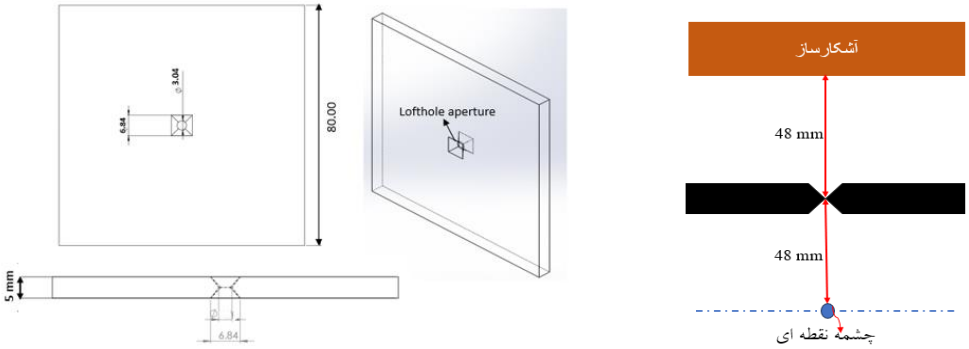
فلز رز	۳۱/۵	۱۹/۲۷	۱۴/۰۱	۹۵-۱۰۰	۷۵	۹/۸۵
فلز وود	۳۰/۸	۱۸/۷۲	۱۳/۶۱	۷۰	۷۴	۹/۷

هدف ما بررسی اثر مواد قابل‌ذوب، فلز رز و فلز وود، به عنوان مواد باریکه‌ساز در یک سامانه پرتو گاما است. این مطالعه به بررسی عملکرد یک سامانه اسپکت بالینی مجهز به یک باریکه‌ساز لافت‌هول[۲۰۴] ، که نوع جدیدی از باریکه‌ساز پین‌هول می‌باشد [5-7]، می‌پردازد که مواد قابل‌ذوب را با مواد سنتی مورد استفاده در باریکه‌ساز مقایسه می‌کند. ارزیابی‌ها بر روی سه رادیوایزوتوپ متمرکز است: ^{99m}Tc (پیک انرژی گاما ۱۵۹ keV) ،^{123}I (۱۴۰ keV) و ^{201}Tl (۷۱ keV) که به صورت چشمه نقطه‌ای در هوا در شبیه‌سازی GATE در نظر گرفته شده است.

۲- روش کار

۲-۱ مدل‌سازی هندسه سامانه اسپکت

مطالعه انجام شده مبتنی بر یک سامانه اسپکت بالینی مخصوص پستان، مجهز به باریکه‌ساز لافت‌هول می‌باشد [۶]. در این تحقیق، سامانه اسپکت دارای یک آشکارساز NaI (Tl)یکپارچه با مساحت آشکارسازی موثر mm^2 ۸۰×۸۰ و ضخامت ۱۰ میلی‌متر است. روزنه‌های لافت‌هول با زاویه پذیرش 75° و قطر۳/۰۴ میلی‌متر در مرکز صفحه باریکه‌ساز تنگستن با ضخامت ۵ میلی‌متر قرار گرفته است. فاصله چشمه نقطه‌ای تا روزنه و روزنه تا آشکارساز ۴۸ میلی‌متر است و میدان دید[۲۰۵](FOV)) سامانه mm^2 ۷۲×۷۲ است[۶-۸]. شکل ۱ طرح‌واره‌ی سامانه اسپکت و هندسه باریکه‌ساز لافت‌هول را نشان می‌دهد.



شکل ۱: طرح‌واره‌ای از سامانه اسپکت (راست)، هندسه باریکه‌ساز لافت‌هول (چپ).

۲-۲ شبیه‌ساز مونت‌کارلو GATE

بسته شبیه‌ساز GATEبر پایه زبان برنامه‌نویسی C++نوشته شده است]۹[. به‌دلیل قابلیت‌هایی مانند قابلیت مدلسازی فرآیندهای وابسته به زمان مانند حرکت هندسه و یا واپاشی چشمه، این شبیه‌ساز تبدیل به یکی از محبوب‌ترین ابزارها در شبیه‌سازی دستگاه‌های تصویربرداری، در مقایسه با سایر کدهای اختصاصی شده است. در این کار ازGATE نسخه ۸/۲ در محیط لینوکس با رم[۲۰۶] ۱۵/۲ گیگابایت و پردازنده[۲۰۷] ADM A12-9800 Radeon R7، شبیه‌سازی سامانه اسپکت استفاده شده است. در تمام شبیه‌سازی‌ها فرآیندهای فیزیکی شامل پراکندگی کامپتون، فوتوالکتریک، پراکندگی رایلی برای فوتون‌های گاما در نظر گرفته شده است. پنجره انرژی ۲۰ درصد بر روی همه رادیوایزوتوپ‌ها اعمال شده است[ ].۶-۸

فلزات طلا، وود و رز به پایگاه داده مواد GATE اضافه شده است. چشمه نقطه‌ای با اکتیویته ۵ مگابکرل، برای هر سه رادیوایزوتوپ، در مرکز FOV قرار گرفته است. همچنین، در همه شبیه‌سازی‌ها سامانه بدون حرکت، و اکتساب داده‌ها در مدت

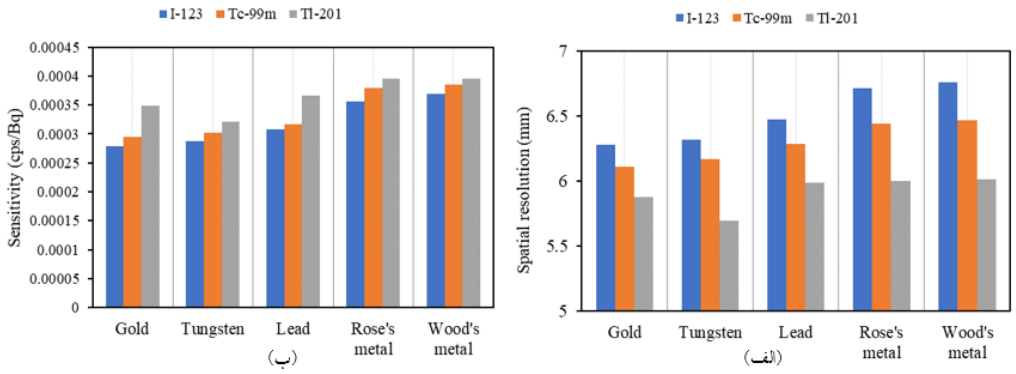
---

[۲۰۴] Lofthole
[۲۰۵] Field of view (FOV)
[۲۰۶] Memory
[۲۰۷] Cpu

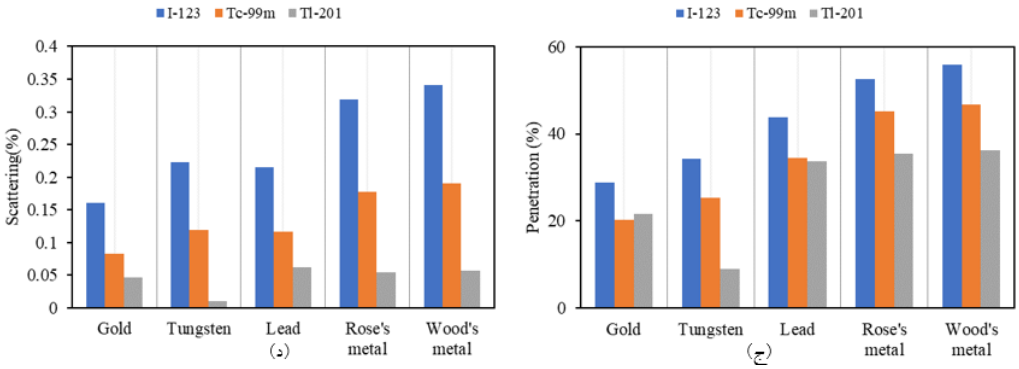
زمان ۵ دقیقه انجام شده است. چندین مجموعه شبیه‌سازی برای ارزیابی اثر مواد باریکه‌ساز بر معیارهای عملکرد از قبیل: حساسیت، توان تفکیک مکانی، پراکندگی و نفوذ باریکه‌ساز انجام شد. برای محاسبه حساسیت سامانه، نسبت فوتون های آشکارشده شده (مجموع فوتون‌های مستقیم، نفوذیافته و پراکنده) به فوتون های گسیل شده در نظر گرفته شد. فوتون‌های مستقیم به عنوان رویدادهای پراکنده نشده‌ای تعریف می‌شوند که به آشکارساز می‌رسند و در پنجره انرژی شمارش می‌شوند. فوتون‌های نفوذیافته، بدون هیچ‌گونه تعاملی با مواد تضعیف کننده از لبه‌های لافت‌هول عبور می‌کنند و در پنجره انرژی شناسایی می‌شوند. فوتون‌های پراکنده آن‌هایی هستند که در معرض یک یا چند پراکندگی کامپتون یا رایلی با ماده قرار می‌گیرند. برای استخراج فوتون‌های نفوذ شده از GATE و محاسبه نفوذ لبه، دوسری شبیه‌سازی انجام شد. در سری اول، هر دو فوتون‌های مستقیم و نفوذیافته به عنوان شمارش اولیه ثبت شد. در طول شبیه‌سازی دوم، تنها فوتون‌هایی که به مواد باریکه‌ساز نفوذ می‌کردند، ثبت شدند که با پر کردن حفره‌ها با یک ماده مجازی با Z بسیار بالا و چگالی بالا به دست آمد [۸]. کسر پراکندگی نیز به صورت نسبت فوتون‌های پراکنده شده به فوتون‌های آشکارشده تعریف می‌شود. ما همچنین تأثیر افزایش ضخامت باریکه‌ساز بر حساسیت و توان تفکیک مکانی را بررسی کردیم. در کارهای قبلی[۶-۸] سامانه اسپکت شبیه‌سازی شده در این مطالعه با محاسبات ریاضی استخراج شده از مرجع [10] اعتبارسنجی شده است. همچنین عدم قطعیت آماری در شبیه‌سازی‌ها کمتر از ۱ درصد بود.

۳-نتایج

شکل ۲ عملکرد سامانه را با مواد ذوب‌پذیر (فلز وود و فلز رز) در مقایسه با مواد استاندارد باریکه‌ساز (طلا، تنگستن و سرب) برای سه رادیوایزوتوپ (^{201}Tl، ^{99m}Tc، ^{123}I) نشان می‌دهد که ضخامت لافت‌هول ۵ میلی‌متر بود. شکل ۲(الف وب)، حساسیت و توان تفکیک مکانی تصاویرمسطح را نشان می دهد که حساسیت به عنوان نسبت فوتون‌های آشکارشده به $۵/۱\times۱۰^{۹}$ فوتون گسیل شده تعریف شده است. توان تفکیک مکانی به‌صورت پهنای نیم بیشینه (FWHM) از تصاویر پروجکشن[۲۰۸] چشمه نقطه‌ای اندازه گیری شده است. تصاویر پروجکشن به صورت فایل ascci در محیط متلب بازخوانی ودر ماتریس ۸۰×۸۰ ذخیره شده است. شکل۲ (ج و د) پراکندگی و نفوذ را به صورت درصدی از فوتون‌های آشکارشده نشان می‌دهد.



[۲۰۸] Projection



شکل ۲ : مقایسه عملکرد سامانه در مواد مختلف باریکه‌ساز برای رادیوایزوتوپ‌های I^{123} (انرژی بالا)، Tc^{99m}(انرژی متوسط)، و Tl^{201} (انرژی پایین). (الف و ب) حساسیت و تفکیک مکانی، (ج ود) نفوذ و پراکندگی است.

برای یک مقایسه جامع‌تر، ضخامت باریکه‌ساز با فلز رز را به ۱۱ میلی‌متر افزایش داده و سپس حساسیت و توان تفکیک مکانی را با باریکه‌ساز طلا با ضخامتی استاندارد (۵میلیمتر) مقایسه کرده ایم. نتایج این مقایسه در جدول ۲ ارایه شده است.

جدول ۲: بررسی اثر افزایش ضخامت در کولیماتور با فلز رز بر روی توان تفکیک مکانی و حساسیت و مقایسه آن با کولیماتور طلا با ضخامت استاندارد برای رادیوایزوتوپ های Tc^{99m} ،I^{123}و . Tl^{201}

آلیاژ	حساسیت $(\frac{cps}{Bq})$			توان تفکیک مکانی (mm)		
	$Tl^{۲۰۱}$	$Tc^{۹۹m}$	$I^{۱۲۳}$	$Tl^{۲۰۱}$	$Tc^{۹۹m}$	$I^{۱۲۳}$
طلا با ضخامت ۵mm	۰۰۰۳۲/۰	۰۰۰۲۹/۰	۰۰۰۲۷/۰	۸۷/۵	۱۱/۶	۲۸/۶
فلز رز با ضخامت ۱۱mm	۰۰۰۳۳/۰	۰۰۰۳۰/۰	۰۰۰۲۹/۰	۷۰/۵	۱۴/۶	۴۱/۶

۴- بحث و نتیجه‌گیری

هدف اصلی این مطالعه، بررسی امکان استفاده از آلیاژهای ذوب‌پذیر، به‌ویژه فلز رز و فلز وود، به‌عنوان مواد جایگزین در باریکه‌سازهای تصویربرداری اسپکت است. در حالی که باریکه‌سازهای رایج از موادی با چگالی بالا مانند طلا و تنگستن ساخته می‌شوند، این مواد هزینه‌ی بالایی داشته و از نظر فرآیند ساخت، محدودیت‌هایی دارند. در این پژوهش، با استفاده از شبیه‌سازی GATE، عملکرد این آلیاژها از جنبه‌های حساسیت، توان تفکیک مکانی، نفوذ و پراکندگی مورد ارزیابی قرار گرفته است.

با توجه به شکل ۲، فلزات وود و رز در مقایسه با طلا حساسیت بیشتری دارند. این امر به دلیل ضریب تضعیف و چگالی پایین تر این فلزات می‌باشد (به جدول ۱ مراجعه کنید). به‌عنوان مثال، حساسیت باریکه‌ساز ساخته‌شده از فلز رز در حدود ۲۳ درصد بیشتر از باریکه‌ساز طلا با رادیوایزوتوپ $I^{۱۲۳}$ است. این روند در ایزوتوپ‌های دیگر نیز مشاهده می‌شود. همان‌طور که انتظار می‌رود، انتخاب موادی با قدرت توقف فوتون بالا، مانند تنگستن و طلا، توان تفکیک مکانی را بهبود می‌بخشد و همان طور که در شکل(۲-الف) دیده می‌شود، استفاده از فلزات ذوب‌پذیر در باریکه‌ساز باعث تخریب توان تفکیک می‌شود. به عنوان مثال توان تفکیک در فلز طلا برای رادیوایزوتوپ Tc^{99m} برابر با ۶/۱۱میلی‌متر است در حالی که مقدار معادل برای فلز وود ۶/۴۶ میلی‌متر است.

از سوی دیگر، شکل (۲ ج و د) نشان می‌دهد که فلزات ذوب‌پذیر، به دلیل چگالی کمتر و ضریب تضعیف فوتونی پایین‌تر، میزان نفوذ و پراکندگی در باریکه‌ساز را در مقایسه با مواد استاندارد افزایش می‌دهند. بااین‌حال، نکته مهم این است که بهینه‌سازی پارامترهایی مانند قطر، زاویه پذیرش و ضخامت حفره می‌تواند نسبت فوتون‌های نفوذی و پراکنده را نسبت به فوتون‌های مستقیم کاهش داده و درنتیجه وضوح سامانه را بهبود بخشد[۸,۱۱].

در جدول ۲ ضخامت باریکه‌ساز فلز رز به ۱۱ میلی متر افزایش داده شده است، همان‌طور که دیده می‌شود حساسیت در تمامی ایزوتوپ‌ها در فلز رز بیشتر از باریکه‌ساز طلا با ضخامت ۵میلی‌متر است. از طرف‌دیگر توان تفکیک مکانی در ایزوتوپ ^{201}Tl در باریکه‌ساز رز کمتر از باریکه‌ساز طلا شده است (۵/۷ میلیمتر در مقابل ۵/۹ میلیمتر). نتایج نشان می‌دهد که هنگام استفاده از فلزات ذوب‌پذیر می‌توان با افزایش ضخامت باریکه‌سازحساسیتی بهتر از کولیماتور طلا در تمام محدوده انرژی‌های فوتون و توان تفکیکی قابل مقایسه در انرژی‌های بالا و بهتر در انرژی‌های پایین داشته باشیم. همچنین، پترسون و همکارانش[3] عملکرد باریکه‌ساز پین‌هول ساخته شده از فلز رز برای ایزوتوپ کم انرژی ^{125}Iرا مورد بررسی قرار دادند. نتایج آنها با نتایج به دست آمده در این مطالعه مطابقت داشت و نشان داد که فلز رز ماده مناسبی برای باریکه‌ساز در اسپکت‌های کم‌انرژی است. اسپکت‌های کم انرژی به طور گسترده در کاربردهای بالینی مختلف مانند تصویربرداری قلب، اسکن استخوان و مطالعات عصبی استفاده می‌شوند.

درنتیجه، استفاده از فلزات قابل ذوب به عنوان مواد با چگالی کم می تواند در کاهش هزینه و وزن اسکنرهای اسپکت مفید باشد. با در نظر گرفتن این عوامل، فلزات رز و وود به‌عنوان مواد مناسب برای باریکه‌ساز در فوتون‌های کم‌انرژی و متوسط ترجیح داده می‌شوند.

۵-مراجع

[۱] Bushberg, J.T. and, Boone, J.M. The essential physics of medical imaging. ۲۰۱۱: Lippincott Williams & Wilkins.

[۲] Nguyen, M.P., et al., Evaluation of pinhole collimator materials for micron-resolution ex vivo SPECT. Phys Med Bio, ۲۰۱۹. ٦٤(۱۰): p. ۱۰۵۰۱۷.

[۳] Peterson, M., Strand, S.E., and Ljungberg, M. Using Rose's metal alloy as a pinhole collimator material in preclinical small-animal imaging: A Monte Carlo evaluation. Med. Phys, ۲۰۱۵. ٤۲(٤): p. ۱٦۹۸-۱۷۰۹.

[٤] Peterson, M., et al. A method for using high density fusible Rose's metal with high precision machining in small animal imaging applications. in IEEE Nuclear Science Symposium & Medical Imaging Conference. ۲۰۱۰. IEEE.

[٥] Deprez, K., et al., Characterization of a SPECT pinhole collimator for optimal detector usage (the lofthole). Phys Med Bio, ۲۰۱۳. ٥۸(٤): p. ۸٥۹.

[٦] Saed, M., Sadremomtaz, A. and Mahani, H. Design and optimization of a breast-dedicated SPECT scanner with multi-lofthole collimation. J. Instrum, ۲۰۲۲. ۱۷(۰۱): p. P۰۱۰۰٦.

[۷] Saed, M., Mahani, H. and Sadremomtaz, A., Characterization of accurate ۳D collimator-detector response function for single-and multi-lofthole collimated SPECT cameras. Jpn. J. Radiol, ۲۰۲٤: p. ۱-۱۲.

[۸] Saed, M., Sadremomtaz, A. and Mahani, H. A Monte Carlo study on quantification of scattering and edge penetration in a breast-dedicated SPECT scanner with lofthole collimation. Iran J Nucl Med, ۲۰۲۳: p. ۱-۱۸.

[۹] OpenGATE Collaboration. Available from: http://www.opengatecollaboration.org/

[۱۰] Metzler, S.D., Xia,D. and Moore, S.C., Analytic determination of rectangular-pinhole sensitivity with penetration. in ۲۰۱٤ IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference (NSS/MIC). ۲۰۱٤. IEEE.

[۱۱] Könik, Arda, et al. "Primary, scatter, and penetration characterizations of parallel-hole and pinhole collimators for I-۱۲۳ SPECT." Physics in Medicine & Biology ٦٤,۲٤ (۲۰۱۹): ۲٤٥۰۰۱.

نشان دارسازی و کنترل رادیوشیمیایی آنتی بیوتیک لینزولید جهت تشخیص عفونت (کد مقاله : ۱۳۶۳)

مظاهری تهرانی، مریم*- عرفانی، مصطفی[۱] - گودرزی، مصطفی[۱]-فلاح، ژیلا[۱]

۱. سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

همه‌گیری عفونت‌های باکتریایی یکی از چالش‌های تأثیرگذار بر زندگی انسان درتمامی دوران‌ها بوده است. تشخیص زودهنگام عفونت و تمایزآن از سایر شرایط پاتولوژیک مانند سرطان و التهاب نقش مهمی در درمان عفونت های حاد دارد. از آنتی‌بیوتیک‌های نشان‌دار در پزشکی هسته‌ای، جهت تشخیص و ردیابی عفونت می‌توان استفاده کرد. در این پژوهش ابتدا کیت تری کربونیل تکنسیم ۹۹ ام از پرتکنتات سدیم در محیط خنثی تهیه گردید. با استفاده از کروماتوگرافی مایع با کارایی بالادر سیستم حلال آب/استونیتریل خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۵٪ برای آنتی بیوتیک نشان دار بدست آمد. نشان دار سازی از طریق گروه های نیتروژن و اکسیژن موجود در ساختار ترکیب که دارای جفت الکترون می باشند انجام می شود. یافته ها نشان داد که نشان دارسازی از طریق گروه کربونیل به خوبی انجام شده و با بررسی و انجام آزمایش های تکمیلی، آنتی بیوتیک لینزولید (*Linzolide*) نشان‌دار با تکنسیم ۹۹ ام می تواند جهت تشخیص عفونت در مدل های حیوانی استفاده شود.

کلمات کلیدی: تری کربونیل تکنسیم ۹۹ام، آنتی بیوتیک، لینزولید، عفونت

Radiolabeling and radiochemical control of the antibiotic linezolid for the diagnosis of infection

Mazaheri Tehrani, Maryam[۱], Erfani, Mostafa[۱]*, Goudarzi, Mostafa[۱], Fallah, Zhila[۱],

۱. Atomic Energy Organization of Iran, Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School, P.O.Box: ۱۱۳٦٥-۳٤۸٦, Tehran - Iran.

Abstract

The epidemic of bacterial infections has been one of the challenges affecting human life in all eras. Early detection of infection and its differentiation from other pathological conditions such as cancer and inflammation play an important role in the treatment of acute infections. In this study, first, the technetium-۹۹ tricarbonyl kit was prepared from sodium pertechnetate in a neutral environment. Using high-performance liquid chromatography in saline/acetonitrile as solvent system, radiochemical purity higher than ۹۵٪ was obtained for the labeled antibiotic. The findings showed that, labeled antibiotic linezolid labeled with technetium-۹۹m can be used to diagnose infection in animal models.

Keywords: Technetium-۹۹m Tricarbonyl, Antibiotic, Linezolid, Infection.

۱ - مقدمه:

تشخیص عفونت در مراحل اولیه بیماری به کمک روش‌های معمول تصویربرداری پزشکی مانند توموگرافی کامپیوتری[۲۰۹](CT)، سونوگرافی[۲۱۰](US) و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی[۲۱۱](MRI)، به ویژه در عفونت‌های عمیق مانند استئومیلیت، عفونت‌های داخل شکمی و اندوکاردیت امکان‌پذیر نیست [۱،۲]. در مقابل، روش های تصویربرداری هسته ای مانند توموگرافی کامپیوتری با انتشار تک فوتون[۲۱۲](SPECT)، توموگرافی گسیل پوزیترون[۲۱۳](PET) و روش های تصویربرداری ترکیبی شامل SPECT/CT، PET/CT، PET/MRI قادر به ارائه اطلاعات متابولیکی و فیزیولوژیکی ناحیه ضایعه پس از ایجاد اولین تغییرات مورفولوژیکی در بافت های بدن می باشند. در این راستا، انواعی از رادیوداروهای غیر اختصاصی مانند سیترات -گالیوم ۶۷، رادیوداروهای آنتی بادیهای مونوکلونال و پلی کلونال، ایمونوگلوبولین انسانی، گرانولوسیت، و تعدادی از رادیوداروهای اختصاصی شامل لکوسیت های نشان‌دار، پپتید های شیمیوتاکسی، سیتوکین ها جهت تصویربرداری از کانون های عفونت/التهاب به کار رفته اند. اگرچه رادیوداروهای مختلفی برای تشخیص اختصاصی و غیراختصاصی عفونت وجود دارد اما در این میان توسعه و کاربرد آنتی‌بیوتیک‌های نشان‌دار جهت تشخیص ضایعات عفونی به دلیل دسترسی راحت آن‌ها و همچنین روش ساده نشان‌دار سازی با تکنسیم ۹۹ام، جذابیت زیادی برای محققان داشته است [۳-۶]. از طرف دیگر مکانیسم تشخیص ضایعات عفونی توسط آنتی بیوتیک های نشان‌دار اتصال اختصاصی آن‌ها به اجزاء دیواره سلول باکتریایی می باشد [۷،۸].

سیپروفلوکساسین یکی از اولین آنتی بیوتیک های نشان‌دار شده در دهه ۱۹۹۰ برای تصویربرداری از عفونت های میکروبی یا التهاب استریل معرفی شده است [۵]. مزیت استفاده از آنتی بیوتیک های نشان‌دار، توانایی تمایز بین عفونت و التهاب استریل می باشد.

اگزازولیدینون ها[۲۱۴] گروه جدیدی از داروهای ساختگی بوده که در برابر طیف وسیعی از باکتری های گرم مثبت مقاوم از جمله سویه های سل مقاوم به چند دارو (TB) فعال هستند. فعالیت ضد باکتریایی این گروه از آنتی بیوتیک ها از طریق اتصال به ریبوزوم پروکاریوتی و در نتیجه جلوگیری از ترجمه mRNA و در نهایت مهار کردن سنتز پروتئین می باشد. لینزولید[۲۱۵] اولین آنتی باکتریال از گروه اگزازولیدینون ها بوده که توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) تایید شده است [۸]. در این

---

[۲۰۹] Computed tomography

[۲۱۰] Ultrasonography

[۲۱۱] Magnetic resonance imaging

[۲۱۲] Single photon emission computed tomography

[۲۱۳] Positron emission tomography

[۲۱۴] Oxazolidinones

[۲۱۵] Linezolid

پژوهش، به منظور ارزیابی فعالیت آنتی بیوتیک لینزولید در تشخیص عفونت، نشان‌دارسازی آن با تکنسیم ۹۹ ام از طریق هسته تری کربونیل مورد بررسی قرار گرفت.

۲ - روش کار:

کلیه مواد شیمیایی استفاده شده در این پژوهش از نوع آزمایشگاهی با خلوص بالا بوده و از شرکت مرک و شرکت های معتبر تهیه گردیدند. لینوزولید از شرکت داروسازی تهران شیمی ایران تهیه شد. تکنسیم ۹۹ام به صورت محلول سدیم پرتکنتات از ژنراتور مولیبدن۹۹/ تکنسیم ۹۹ام شرکت پارس ایزوتوپ در حلال نرمال سالین تحویل گرفته شد. دستگاه اسکنر کروماتوگرافی لایه نازک با مشخصات (Raytest-GITA، آلمان) برای آزمایش های TLC استفاده شد. ستون ۱۸C با مشخصات CC Reprosil-pur ODS-۳,۰ µm, ۲۵۰×٤,٦ mm دردستگاه HPLC ساخت آلمان به کار رفت.

۲-۱- تهیه کیت تری کربونیل تکنسیم۹۹ام

۵ میلی گرم از کربنات سدیم را وزن کرده درون یک ویال ۱۰میلی لیتری می ریزیم. به آن حدود ۶ میلی گرم سدیم بوروهیدرید و ۲۰ میلی گرم سدیم پتاسیم تارترات اضافه کرده و درب ویال را با رابر پلاستیکی و درب آلومینیومی می بندیم. سپس مخلوط را به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه تحت گاز مونوکسید کربن با فشار ۱۵-۱۲ اتمسفر قرار می دهیم. پس از گذشت زمان لازم، ۳۰ الی ۴۰ میلی کوری اکتیویته به حجم ۱ میلی لیتر از ژنراتور پرتکنتات سدیم به آن اضافه می کنیم و به مدت ۳۰ دقیقه در حمام آبجوش (۹۰- ۱۰۰ درجه سانتیگراد) حرارت می دهیم. پس از سرد شدن ویال، گاز موجود در ویال بوسیله یک سرنگ خارج شده و pH محلول تنظیم می شود. از بافر فسفات ۰/۱ مولار و اسید کلریدریک نرمال به نسبت ۱:۲ محلولی آماده کرده وبا استفاده کاغذ pH متر و سرنگ انسولین pH را در محدوده ۶-۷ تنظیم می شود.

۲-۲- ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی کیت تری کربونیل تکنسیم۹۹ام

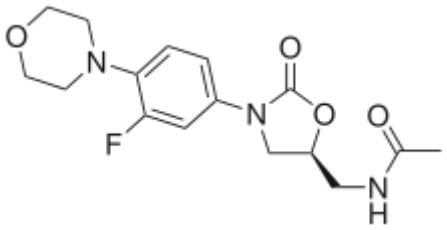
بهترین روش تعیین خلوص رادیو شیمیایی استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک و کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا می باشد. روش کروماتوگرافی لایه نازک از تکنیک جداسازی اجزا به کمک حلال بهره می گیرد. در این سیستم ماده جاذب فاز ساکن و حلال فاز متحرک است. کاغذ کروماتوگرافی واتمن شماره ۱ در ابعاد ۲۰×۲ سانتی متر در سیستم حلال اسید کلریدریک: متانول به نسبت حجمی ۲: ۹۸ به ترتیب استفاده شد که در این سیستم پرتکنتات آزاد در مبدا باقی مانده و کمپلکس کربونیل تکنسیم تا جبهه حلال بالا می رود.

۲-۳- نشاندارسازی آنتی بیوتیک با هسته تریکربونیل تکنسیم ۹۹ام

محلول اولیه از آنتی بیوتیک با غلظت یک میلی گرم در ترکیب آب و الکل تهیه گردید. سپس به محلول آماده شده مقدار ۲ میلی کوری ۱۰۰ میکرولیتر ، ۳۰۰ مگا بکرل) از کیت تری کربونیل تکنسیم ۹۹ام به نمونه اضافه گردید. با افزودن سود۰/۱ مولار pH در محدوده ۷-۸ تنظیم گردید. در ادامه ویال به مدت ۳۰ دقیقه در حمام آبجوش ۹۵ درجه سانتیگراد حرارت قرار گرفت.

۳- نتایج:

لینزولید یک آنتی‌بیوتیک وسیع‌الطیف است که از راه مصنوعی تولید می‌شود و به‌عنوان یک راه‌حل درمانی برای باکتری‌های مقاوم به دیگر آنتی‌بیوتیک‌ها به کار می رود. این دارو به طور عمده برای درمان عفونت‌های تنفسی و پوستی مورداستفاده قرار می‌گیرد. لینزولید با تثبیت به RNA ریبوزومی S۲۳ در ساب‌یونیت S۵۰ باکتری، مانع از اتصال آمینواسیدها به زنجیره پپتیدی و تشکیل پروتئین‌های جدید می‌شود. این فرایند باعث مهار تشکیل کمپلکس آغازگر S۷۰ می‌شود که برای روند ترجمه موردنیاز است. به این ترتیب، باعث متوقف شدن سنتز پروتئین در باکتری‌ها می‌گردد. در نتیجه، لینزولید به‌عنوان یک باکتریواستاتیک علیه انتروکوک‌ها، استافیلوکوک‌ها و باکتری‌های استرپتوکوک عمل می‌کند و باعث کنترل رشد آن‌ها می‌شود. ساختار آنتی بیوتیک در شکل (۱) نشان داده شده است.

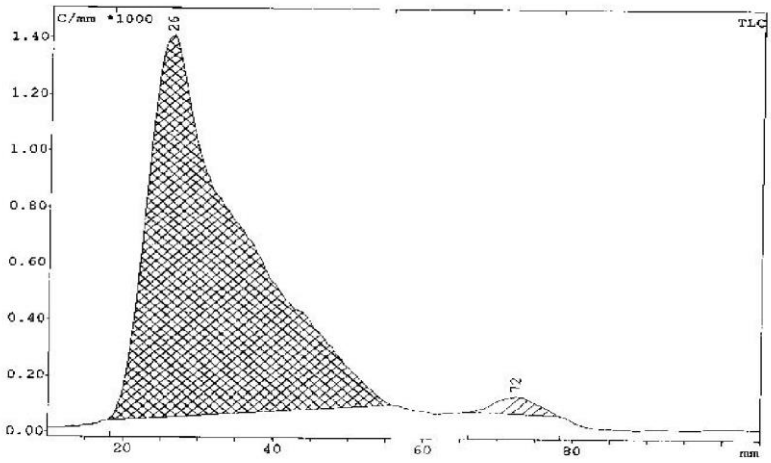


شکل (۱) ساختار آنتی بیوتیک Linezolide [۸]

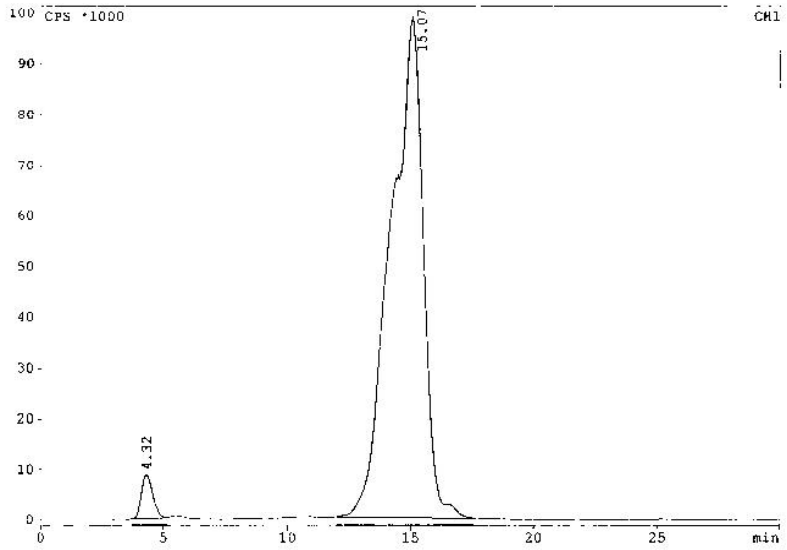
۳-۱- کنترل کیفی کیت تری کربونیل تکنسیم۹۹ام

کنترل کیفی و تعیین میزان خلوص رادیوشیمیایی کیت تری کربونیل از دو روش ITLC وHPLC انجام شد. در روش ITLC از سیستم حلال اسید کلریدریک/ متانول و کاغذ واتمن جهت جداسازی پیش ماده تری کربونیل و پرتکنتات آزاد استفاده شد. ۰همانطور که در شکل (۲) نشان می‌دهد در این حلال کمپلکس تری کربونیل در Rf حدود ۳/ ظاهر شد و مقدار کمی از پرتکنتات آزاد به جبهه مقابل حرکت کرده است.;

کروماتوگرام HPLC پیش ماده تری کربونیل در سیستم حلال آب/ استونیتریل در شکل (۳) نشان داده شده است. همانطور که در شکل مشاهده می شود در سیستم حلال به کار رفته پیک مربوط به تری کربونیل در زمان بازداری حدود ۱۵ دقیقه می باشد و پیک مربوط به پرتکنتات آزاد و سایر ناخالصی ها در محیط واکنش در محدوده زمانی ۴/۳۲ دقیقه می باشد.



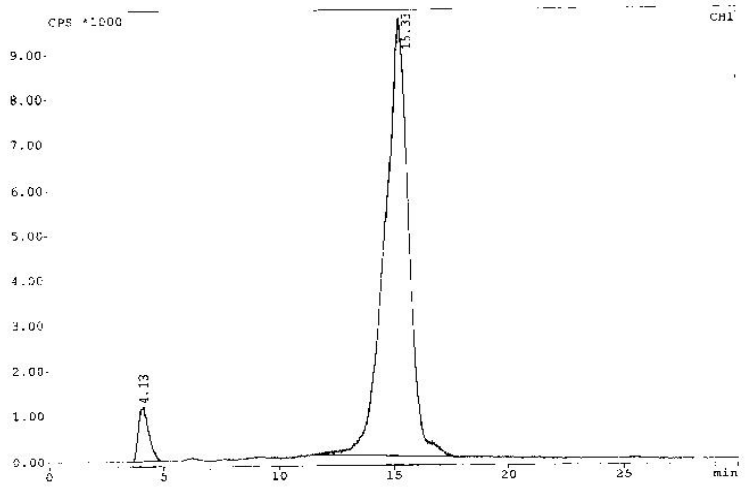
شکل (۲) رادیوکروماتوگرام TLC پیش ماده تری کربونیل در سیستم حلال اسید کلریدریک/متانول



شکل (۳) رادیوکروماتوگرام HPLC پیش ماده تری کربونیل در سیستم حلال استو نیتریل/آب

۳-۲- کنترل کیفی آنتی بیوتیک نشان‌دار با پیش ماده تری کربونیل تکنسیم ۹۹ام

پس از تهیه کیت تکنسیم تری کربونیل به منظور نشاندار سازی آنتی بیوتیک با استفاده از روش ذکر شده خلوص رادیوشیمیایی تعیین گردید. با استفاده از HPLC آنتی بیوتیک نشاندار با بازدهی بیش از ۹۵٪ شناسایی شد. همانطور که در شکل (۴) نشان داده شده پیک مربوط به آنتی بیوتیک نشاندار در زمان بازداری ۱۵/۳۳ دقیقه می باشد و بخش کمی از ناخلصی پرتکنتات در زمان بازداری حدود ۴ دقیقه ظاهر شده است.



شکل (۴) رادیوکروماتوگرام HPLC آنتی بیوتیک نشاندار با هسته تری کربونیل تکنسیم ۹۹ ام در سیستم حلال استو نیتریل/آب

۴- بحث و نتیجه گیری:

مقاومت به آنتی‌بیوتیک ها به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و به مرز هشدار رسیده است به طوری که بر اساس گزارشی که سال گذشته منتشر شد، اگر اقدام موثری در برابر این باکتری‌های مقاوم در برابر آنتی‌بیوتیک صورت نگیرد، می‌توانند تا سال ۲۰۵۰ جان ۱۰ میلیون نفر را بگیرند [۹]. شناسایی عفونت در مرحله اولیه بیماری برای رسیدن به نتیجه مطلوب حیاتی است. از دو روش تصویربرداری in-vivo (درون تنی) و روش in-vitro (برون تنی) در پزشکی هسته‌ای برای تشخیص بیماری‌های عفونی استفاده می شود. علیرغم کاربرد روش‌های in vivo مانند نشاندارسازی گلبول های سفید خون هنوز هم روش استاندارد طلایی برای تشخیص عفونت است و یا استفاده از کیت UBI برای تشخیص عفونت های حاصل از باکتری های گرم مثبت با این حال کشف رادیوداروهای جدید جهت تشخیص به موقع عفونت از اهمیت خاصی برخوردار است. در این پژوهش شرایط آماده سازی و نشاندارسازی آنی بیوتیک لینزولید با هسته تری کربونیل تکنسیم ۹۹ام مورد ارزیابی گرفت. تهیه رادیوداروهای جدید بر اساس ساختار مولکولی تری کربونیل تکنیسم ۹۹ ام توسط آلبرتو[۲۱۶] و همکاران در سال ۱۹۹۰ اعلام شده است [۱۰]. بررسی‌های حاصل از پژوهش نشان داد که هسته تری کربونیل تکنسیم ۹۹ ام با خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۷٪ تهیه شد. همچنین بازدهی خلوص رادیوشیمیایی بالاتر از ۹۵٪ برای آنتی بیوتیک نشاندار با هسته تری کربونیل نشان داد که روش نشاندارسازی با تحقیقات خرم روز [۲۱۷] و همکاران در رابطه با نشاندارسازی آنتی بیوتیک جمی فلوکساسین[۲۱۸] مطابقت دارد[۱۱]. نتایج نشان می دهد که ساختار آنتی بیوتیک لینزولید به دلیل وجود اتم های دهنده الکترون مانند اکسیژن و نیتروژن می تواند

[۲۱۶] Alberto

[۲۱۷] Khoramrouz

[۲۱۸] Gemifloxacin

با هسته تری کربونیل با بازدهی بالا نشاندار گردد. با بررسی های بیشتر در موش ازمایشگاهی دارای عفونت و تعیین میزان تجمع در ناحیه عفونی امکان استفاده به عنوان ترکیب نشان دار در تشخیص اختصاصی محل عفونت از التهاب تائید خواهد شد.

۵- مراجع:

[۱] Eggleston H, Panizzi P. Molecular imaging of bacterial infections in vivo: The discrimination between infection and inflammation. Informatics ۲۰۱٤; ۱: ۷۲-۹۹.

[۲] Tsopelas C. Radiotracers used for the scintigraphic detection of infection and inflammation. Sci World J ۲۰۱٥; ۲۰۱٥ Article ID ٦۷٦۷۱۹, ۳۳ pages.

[۳] Censullo A, Vijayan T. Using nuclear medicine imaging wisely in diagnosing infectious diseases. Open Forum Infect Dis ۲۰۱۷; ٤(۱): ofx۰۱۱.

[٤] Nibbering PH, Welling MM, Van den broek PJ, Van Wyngaarden KE, Pauwels EK, Calame W. Radiolabelled antimicrobial peptides for imaging of infections: A review. Nucl Med Commun ۱۹(۱۲):۱۱۱۷-۱۱۲۱.

[٥] Auletta S, Galli F, Lauri C, Martinelli D, Santino I, Signore A. Imaging bacteria with radiolabelled quinolones, cephalosporins and siderophores for imaging infection: a systematic review. Clin Transl Imaging ۲۰۱٦; ٤: ۲۲۹-۲٥۲.

[٦] Kaul A, Hazari PP, Rawat H, Singh B, Kalawat TC, Sharma S, Babbar AK, Mishra AK. Preliminary evaluation of technetium-۹۹m-labeled ceftriaxone: infection imaging agent for the clinical diagnosis of orthopedic infection. Int J Infect Dis ۲۰۱۳; ۱۷: e۲٦۳-۲۷۰.

[۷] Singh B, Mittal BR, Bhattagharya A, Aggarwal A, Nagi ON, Singh AK. Technetium-۹۹m ciprofloxacin imaging in the diagnosis of postsurgical bony infection and evaluation of the response to antibiotic theraoy: A case report. J Orthop Surg (Hong Kong). ۲۰۰٥;۱۳(۲):۱۹۰-٤.

[۸] Mota F, Jadhav R, Ruiz-Bedoya C, Radiosynthesis and Biodistribution of ۱۸F-Linezolid in Mycobacterium tuberculosis-Infected Mice Using Positron Emission Tomography. ACS Infect. Dis. ۲۰۲۰, ٦, ٥, ۹۱٦–۹۲۱.

[۹] Mine Silindir-Gunay*, Asuman Yekta Ozer, ۹۹mTc-radiolabeled Levofloxacin and micelles as infection and inflammation imaging agents. J Drug Deliv Sci Technol. ۲۰۲۰ Feb ۸; ٥٦:۱۰۱٥۷۱.

[۱۰] Alberto R, Schibli R, Egli A and Schubiger PA. A novel organometallic aqua complex of technetium for the labeling of biomolecules: synthesis of [۹۹mTc(OH۲)۳(CO)۳]+ from [۹۹mTcO٤]- in aqueous solution and its reaction with a bifunctional ligand. J. Am. Chem. Soc. (۱۹۹۸) ۱۲۰: ۷۹۸۷-۸.

[۱۱] Seyed Javad Khoramrouza, Mostafa Erfani and Mitra Athari Allaf. Technetium-۹۹m Tricarbonyl Labeled a Broad-spectrum Quinolone as a Specific Imaging Agent in Infection Diseases. Iran J Pharm Res. ۲۰۱۷ Spring;۱٦(۲):٦۱۱-٦۱۸.

تاثیر میزان اکتیویته بر بازده نشاندارسازی نانوذرات آلبومین با تکنسیوم ۹۹ام (کد مقاله : ۱۳۷۲)

فلاح، ژیلا- میکائیلی، آزاده- عرفانی، مصطفی *- گودرزی، مصطفی- مظاهری تهرانی، مریم

سازمان انرژی اتمی، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

نانوآلبومین با توجه به خواصی که دارد به عنوان یک حامل برای رادیونوکلیدهای تشخیصی و درمانی در پزشکی هسته‌ای مورد توجه واقع شده است. از آنجایی که بازده نشاندارسازی یکی از مشخصه‌های مهم و مورد ارزیابی در نشاندارسازی ترکیبات است لذا پس از تهیه نانوذرات آلبومینی به روش حلالیت زدایی، ذرات آماده نشان دارسازی شدند. برای نشان دارسازی از تکنسیوم ۹۹ ام به عنوان رادیونوکلید گاما دهنده دارای قابلیت نشان دارسازی با لیگاند های حاوی عوامل دارنده زوج الکترون استفاده شد. با توجه به اینکه میزان اکتیویته تکنسیوم ۹۹ام به عنوان یکی از عوامل تاثیرگذار در میزان بازده نشاندارسازی می باشد نشان دارسازی در میزان اکتیویته های مختلف انجام شد. با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک تاثیر میزان اکتیویته اضافه شده بر روی بازده نشان دارسازی مورد بررسی قرار گرفت. بالاترین بازده نشان دارسازی معادل بیش از ۹۹ درصد برای نانوذرات در حضور ۷۴۰ مگابکرل تکنسیوم ۹۹ام و ۱۰۰میکروگرم کلرید قلع به عنوان عامل احیا کننده بعد از ۳۰دقیقه انکوباسیون در دمای محیط بدست آمد.

کلمات کلیدی: نانوآلبومین، نشاندارسازی، تکنسیوم ۹۹ام، راندمان

The effect of activity level on the efficiency of labeling albumin nanoparticles with technetium-۹۹m

Fallah Zhila, Mikaeili Azadeh, Erfani Mostafa *, Goudarzi Mostafa, Mazaheri Tehrani Maryam,

AEOI, Nuclear Science and Technology Research Institute, Radiation Application Research School

Abstract:

Nanoalbumin has been considered as a carrier of diagnostic and therapeutic radionuclides in nuclear medicine due to its properties. Since labeling efficiency is one of the important and evaluated characteristics in labeling compounds, after preparing albumin nanoparticles by the desolvation method, the activity of technetium-۹۹m was investigated as one of the factors affecting labeling efficiency using thin layer chromatography. A labeling efficiency of more than ۹۹٪ was obtained for nanoparticles in the presence of ۷٤۰ MBq of technetium-۹۹m and ۱۰۰ µg of tin chloride as a reducing agent after ۳۰ minutes of incubation at room temperature.

Key words: Nanoalbumin, Labeling, Technetium-۹۹, Efficiency

۱- مقدمه:

نانومواد به عنوان گروه وسیعی از مواد طبقه بندی می شوند که حداقل یک بعد در مقیاس نانو دارند. یکی از کاربردهای این دسته از مواد حوزه پزشکی است. محصولات نانوپزشکی، نانوذراتی هستند که می توانند در زمینه تصویربرداری، درمان هدفمند سرطان، انتقال دارو و ژن و مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرند [۱]. سیستم‌های نانوذراتی، در اندازه‌های مختلف از چند نانومتر مانند میسل تا چند صد نانومتر، مانند لیپوزوم‌ها، می‌توانند به راحتی با بیومولکول‌های واقع در سطح سلول و داخل آن تعامل داشته باشند [۲]. در سه دهه گذشته، رادیوداروها کارایی خود را برای تشخیص و درمان سرطان ثابت کرده‌اند. همگرایی این شاخه علمی با علم نانوذرات رادیوداروهایی با کمک فناوری نانو پدیدار کرده است. استفاده از خواص فیزیکی و عملکردی نانوذرات سبب گشته تا نانوذرات نشاندار شده با یک رادیونوکلئید جهت بهبود تصویربرداری و درمان برخی بیماری‌ها مورد استفاده گیرد. [۳].

آلبومین فراوانترین پروتئینی است که در سرم خون انسان یافت می شود. این پروتئین که حدود نیمی از پروتئینهای سرم خون را تشکیل می دهد توسط سلول های کبدی ساخته می شود. آلبومین انسانی یک پروتئین کروی کوچک با وزن مولکولی ۶۶/۵ کیلو دالتون و شامل ۵۸۵ اسیدآمینه است. در انسان، این پروتئین یک تعدیل کننده قابل توجه فشار خون است، همچنین با توجه به ساختار، ترکیب شیمیایی و نیمه عمر طولانی آن در سرم (۱۹ روز) این پروتئین حامل بسیار خوبی برای ترکیبات درون زا مانند بیلی روبین، یون ها، اسیدهای چرب و ترکیبات برون زا مانند داروها است [۴-۵].

نانوذرات پلیمری ممکن است از پلی ساکاریدها، پروتئین ها و پلیمرهای مصنوعی تشکیل شده باشد. نانوآلبومین به دلیل ویژگی‌های منحصربه فرد خود مانند زیست سازگاری، زیست تخریب‌پذیری، ایمنی‌زایی و سمیت سلولی کمتر در مقایسه با سایر ذرات، حامل جذابی در نانوپزشکی است [۵-۷]. گروه‌های آمین و کربوکسیل موجود در مولکول های آلبومین را می توان برای اتصال دارو و سایر مولکول ها به نانوذرات آلبومین از طریق پیوند کووالانسی استفاده کرد. با توجه به اینکه آلبومین خود یک ترکیب بیولوژیک بوده و در بدن انسان موجود می‌باشد، نانوذرات حاصل شده از آنها، سبب واکنش آلرژیک در شرایط درون تنی نمی شوند [۶]. پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه تهیه نانوذرات آلبومین به عنوان حامل مواد گوناگون صورت پذیرفته است. در سال ۲۰۱۹ رام. پ. داس[۲۱۹] و همکارانش پژوهشی در زمینه تهیه نانوذرات آلبومین به منظور دستیابی به ذرات مناسب جهت جذب سلولی داروی محبوس در آن انجام داده‌اند. نتایج این بررسی نشان داد نانوذرات آلبومین با اندازه ۱۲۵ نانومتر حداکثر جذب سلولی داروی بارگذاری شده آبگریز (کورکومین) را داشته که نشان دهنده اندازه بهینه برای دارورسانی داروهای آبگریز است [۸]. در پژوهشی دیگر لانگر[۲۲۰] و همکارانش تهیه نانوذرات آلبومین را با هدف دستیابی به شرایط بهینه جهت تهیه نانوذرات با اندازه‌هایی بین ۱۰۰ تا ۳۰۰ نانومتر و پراکندگی سایز باریک را مورد بررسی قرار دادند[۹].

رادیونوکلیدها از جمله ترکیباتی هستند که می‌توانند جهت نشاندارسازی نانوذرات به آن متصل شوند. تکنسیوم ۹۹ام رادیونوکلیدی با نیمه عمر ۶ ساعت است و پرتوهای گامای ۱۴۰/۵ keV ساطع می کند. از آنجایی که بین حالت‌های پایدار این عنصر رادیو اکتیو، حالت اکسایش۷+ آن از نظر شیمیایی غیر واکنشی است و نمی تواند هیچ ترکیبی را به طور مستقیم نشاندار

[۲۱۹] Rom. P. Dos

[۲۲۰] K. Langer

کند، کاهش رادیونوکلید تا اکسیداسیون کمتر به منظور نشاندارسازی ترکیبات مورد نیاز است. عوامل متعددی مانند مقدار عامل کاهنده و لیگاند، pH، دما و میزان اکتیویته بر بازده نشاندارسازی و پایداری کمپلکس تأثیر گذار می باشند [۱].

هدف از انجام این پژوهش و ارائه نتایج آن بررسی مقدار اکتیویته تکنسیوم ۹۹ام در میزان نشاندارسازی نانوذرات به منظور دستیابی به شرایط بهینه جهت افزایش بازده نشاندارسازی نانوذرات با تکنسیوم- ۹۹ام است. در این پژوهش نانوذرات با مقدار مشخص محلول اولیه آلبومین به روش حلالیت‌زدایی تهیه شدند و پس از عبور از فیلتر نشاندارسازی ذرات با مقادیر مختلف تکنسیوم ۹۹ام به روش مستقیم در حضور عامل احیا کننده صورت پذیرفت. برای آزمایش‌های انجام شده بازده نشاندارسازی به وسیله روش کروماتوگرافی لایه نازک مورد ارزیابی قرار گرفت.

۲- روش کار:

۲-۱- مواد و تجهیزات

سرم آلبومین مورد استفاده از شرکت Biotest (محلول آلبومین ٪۲۰) ، کلرید قلع و حلال‌ها از شرکت Merck تهیه شدند . تکنسیم ۹۹ام از ژنراتور مولیبدن۹۹-تکنسیوم ۹۹ام (شرکت پارس ایزوتوپ) در حلال نرمال سالین به دست آمد. دستگاه TLC با مشخصات Mini GITA TLC Scan مورد استفاده قرار گرفت.

۲-۲- تهیه نانوذرات آلبومین

ابتدا محلول آبی سرم آلبومین انسانی در غلظت ٪۲در حجم ۱ میلی‌لیتر تهیه شد. سپس حلال ٪۸۰ متانول قطره قطره به آن افزوده شد. در پایان ۴۴ میکرولیتر گلوتارآلدئید به محلول افزوده و به مدت ۲۴ ساعت در دمای محیط با دور همزن ۶۰۰ rpm همزده شد. پس از ۲۴ ساعت محلول با دور ۱۵۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شد. رسوبات بدست آمده در ۵ میلی‌لیتر حل شده و از فیلتر ۱۰۰ نانومتر عبورداده شد.

۲-۳- نشاندارسازی ذرات با ^{99m}Tc

برای نشاندارسازی ذرات تهیه شده ابتدا ۱ میلی‌لیتر محلول حاوی ذرات تهیه شده برداشته شده و به آن مقدار۱۰۰ میکروگرم عامل احیا کننده کلرید قلع اضافه گردید. سپس مقادیر مختلف تکنسیوم ۹۹ام (۳۷۰، ۷۴۰ و ۱۴۸۰ مگابکرل) در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر به محلول افزوده گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد.

۲- ۴- تعیین بازده نشاندارسازی

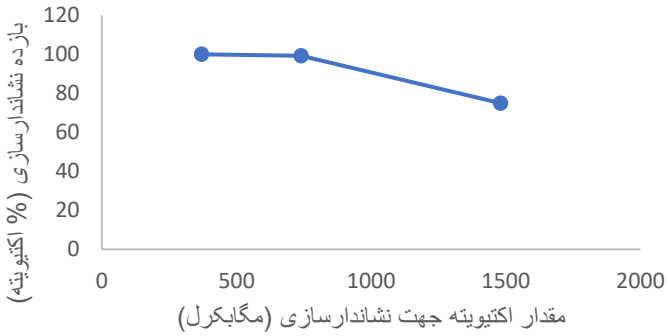
بازده نشاندارسازی نمونه های نشاندارشده با استفاده از روش کروماتوگرافی لایه نازک و با استفاده از کاغذ سیلیکاژل به عنوان فاز ثابت و حلال استون به عنوان فاز متحرک مورد بررسی قرار گرفته شد. ذرات نشاندار شده در این سیستم حلالی در مبدا باقی مانده و تکنسیوم ۹۹ام آزاد واکنش نداده با ذرات با جبهه حلال به بالای کاغذ حرکت می‌کند.

۳- نتایج

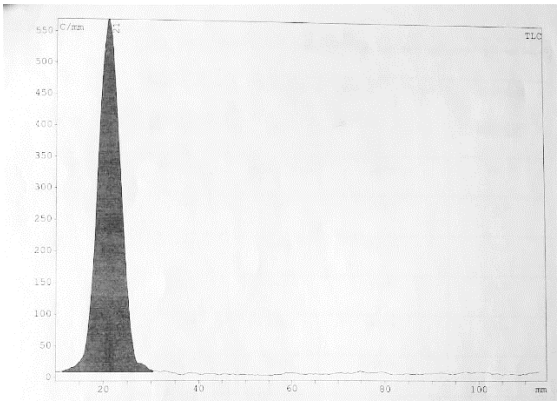
۳-۱- تهیه و نشاندارسازی نانوذرات آلبومین

نانوذرات آلبومین به روش حلالیت‌زدایی تهیه شد. با توجه به اینکه هدف بررسی بازده نشاندارسازی ذرات با اندازه کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر بود به منظور دستیابی به این محدوده اندازه ذرات تهیه شده پس از تهیه شدن از فیلتر ۱۰۰ نانومتر عبور داده شد.

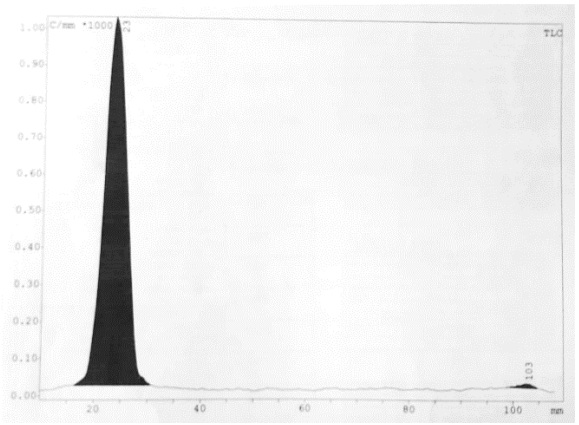
اثر میزان مختلف اکتیویته تکنسیوم ۹۹ام بر روی مقدار ثابت و مشخص نانوذرات مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بازده نشاندارسازی حاصل از کروماتوگرام‌های بدست آمده از کروماتوگرافی لایه نازک، بازده بیش از ۹۹ درصد برای نشاندارسازی مقدار ثابت نانوذرات آلبومین در حضور ۳۷۰ مگابکرل تکنسیوم ۹۹ام (شکل۲) و ۷۴۰ مگابکرل تکنسیوم- ۹۹ام (شکل ۳) با مقدار ثابت کلرید قلع را نشان داد. با افزایش مقدار اکتیویته (۱۴۸۰ مگابکرل) برای مقدار معین نانوذرات و کلرید قلع بازده نشاندارسازی به ۷۴ درصد کاهش یافت (شکل ۴).



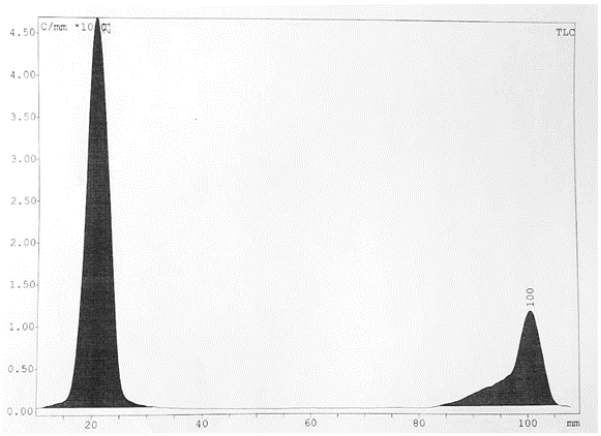
شکل (۱) بررسی بازده نشاندارسازی ذرات حاوی مقدار ۱۰۰ میکروگرم کلرید قلع و نشاندار شده با مقادیر مختلف اکتیویته شامل: ۳۷۰، ۷۴۰ و ۱۴۸۰ مگابکرل



شکل (۲) طیف کروماتوگرام ذرات نشاندار شده در حلال استون و کاغذ سیلیکاژل با ۳۷۰ مگابکرل



شکل (۳) طیف کروماتوگرام ذرات نشاندار شده در حلال استون و کاغذ سیلیکاژل با ۷۴۰ مگابکرل



شکل (۴) طیف کروماتوگرام ذرات نشاندار شده در حلال استون و کاغذ سیلیکاژل با ۱۴۸۰ مگابکرل

۴- بحث و نتیجه گیری:

نانوذرات آلبومین به طور کلی به عنوان یک سیستم دارورسانی برای عوامل درمانی، به ویژه شیمی درمانی استفاده می‌شود. کلوئیدهای آلبومین بیش از ۴۰ سال است که به عنوان رادیودارو استفاده می شوند [۱۲]. این ناوذرات به روشهای مختلف قابل تهیه هستند. روش انحلالیت‌زدایی یکی از ساده‌ترین روش‌های تهیه این ذرات است که اندازه آنها با استفاده از مقدار آلبومین اولیه، نحوه افزدون حلال متانول و همچنین سرعت پایدار همزدن قابل کنترل می‌باشد [۹]. نانوذراتی که به این ترتیب تشکیل می‌شوند پایدار نبوده و می‌توانند دوباره در آب حل شوند یا تجمع کنند. بنابراین، نانوذرات تشکیل شده با استفاده از یک اتصال دهنده متقابل مثل گلوتارآلدئید تثبیت می شوند [۱۰]. استفاده از این ترکیب اتصال عرضی و تراکم بخش‌های آمینه موجود در زنجیره جانبی آلبومین در نانوذرات را سخت می‌کند. از آنجایی که اندازه ذرات آلبومین نقش بسیار مهمی در کاربرد آن به عنوان حامل دارد تعیین میزان آن با توجه به اهداف مورد نظر اهمیت بسیاری دارد. ذرات درشت میکرونی در ریه، ذرات کوچکتر در کبد و طحال تجمع می‌یابند. اندازه ذرات مورد استفاده برای اهداف توموری کوچکتر از ۱۰۰ نانومتر می‌باشد [۱۱]. نانوآلبومین با توجه به گروه‌های عاملی متعدد در سطح خود می تواند به طور مستقیم با رادیونوکلید گاما دهنده تکنسیوم ۹۹ام نشاندار

شود. از آنجایی که هدف از این پژوهش بررسی بازده نشاندارسازی ذرات زیر ۱۰۰ نانومتر بود نمونه تهیه شده از فیلتر ۱۰۰ نانومتر عبور داده شد.

به منظور بررسی میزان اکتیویته در بازده نشاندار سازی نانوذرات آلبومین با تکنسیوم ۹۹ام مقادیر ۳۷۰، ۷۴۰ و ۱۴۸۰ مگابکرل از این رادیونوکلید مورد ارزیابی قرارگرفته شد. تکنسیوم با ظرفیت‌های پایین خود قادر است با گروه‌های عاملی نانوذرات آلبومین که نقش شلاتور را دارند، کمپلکس دهد، از این رو نشاندارسازی در حضور کلرید قلع به عنوان عامل احیا کننده انجام گردید. در حضور ۱۰۰ میکروگرم کلرید قلع که برای احیای مقادیر مختلف تکنسیوم ۹۹ام مناسب است نشاندارسازی‌ها انجام شد. همانطور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود بازده نشاندارسازی در حضور مقادیر بالای اکتیویته برای مقدار ثابت نانوآلبومین کاهش می‌یابد که می‌تواند ناشی از کاهش شلاتورهای کمپلکس دهنده سطح نانوذرات باشد. در این پژوهش مشخص شد. بازده نشان دارسازی بالای ۹۹ درصد و اکتیویته ویژه بالا در شرایط بهینه شده با استفاده از ۱ میلی‌لیتر نانوذره آلبومین در حضور ۱۰۰ میکروگرم کلرید قلع، اکتیویته نهایی ۷۴۰ مگابکرل تکنسیوم ۹۹ام و انکوباسیون ۳۰ دقیقه‌ای بدست آمد (شکل ۳). این مقدار اکتیویته مناسب برای تصویربرداری است.

۵- مراجع:

[۱] Martha Sahylí Ortega Pijeira, Herlys Viltres , Jan Kozempel , Michal Sakmár , Martin Vlk , Derya İlem-Özdemir٤ , Meliha Ekinci٤ , Seshasai Srinivasan , Amin Reza Rajabzadeh , Eduardo Ricci-Junior , Luciana Magalhães Rebelo Alencar , Mohammed Al Qahtani and Ralph Santos-OliveiraRadiolabeled nanomaterials for biomedical applications: radiopharmacy in the era of nanotechnology. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry. ۲۰۲۲, ۷:۸.

[۲] Patrick Boisseau, Bertrand Loubaton. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. Comptes Rendus Physique. ۱۲ ,۲۰۱۱,٦۲۰–٦۳٦.

[۳] Muskan Goel, Yuri Mackeyev and Sunil Krishnan. Radiolabeled nanomaterial for cancer diagnostics and therapeutics: principles and concepts. Cancer Nanotechnology. ۲۰۲۳ ,۱٤:۱٥.

[٤] Peizhi Yuwen , Wei Chen , Hongzhi Lv, Chen Feng, Yansen Li, Tao Zhang, Pan Hu, Jialiang Guo, Ye Tian, Lei Liu, Jiayuan Sun and Yingze Zhang. Albumin and surgical site infection risk in orthopaedics: a meta-analysis. BMC Surgery. ۲۰۱۷, ۱۷:۷.

[٥] Alessandra Spada, Jaber Emami, Jack A. Tuszynski, and Afsaneh Lavasanifar. The Uniqueness of Albumin as a Carrier in Nanodrug Delivery. Mol. Pharmaceutics ۲۰۲۱, ۱۸, ۱۸٦۲–۱۸۹٤.

[٦] Lomis N, Westfall S, Farahdel L, Mathotra M, Tim DS, Prakash S. Human serum nanoparticles for use in cancer drug delivery: process optimization and in vitro characterization. Nanomaterials. ۲۰۱٦; .٦:۱۱٦

[۷] E Fahrländer, S Schelhaas, A H Jacobs and K Langer. PEGylated human serum albumin (HSA) nanoparticles: preparation, characterization and quantification of the PEGylation extent. Nanotechnology. ۲۰۱٥;.۲٦:۱٤٥۱۰۳

[۸] Ram P. Das, Vishwa V. Gandhi, Beena G. Singha, Amit Kunwar, N. Naveen Kumar, K.I. Priyadarsini. Preparation of albumin nanoparticles: Optimum size for cellular uptake of entrapped drug (Curcumin). Colloids and Surfaces A. ٥٦٧, ٢٠١٩, ٨٦-٩٥

[٩] K. Lange, S. Balthasar, V. Vogel, N. Dinauer, H. von Briesen, D. Schubert. Optimization of the preparation process for human serum albumin (HSA) nanoparticles. International Journal of Pharmaceutics. ٢٥٧ ,٢٠٠٣, ١٦٩–١٨٠

[١٠] Amighi F, Emam-Djomeh Z, Labbaf-Mazraeh-Shahi M. Effect of different cross-linking agents on the preparation of bovine serum albumin nanoparticles. J Iran Chem Soc. ٢٠٢٠; ١٧,١٢٢٣–٣٥.

[١١] Feng-Yun J. Huang, Te-Wei Lee, Chih-Hao K. Kao, Chih-Hsien Chang, Xiaoning Zhang, Wan-Yu Lee, Wan-Jou Chen, Shu-Chi Wang, and Jem-Mau Lo. Imaging, Autoradiography, and Biodistribution of ١٨٨Re-Labeled PEGylated Nanoliposome in Orthotopic Glioma Bearing Rat Modeh. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. ٢٦, ٦, ٢٠١١

[١٢] Shen X., Liu X., Li T., Chen Y., Chen Y., Wang P., Zheng L., Yang H., Wu C., Deng S., et al. Recent Advancements in Serum Albumin-Based Nanovehicles toward Potential Cancer Diagnosis and Therapy. Front. Chem. ٢٠٢١, ٩, ٧٤٦٦٤٦.

ارزیابی دز دریافتی بدن، دست و چشم کارکنان پت – سی‌تی و سیکلوترون ناشی از رادیوداروی [18F]FDG **(کد مقاله : ۱۴۰۲)**

طراحی و شبیه‌سازی یک پویشگر PET جدید با میدان دید محوری گسترش‌یافته: مطالعه‌ای مبتنی بر شبیه‌سازی مونت‌کارلو GATE (کد مقاله : ۱۴۰۷)

محمد بابایی قانع*- مریم ساعد -[۱] علیرضا صدرممتاز [۱]
۱. دانشگاه گیلان ، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک

چکیده:
قطع‌نگاری گسیل پوزیترون یکی از روش‌های تصویربرداری عملکردی در حوزه پزشکی هسته‌ای است که میدان دید محوری کوتاه و حساسیت پایین از محدودیت‌های آن به شمار می‌رود. افزایش میدان دید محوری و طراحی پویشگرهای تمام‌بدن از راهکارهای بهبود حساسیت این سامانه است. در این پژوهش، یک سامانه تصویربرداری تمام‌بدن جدید مبتنی بر سرهای آشکارسازی به جای سامانه‌های رایج مبتنی بر هندسه حلقه‌ای و بلورهایی با ابعاد میان بلورهای یکپارچه و پیکسلی، با استفاده از شبیه‌ساز *GATE* طراحی شد. نتایج حاکی از بهبود۲۴٪ حساسیت و ۲۳٪ توان تفکیک فضایی این سامانه در مقایسه با پویشگر تجاری *Siemens Biograph Vision Quadra* است، که پتانسیل بالای این طراحی را تایید می‌کند.

کلمات کلیدی: قطع‌نگاری گسیل پوزیترون، حساسیت، پویشگر تمام بدن، استاندارد نما

Design and Simulation of a Novel PET Scanner with an Extended Axial Field of View: A GATE Monte Carlo Simulation Study

Babaei Ghane Mohammad [۱*]- Saed Maryam [۱] - Sadremomtaz Alireza[۱]
۱. University of Guilan,, Faculty of Basic Sciences, Department of Physics

Abstract:
Positron emission tomography (PET) is a metabolical imaging modality in nuclear medicine, with limitations such as a short axial field of view and low sensitivity. Increasing the axial field of view and designing total-body scanners are among the solutions to enhance the sensitivity of this system. In this study, a novel total-body scanner was designed using detector heads instead of conventional ring-based geometries and crystals with dimensions between monolithic and pixelated crystals, utilizing the GATE simulator. The results indicate a ۲٤٪ enhancement in sensitivity and a ۲۳٪ improvement in spatial resolution of this system compared to the commercial Siemens Biograph Vision Quadra scanner, confirming the high potential of this design.

Keywords: PET, sensitivity, Total-body scanner, NEMA standard

۱ - مقدمه:

قطع نگاری گسیل پوزیترون[۲۲۱] یک تکنیک تصویربرداری مولکولی غیر تهاجمی درون تنی[۲۲۲] است که از رادیونوکلئیدهای گسیلنده پوزیترون برای تصویر برداری عملکردی از اندام های بدن مورد استفاده قرار میگیرد[۱]. از زمان توسعه اولین پویشگر PET در اواسط دهه ۱۹۷۰، پیشرفت های فن‌آوری قابل توجهی حساسیت پویشگرهای PET مدرن را بهبود بخشیده است [۲]. به طور کلی حساسیت پویشگر PET را می توان با افزایش تعداد اشکارسازها و بهبود کسر جمع آوری[۲۲۳] و همچنین با گسترش میدان دید محوری (AFOV) بهبود بخشید. ایده گسترش میدان دید محوری برای نخستین بار توسط چری و همکاران در سال ۲۰۰۶ تحت عنوان پویشگر تمام بدن[۲۲۴] معرفی گردید [۳]. حساسیت این پویشگرها به طور قابل توجهی افزایش یافته بودند و همچنین به دلیل میدان دید محوری گسترده‌تر امکان تصویربرداری پویا از تمام بافت‌های مرتبط به طور همزمان را فراهم می نمودند. در این پژوهش، یک پویشگر PET تمام‌بدن، الهام‌گرفته از پویشگر walk-through PET [۴] در دانشگاه خنت بلژیک، مبتنی بر طراحی نوآورانه کریستال، جهت امکان‌سنجی دستیابی به ویژگی‌های کریستال‌های یکپارچه و پیکسلی به‌طور هم‌زمان در شبیه‌سازی مونت‌کارلو Gate طراحی شده است. برخلاف پویشگرهای رایج که از حلقه‌های آشکارسازی تشکیل می‌شوند، این پویشگر از ۱۶ سر آشکارساز ساخته شده که هرکدام از بلورهایی با ابعاد $2\times1\times1\ cm^3$ تشکیل شده‌اند. میدان دید محوری پویشگر طراحی‌شده ۱۰۵ cm بوده و جهت اعتبارسنجی، حساسیت این پویشگر در حضور یک چشمه نقطه‌ای در مرکز میدان دید(FOV[۲۲۵]) ، به‌صورت تحلیلی محاسبه و با نتایج شبیه‌سازی مقایسه شده است.

همچنین ویژگی‌های عملکردی کلیدی، شامل حساسیت، توان‌تفکیک فضایی، و کسر پراکندگی، با استفاده از آخرین استانداردهای NEMA و ابزار شبیه‌سازی مونت‌کارلو Gate بررسی شده و در نهایت، این ویژگی‌ها با پویشگر تجاری Siemens Biograph Vision Quadra مقایسه شده‌اند.

۲ - مواد و روش:

۲-۱- مشخصات پویشگر

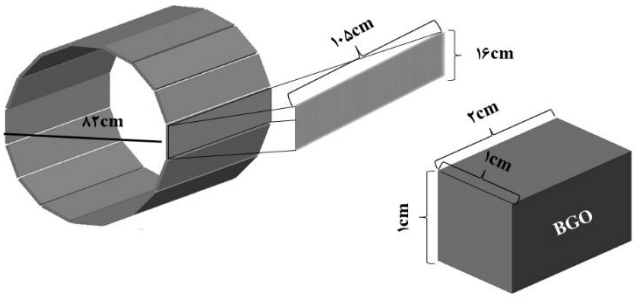
همانطور که پیشتر بیان گردید در طراحی پویشگر شبیه سازی شده PET، به‌جای استفاده از پیکربندی معمول حلقه‌ای، از سر آشکارساز استفاده شده است. مطابق شکل ۱ این پویشگر از ۱۶ سر ساخته شده که دارای میدان دید ۸۲ cm و میدان دید محوری[۲۲۶] ۱۰۵ cm است. هر سر از بلورهای آشکار ساز بیسموت ژرمانات[۲۲۷] به ابعاد $2\times1\times1\ cm^3$ که به‌صورت آرایه های ۱۰۵×۱۶ با فاصله مرکز تا مرکز بلور[۲۲۸] ۱ cm آرایش‌یافته اند تشکیل شده است. اطلاعات تفضیلی در رابطه با هندسه پویشگر و مقایسه آن با پویشگر تجاری Biograph Vision Quadra در جدول ۱ ارائه شده است.

---

[۲۲۱] PET
[۲۲۲] in vivo
[۲۲۳] Packing fraction
[۲۲۴] Total body scanner
[۲۲۵] Field of view
[۲۲۶] Axial Field of view
[۲۲۷] BGO
[۲۲۸] Crystal pitch

جدول ۱: مشخصات پویشگر تمام بدن پیشنهادی وBiograph Vision Quadra

ردیف	پویشگر پیشنهادی	Biograph Vision Quadra
نوع پویشگر	تمام بدن	تمام بدن
ابعاد بلور (cm)	۲×۱×۱	۲×۳۲/۰×۳۲/۰
جنس بلور	BGO	LSO
میدان دید محوری (cm)	۱۰۵	۱۰۵
قطرپویشگر (cm)	۸۲	۷۹



شکل (۱) هندسه پویشگر تمام بدن طراحی شده در شبیه‌ساز.Gate

۲-۲- اعتبار سنجی

جهت اعتبارسنجی پویشگر شبیه‌سازی‌شده، حساسیت سیستم برای یک چشمه نقطه‌ای در مرکز میدان دید محوری به‌صورت تحلیلی محاسبه ونتایج با حساسیت شبیه‌سازی‌شده تحت شرایط مشابه مقایسه گردید. حساسیت چشمه نقطه‌ای توسط سه عامل تعیین می‌شود: (۱) زاویه فضایی (Ω) در مرکز سیستم؛ (۲) مجذور بازده اشکارسازی بلور آشکارساز؛ (۳) پوشش فضایی[۵].حساسیت چشمه نقطه‌ای با رابطه زیر تعیین می‌شود:

$$S = \frac{E\Omega(PF)^2(\varepsilon_i^2)}{A\times t\times BR} \qquad (1)$$

در این فرمول، A و E به‌ترتیب نمایانگر فعالیت اولیه و نرخ گسیل پوزیترون هستند، t زمان پویش را نشان می‌دهد و BR بیانگر ضریب شاخه‌ای است.

۲-۳ ارزیابی عملکرد پویشگر

استانداردهای NEMA روش یکسانی برای اندازه‌گیری پارامترهای عملکردی PET ارائه می‌کنند[۶, ۷]. در این پژوهش، استاندارد NEMA NU ۲-۲۰۱۸ برای بررسی ویژگی‌های کلیدی عملکرد پویشگر مانند حساسیت، کسر پراکندگی، و توان‌تفکیک فضایی استفاده شده است[۷].

برای ارزیابی حساسیت و بر اساس دستورالعمل استاندارد NEMA، از فانتوم میله‌ای آلومینیومی استفاده شده است. این فانتوم از پنج لایه آلومینیومی تشکیل شده که ضخامت هر لایه ۲mm۵/ و طول آن ۷۰ cm است. در محاسبه حساسیت، از یک چشمه میله‌ای F^{18} با فعالیتMBq ۴ استفاده شده و حساسیت بر اساس رابطه زیر تعیین شده است:

$$\text{حساسیت} = \frac{\text{صحیح رویدادهای}}{\text{پویش زمان}\times\text{فعالیت}} \qquad (2)$$

برای اندازه‌گیری کسر پراکندگی، مطابق دستورالعمل‌های NEMA ، از یک فانتوم استوانه‌ای پلی‌اتیلنی به طول ۷۰ cm و قطر ۲۰ cm استفاده شد. در فاصله شعاعی ۴۵ میلی‌متری از مرکز فانتوم، حفره‌ای برای قرارگیری چشمه میله‌ای ^{18}F با فعالیت ۴ MBq تعبیه شده است[۷, ۸].کسر پراکندگی با استفاده از فرمول زیر محاسبه می‌شود:

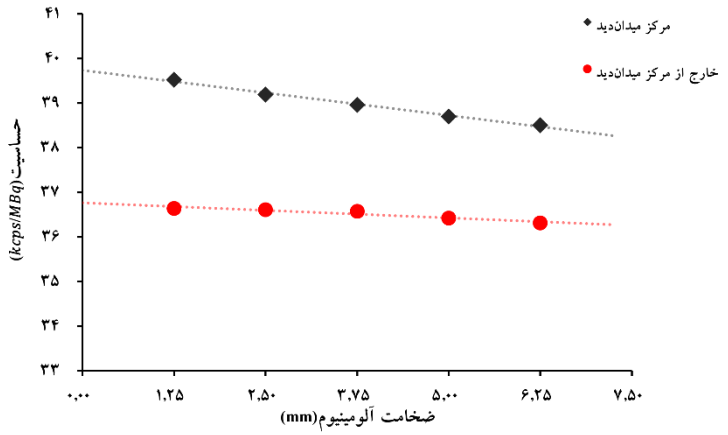
$$\text{کسر پراکندگی} = \frac{\text{پراکنده رویدادهای}}{\text{صحیح رویدادهای + پراکنده رویدادهای}} \qquad (3)$$

توان تفکیک فضایی، مطابق دستورالعمل‌های NEMA، به‌صورت پهنای نیم بیشینه (FWHM) تصویر بازسازی‌شده از یک چشمه نقطه‌ای تعریف می‌شود و در پروفایل‌های شعاعی، مماسی، و محوری اندازه‌گیری می‌گردد[۶, ۷] ، شش چشمه نقطه‌ای ^{18}F با قطر ۱ mm و فعالیت ۳MBq در شش موقعیت مرکز و $\frac{3}{8}$ میدان دید محوری در فواصل شعاعی ۱، ۱۰ و ۲۰ سانتی‌متری قرار داده شدند. تصاویر با استفاده از نرم‌افزار CASToR با اندازه پیکسل ۱۰۵۰×۸۲۰×۸۲۰ و اندازه وکسل mm^3 ۱×۱×۱ به کمک الگوریتم OSEM با ۳ تکرار و ۱۹ زیر مجموعه با فیلتر گاوسی بازسازی شدند.

۳ - نتایج:

نتایج مقایسه حساسیت تحلیلی و شبیه‌سازی سامانه تصویربرداری پیشنهادی را در حضور یک چشمه نقطه‌ای با فعالیت ۲MBq در مرکز میدان دید جهت اعتبارسنجی اختلاف ۲/۹ درصدی بین مدل تحلیلی و شبیه‌سازی‌شده را نشان می‌دهند. در این بررسی مقدار حساسیت مدل تحلیلی $\left(\frac{MBq}{kcps}\right)$ ۴۷/۹ و در شبیه سازی $\left(\frac{MBq}{kcps}\right)$ ۴۶/۵ به‌دست آمده است. شایان ذکر است که در این مقایسه، پنجره انرژی لحاظ نشده است.

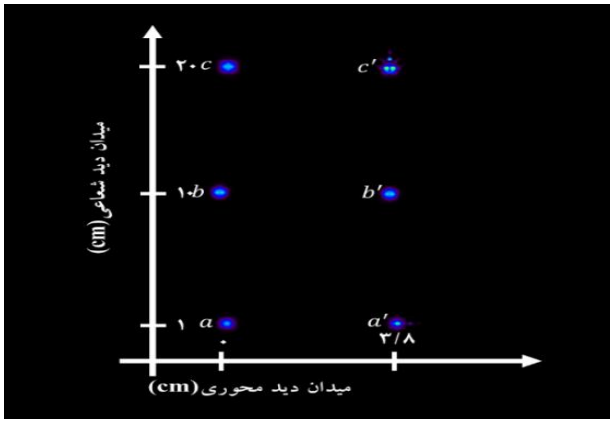
شکل ۲ نمودار حساسیت سامانه تصویربرداری پیشنهادی را به‌عنوان تابعی از ماده جاذب (ضخامت آلومینیوم) نشان می‌دهد. بر اساس استاندارد NEMA، حساسیت در دو موقعیت (مرکز میدان دید و در فاصله ۱۰ سانتی‌متری شعاعی از مرکز میدان دید) محاسبه شده است.نمودار پس از رسم برون‌یابی شده و حساسیت سامانه در ضخامت صفر ماده جاذب در جدول ۲ گزارش شده است.



شکل (۲) حساسیت سامانه به ازای ضخامت فانتوم آلومینیومی NEMA

کسر پراکندگی نشان‌دهنده نسبت رویدادهای پراکنده‌شده به رویدادهای صحیح است. شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که کسر پراکندگی سامانه تصویربرداری پیشنهادی برابر با ۳۵٪/۵ است.

شکل ۳ تصویر بازسازی شده چشمه نقطه‌ای را طبق استاندارد NEMA در ۶ موقعیت مختلف نشان می‌دهد.



شکل (۳) تصویر بازسازی شده چشمه نقطه ای F^{18} در شش موقعیت مرکز و $\frac{3}{8}$ میدان دید محوری در فواصل شعاعی ۱، ۱۰ و ۲۰ سانتی‌متری به وسیله الگوریتم OSEM با ۳ تکرار و ۱۹ زیر مجموعه توسط نرم افزار CASTOR

توان تفکیک متوسط (FWHM) چشمه نقطه‌ای به قطر ۱ میلی‌متر در سه جهت (شعاعی، محوری و مماسی) با استفاده از الگوریتم بازسازی OSEM در مرکز میدان دید برابر با ۲/۶۶ میلی‌متر به دست آمده است.

در جدول ۲، نتایج مقایسه کسر پراکندگی و توان تفکیک سامانه پیشنهادی با پویشگر تجاریBiograph Vision Quadra به اختصار ارائه شده است.

جدول ۲: مقایسه کسرپراکندگی و توان تفکیک مکانی پویشگر پیشنهادی و پویشگر تجاری Biograph Vision Quadra

		پویشگر پیشنهادی	Biograph Vision Quadra
حساسیت $(\frac{MBq}{kcps})$	مرکز میدان دید	۷۳/۳۹	۳۲
	فاصله ۱۰ cm	۷۶/۳۶	۵/۲۸
کسر پراکندگی(٪)		۵/۳۵	۸۳/۳۵
توان تفکیک (mm)	شعاعی	۷۱/۲	۲/۳
	مماسی	۷۳/۲	۳/۳
	محوری	۷۲/۲	۶/۳

۴ - نتیجه گیری و بحث:

مقایسه بین نتایج شبیه‌سازی و مدل تحلیلی، همان‌طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، تطابق خوبی را نشان می‌دهد. اختلاف ۲/۹ ٪ بین حساسیت پویشگر در مدل تحلیلی و شبیه‌سازی می‌تواند ناشی از عدم قطعیت در پارامترهای شبیه‌سازی و تغییرات در فرآیندهای فیزیکی باشد که به طور کامل در مدل تحلیلی در نظر گرفته نشده‌اند[۵].

مطابق جدول ۲، در مقایسه با پویشگر Biograph Vision Quadra[۹, ۱۰]، پویشگر طراحی‌شده به‌ترتیب ۲۴٪ حساسیت بالاتر در مرکز میدان دید و ۲۸/۹۸ ٪ حساسیت بیشتر در فاصله شعاعی ۱۰ سانتی‌متری ارائه می‌دهد.

در نگاه اول، حساسیت بالاتر می‌تواند به دلیل استفاده از ماده آشکارساز BGO باشد که در مقایسه با LSOچگالی بالاتر و ضریب تضعیف خطی بیشتری دارد ($0.96\ cm^{-1}$ در مقابل $0.87\ cm^{-1}$ برای فوتون‌های ۵۱۱ keV)[۱۱, ۱۲]. علاوه بر

این، کریستال‌های یکپارچه به دلیل کاهش تداخل نوری و بازده بالاتر در جمع‌آوری نور، تأثیر قابل‌توجهی در افزایش حساسیت دارند [۹].

بر اساس جدول ۲، کسر پراکندگی در پویشگر طراحی‌شده با پویشگر Biograph Vision Quadra قابل مقایسه است. اگرچه چگالی و عدد اتمی بالاتر BGO به افزایش حساسیت منجر می‌شود، اما احتمال شناسایی رویدادهای پراکنده را نیز افزایش می‌دهد[۱۲, ۱۳].با این حال، استفاده از کریستال‌هایی با ابعاد پیشنهادی به کاهش این محدودیت کمک کرده و تعداد رویدادهای پراکنده را کاهش می‌دهد.همچنین، توان تفکیک فضایی پویشگر طراحی‌شده به طور میانگین حدود ٪۲۳ نسبت به پویشگر Siemens Biograph Vision Quadraبهبود را نشان می‌دهد. این عملکرد بهبود یافته عمدتاً به دلیل چگالی بالاتر، توان توقف، و انتقال انرژی خطی BGO (LET)در مقایسه با کریستال‌های LSO است[۱۴]. علاوه بر این، ابعاد کریستال پیشنهادی با جمع‌آوری نور پیوسته در مقایسه با طراحی‌های پیکسل‌شده، توان تفکیک بالا را حفظ کرده و در عین حال حساسیت را بهبود می‌بخشند.

در این مطالعه، یک پویشگر PET جدید با ویژگی کریستال‌های BGO با ابعادی میان بلور های یکپارچه و پیکسلی شبیه‌سازی و طراحی شد. پویشگر PET پیشنهادی حساسیت و توان تفکیک فضایی برتری نسبت به پویشگر موجود نشان داد. این نتایج پتانسیل های بالای این طراحی پویشگر و بلورهای آشکارساز را نشان می دهد.

۵ - مراجع:

[۱]Vandenberghe, S., P. Moskal, and J.S. Karp, State of the art in total body PET. EJNMMI. Phys ۲۰۲۰. ۷: p. ۱-۳۳.
[۲]Surti, S., A.R. Pantel, and J.S. Karp, Total body PET: why, how, what for? IEEE Trans. Nucl. Radiat. Plasma. Med Sci., ۲۰۲۰. ٤(۳): p. ۲۸۳-۲۹۲.
[۳]Cherry, S.R., The ۲۰۰٦ Henry N. Wagner Lecture: of mice and men (and positrons)—advances in PET imaging technology. J. Nucl. Med., ۲۰۰٦. ٤۷(۱۱): p. ۱۷۳٥-۱۷٤٥.
[٤]Vandenberghe, S., et al., Walk-through flat panel total-body PET: a patient-centered design for high throughput imaging at lower cost using DOI-capable high-resolution monolithic detectors. EJNMMI. Phys, ۲۰۲۳. ٥۰(۱۲): p. ۳٥٥۸-۳٥۷۱.
[٥]Eriksson, L., et al., An investigation of sensitivity limits in PET scanners. Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., A, ۲۰۰۷. ٥۸۰(۲): p. ۸۳٦-۸٤۲.
[٦]Perkins, A., et al., NEMA Standards Publication NU ۲-۲۰۰۷: Performance measurements of positron emission tomographs. Ntl. Elec. Mfr. Assoc. , ۲۰۰۷.
[۷]Association, N.E.M. and N.E.M. Association, NEMA standards publication NU ۲–۲۰۱۸: performance measurements of Positron emission tomographs. Ntl. Elec. Mfr. Assoc. , ۲۰۱۸.
[۸]Zein, S.A., et al., Monte carlo simulation of the siemens biograph vision PET with extended axial field of view using sparse detector module rings configuration. IEEE Trans. Nucl. Radiat. Plasma. Med Sci., ۲۰۲۰. ٥(۳): p. ۳۳۱-۳٤۲.
[۹]Abi-Akl, M., et al., Monte Carlo simulation of the system performance of a long axial field-of-view PET based on monolithic LYSO detectors. EJNMMI Phys, ۲۰۲۳. ۱۰(۱): p. ۳۷.
[۱۰]Dadgar, M., et al., System characteristics comparison of the Walk-Through Total-Body PET and the Biograph Vision Quadra PET/CT. ۲۰۲۳.
[۱۱]Amako, K., et al., Comparison of Geant٤ electromagnetic physics models against the NIST reference data. IEEE Trans. Nucl., ۲۰۰٥. ٥۲(٤): p. ۹۱۰-۹۱۸.
[۱۲]Berg, E. and S.R. Cherry. Innovations in instrumentation for positron emission tomography. in Nucl Med Semin. ۲۰۱۸. Elsevier.

[۱۳]Zatcepin, A. and S.I. Ziegler, Detectors in positron emission tomography. Z. Phys, ۲۰۲۳. ۳۳(۱): p. ٤-۱۲.
[۱٤]Knoll, G.F., Radiation detection and measurement. John & Wiley Sons Inc, ۲۰۱۰.

تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی بر افزایش خطر سرطان به‌واسطه تشدید تابش ذرات هسته‌ای مواد رادیواکتیو طبیعی (کد مقاله : ۱۴۰۸)

محمد کرمی چگنی[۱]

۱.دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته

چکیده:

میدان‌های الکترومغناطیسی ناشی از خطوط انتقال برق فشار قوی می‌توانند تأثیرات گسترده‌ای بر محیط زیست و سلامت انسان داشته باشند. این تحقیق با هدف بررسی تأثیر این میدان‌ها بر رفتار ذرات رادیواکتیو طبیعی، به‌ویژه رادون، انجام شده است. رادون یک گاز رادیواکتیو است که از طریق تابش ذرات آلفا می‌تواند خطرات جدی برای سلامت انسان، از جمله سرطان ریه، ایجاد کند. با استفاده از شبیه‌سازی‌های عددی، حرکت و انرژی ذرات رادون در حضور میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی مدل‌سازی شد. نتایج نشان داد که این میدان‌ها می‌توانند انرژی و سرعت ذرات را به‌طور قابل توجهی افزایش دهند و منجر به یونیزاسیون گسترده مولکول‌های هوا شوند. انتقال برق فشار قوی می‌توانند به‌طور غیرمستقیم خطر ابتلا به سرطان را افزایش دهده. DNA افزایش

کلمات کلیدی: رادون ، بهمن یونیزاسیون ، برق فشار قوی ، سرطان ، رادیواکتیو طبیعی

۱- مقدمه:

میدان‌های الکترومغناطیسی به‌ویژه میدان‌های ایجادشده توسط خطوط انتقال برق فشار قوی، به‌طور گسترده در محیط‌های شهری و صنعتی وجود دارند. این میدان‌ها به دلیل استفاده گسترده از انرژی الکتریکی در زندگی روزمره انسان‌ها ایجاد می‌شوند و می‌توانند تأثیرات قابل توجهی بر محیط زیست و سلامت انسان‌ها داشته باشند. میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی ناشی از خطوط انتقال برق فشار قوی می‌توانند با تأثیر بر مواد و ذرات رادیواکتیو طبیعی، مانند رادون، که یک گاز رادیواکتیو است، شرایطی را ایجاد کنند که احتمال تولید یون‌ها و رادیکال‌های آزاد را در محیط افزایش دهد. این یون‌ها و رادیکال‌ها می‌توانند به بافت‌های بیولوژیکی آسیب رسانده و خطراتی برای سلامت انسان‌ها ایجاد کنند.

رادون یکی از مواد رادیواکتیو طبیعی است که به‌طور معمول در خاک، سنگ‌ها و آب‌های زیرزمینی یافت می‌شود. این گاز بدون رنگ و بو از تجزیه طبیعی رادیوم (Ra)به‌وجود می‌آید و در محیط به‌طور آزاد منتشر می‌شود. هنگامی که رادون وارد بدن انسان می‌شود (عمدتاً از طریق استنشاق هوا)، ذرات آلفا که ساطع می‌کند می‌توانند به سلول‌ها آسیب رسانده و به DNA آسیب‌های ژنتیکی وارد کنند. آسیب‌های DNA می‌توانند موجب جهش‌های ژنتیکی و در نتیجه سرطان ریه شوند. به‌ویژه افرادی که در مناطق با غلظت بالای رادون زندگی می‌کنند، بیشتر در معرض خطر ابتلا به سرطان ریه قرار دارند .با توجه به وجود میدان‌های الکترومغناطیسی قوی ناشی از خطوط انتقال برق فشار قوی، سؤالی که مطرح می‌شود این است که آیا این میدان‌ها می‌توانند تأثیرات چشمگیری بر مسیر حرکت ذرات رادون و در نتیجه افزایش میزان یونیزاسیون در محیط داشته باشند؟ آیا این میدان‌ها می‌توانند خطرات سرطان را از طریق تأثیر بر رفتار ذرات رادون و تابش آن‌ها افزایش دهند؟

در این تحقیق، به بررسی تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی بر افزایش خطر سرطان در افراد به‌واسطه تشدید تابش ذرات رادون پرداخته شده است. شبیه‌سازی‌هایی برای بررسی رفتار ذرات رادون در میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی خطوط انتقال برق انجام شد تا میزان تأثیر این میدان‌ها بر مسیر حرکت ذرات رادون، تعداد یونیزاسیون‌ها و در نهایت خطرات بهداشتی ناشی از آن‌ها بررسی شود. در این راستا، اثرات تابش ذرات آلفا ناشی از رادون و چگونگی تعامل آن با میدان‌های الکترومغناطیسی تحلیل شده است.

۲- پیشینه تحقیق

۲-۱- میدان‌های الکترومغناطیسی و تأثیرات آن‌ها

میدان‌های الکترومغناطیسی(EMF) ، به‌ویژه میدان‌های ناشی از خطوط انتقال برق فشار قوی، به دلیل شدت بالای انرژی و گستردگی آن‌ها، همواره مورد توجه تحقیقات علمی قرار گرفته‌اند. این میدان‌ها شامل میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی متغیر با فرکانس‌های پایین هستند که می‌توانند اثرات بیولوژیکی قابل توجهی بر موجودات زنده داشته باشند. طبق تحقیقات مختلف، اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: اثرات حرارتی و غیرحرارتی. در این میان، اثرات غیرحرارتی، از جمله تأثیر بر رفتار ذرات رادیواکتیو، اهمیت ویژه‌ای دارن. 【۲】 【۱

۲-۲- اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی بر مواد رادیواکتیو

مطالعات زیادی به بررسی رفتار ذرات رادیواکتیو تحت تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی پرداخته‌اند. طبق تحقیقات انجام‌شده توسط Al-Ani et al. (2019)، میدان‌های مغناطیسی قوی می‌توانند مسیر حرکت ذرات رادیواکتیو، از جمله ذرات آلفا، را تغییر داده و احتمال برخورد آن‌ها با مولکول‌های محیط را افزایش دهند 【۳】. این تغییر در مسیر حرکت باعث افزایش تعداد یونیزاسیون‌ها و تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود Boag et al. (1950). نیز تأثیرات مستقیم میدان‌های الکتریکی بر افزایش چگالی یونیزاسیون‌ها را مورد بررسی قرار داده‌اند و نشان داده‌اند که شدت میدان الکتریکی می‌تواند تولید یون‌ها را به طور قابل توجهی افزایش دهد. 【4】

۲-۳- میدان‌های الکترومغناطیسی و سلامت انسان

میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی می‌توانند خطراتی برای سلامت انسان‌ها به همراه داشته باشند. تحقیقات نشان داده‌اند که این میدان‌ها قادرند از طریق تأثیر بر رفتار ذرات رادیواکتیو، میزان تابش‌های یونیزان در محیط را افزایش دهند World Health Organization (WHO, 2004) . 【5】 اعلام کرده است که قرارگیری طولانی‌مدت در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌هایی مانند سرطان را افزایش دهد. 【6】

۲-۴- رادون و اثرات زیستی آن

رادون، یکی از گازهای رادیواکتیو طبیعی، به دلیل انتشار ذرات آلفا و تأثیر آن بر سلامت انسان به‌ویژه در مناطق با غلظت بالای این گاز، مورد توجه قرار گرفته است Darby et al. (2005). در مطالعه‌ای نشان داده‌اند که رادون دومین علت اصلی سرطان ریه پس از دخانیات است 【۷】. این تحقیق نشان می‌دهد که افزایش غلظت رادون در محیط‌های بسته و قرارگیری در معرض

میدان‌های الکترومغناطیسی می‌تواند خطرات بیشتری ایجاد کند 【۸】 . همچنین **Field et al. (2007)** بیان کرده‌اند که میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی می‌توانند شدت و دامنه تابش ذرات رادون را تحت تأثیر قرار دهند. 【9】

۲-۵- مطالعات شبیه‌سازی و عددی

تحقیقات عددی و شبیه‌سازی‌های انجام‌شده توسط Wang et al. (2018) نشان داده‌اند که میدان‌های مغناطیسی قوی قادرند سرعت و مسیر حرکت ذرات رادیواکتیو را تغییر داده و میزان انرژی منتقل‌شده به محیط را افزایش دهند 【۱۰】 . این مطالعه بر اهمیت بررسی رفتار ذرات در میدان‌های متغیر تأکید کرده است Kowalczuk et al. (2016) .نیز با استفاده از مدل‌سازی‌های عددی نشان دادند که میدان‌های الکتریکی در کنار میدان‌های مغناطیسی می‌توانند تأثیرات ترکیبی داشته باشند که احتمال آسیب به DNA را افزایش می‌دهد. 【11】

۲-۶- اثرات بر DNA و ایجاد بیماری‌های ژنتیکی

تابش‌های یونیزان ناشی از ذرات رادیواکتیو می‌توانند مستقیماً به DNA سلول‌ها آسیب رسانده و منجر به ایجاد جهش‌های ژنتیکی شوند (۲۰۰۲) .Little et al نشان داده‌اند که رادیکال‌های آزاد تولیدشده توسط یونیزاسیون، با احتمال بالایی به رشته‌های DNA حمله کرده و موجب شکستگی یا تغییر ساختار آن می‌شوند 【۱۲】 . این جهش‌ها به‌طور مستقیم با بروز سرطان ریه و سایر بیماری‌های ژنتیکی مرتبط هستند. 【13】

۲-۷- پژوهش‌های مرتبط با خطوط برق فشار قوی

مطالعات انجام‌شده در نزدیکی خطوط انتقال برق فشار قوی توسط Zmirou et al. (۲۰۰۲) نشان داده‌اند که شدت میدان‌های الکترومغناطیسی در این مناطق، همراه با افزایش غلظت رادون، می‌تواند تأثیرات منفی زیست‌محیطی ایجاد کند 【۱۴】 . این مطالعه همچنین به اهمیت اقدامات حفاظتی برای کاهش مواجهه انسان‌ها با میدان‌های الکترومغناطیسی اشاره کرده است【۱۵】.

۳- روش تحقیق

۳-۱- طراحی مدل شبیه‌سازی

هدف اصلی این تحقیق بررسی تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی بر رفتار ذرات رادون و تشدید خطر سرطان است. برای این منظور، از شبیه‌سازی‌های عددی استفاده شده است تا مسیر حرکت ذرات رادون تحت تأثیر میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی بررسی شود. در این مدل، **میدان‌های الکترومغناطیسی** به‌صورت **میدان‌های متناوب (AC)** در نظر گرفته شده‌اند که به‌شکل سینوسی در زمان تغییر می‌کنند و در راستای محور Z (عمودی) اعمال می‌شوند.

۳-۲-پارامترهای شبیه‌سازی و ورودی‌های مدل

برای طراحی مدل شبیه‌سازی، پارامترهای زیر به‌عنوان ورودی‌های مدل در نظر گرفته شده‌اند:

- ولتاژ خطوط انتقال برق فشار قوی 230 :کیلوولت
- فاصله فاز به فاز بین سیم‌ها 6 :متر
- میدان الکتریکی 31.4 V/m :، که به‌صورت متناوب در جهت z اعمال می‌شود.
- میدان مغناطیسی 0.001 :تسلا (ثابت در طول زمان)

جدول پارامترهای میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی

پارامتر	مقدار	توضیحات
ولتاژ خط انتقال(V)	۲۳۰,۰۰۰یا ۶۳۰,۰۰۰	ولتاژ نامی خطوط انتقال برق فشار قوی (معمولاً بین ۲۳۰ تا ۶۳۰ کیلوولت).
جریان خط انتقال(A)	۱,۰۰۰	جریان عبوری از خطوط انتقال برق (بسته به بار شبکه ممکن است تغییر کند).
فرکانس(Hz)	۵۰یا ۶۰	فرکانس جریان متناوب (بسته به استانداردهای کشور).
فاصله بین فازها (متر)	۶	فاصله بین سیم‌های سه‌فاز خطوط انتقال برای کاهش تداخلات الکترومغناطیسی.
ارتفاع سیم‌ها از سطح زمین (متر)	۲۰تا ۳۰	برای ایمنی و کاهش اثرات میدان‌ها بر محیط.
شدت میدان الکتریکی در سطح زمین(V/m)	۱,۰۰۰تا ۵,۰۰۰	شدت میدان الکتریکی در نزدیکی سطح زمین در زیر خطوط انتقال.

۳-۳ شبیه‌سازی یونیزاسیون‌ها و تحلیل انرژی

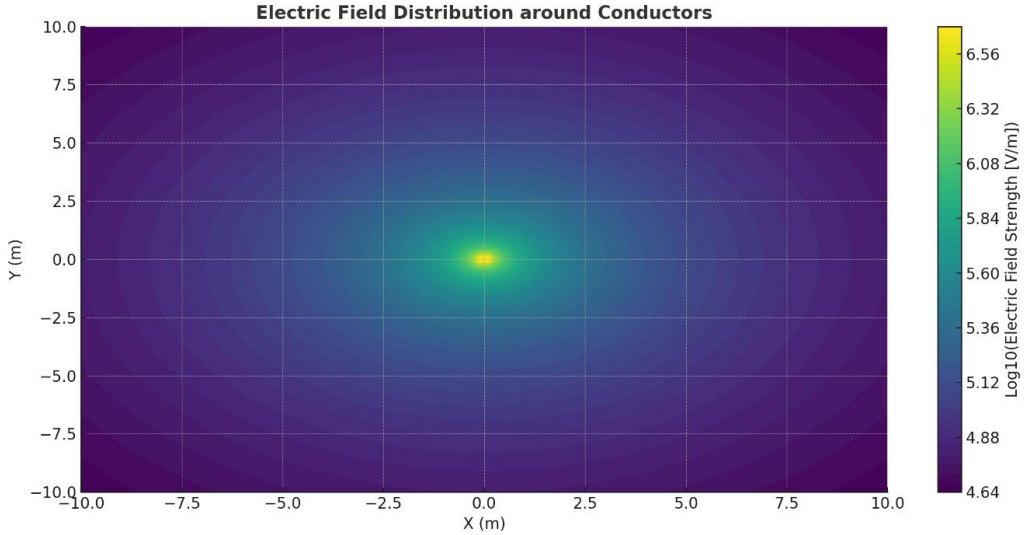
در طول شبیه‌سازی، برای هر گام زمانی میزان انرژی جنبشی ذره محاسبه می‌شود و در صورتی که این انرژی از آستانه یونیزاسیون فراتر رود، یونیزاسیون در محیط اتفاق می‌افتد. در این تحقیق، آستانه یونیزاسیون برای مولکول‌های اکسیژن و نیتروژن در جو به‌عنوان ۱۳.۶ الکترون‌ولت (eV) در نظر گرفته شده است.

با توجه به انرژی جنبشی ذره در هر لحظه، بررسی می‌شود که آیا انرژی ذره برای یونیزاسیون هوا کافی است یا خیر. در این راستا، تعداد یونیزاسیون‌های ایجاد شده توسط ذرات رادون در هر زمان محاسبه می‌شود. این تعداد یونیزاسیون‌ها با توجه به **تعداد ذرات رادون** که در اثر تابش در محیط تولید می‌شود، تأثیرات بر سلامتی انسان را ارزیابی می‌کند.

۳-۴- نرم‌افزار و کتابخانه های مورد استفاده

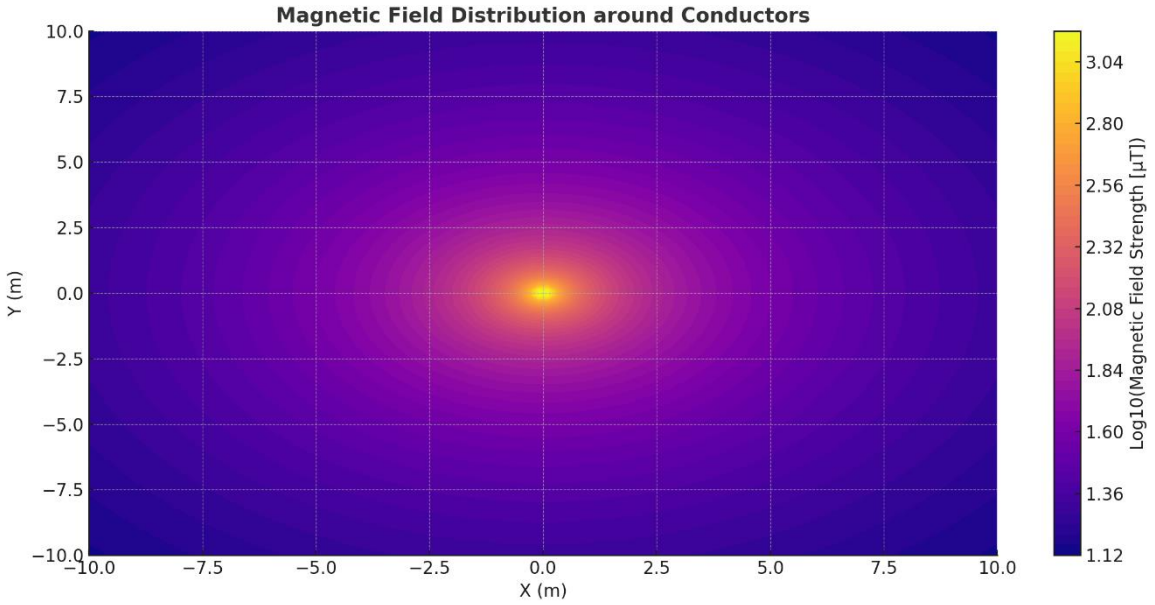
برای شبیه‌سازی‌ها و انجام محاسبات عددی از نرم‌افزار Pythonبا کتابخانه‌های NumPyبرای انجام محاسبات عددی و Matplotlibبرای رسم نمودارها استفاده شده است. همچنین، برای حل معادلات حرکت و انجام شبیه‌سازی‌های زمانی از حلگرهای عددی (RK45) استفاده شده است که دقت بالایی در حل معادلات دیفرانسیل دارند.

کتابخانه‌های SciPyبرای انجام عملیات‌های انتگرال‌گیری عددی و SymPyبرای حل مسائل نمادین و تحلیلی در نظر گرفته شده‌اند.



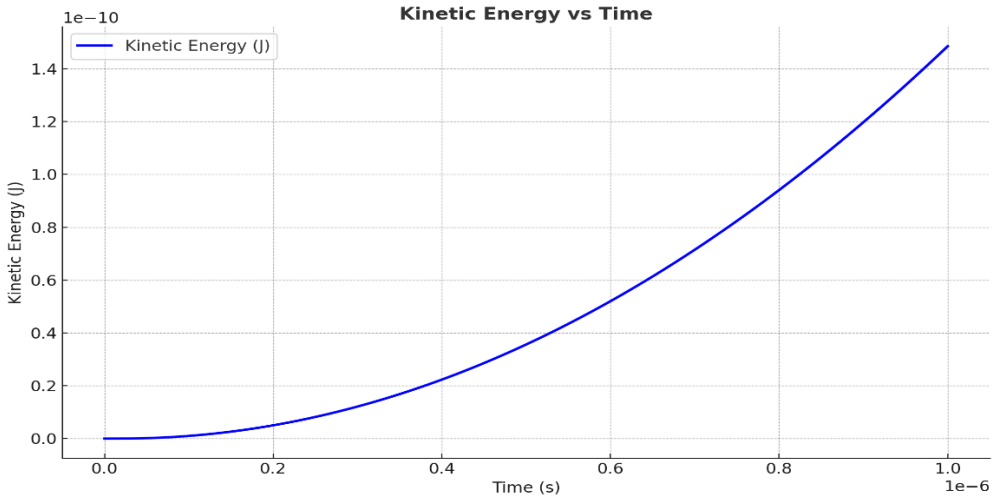
شکل(۱) توزیع میدان الکتریکی اطراف سیم‌های خطوط انتقال برق

شکل بالا توزیع میدان الکتریکی اطراف سیم‌های خطوط انتقال برق فشار قوی را نشان می‌دهد. این میدان به شدت وابسته به فاصله از سیم‌ها است و در نزدیکی سیم‌ها مقدار بسیار بالایی دارد. همان‌طور که در تصویر مشاهده می‌شود، شدت میدان با افزایش فاصله کاهش می‌یابد. این کاهش ناشی از رابطه معکوس شدت میدان با فاصه است..



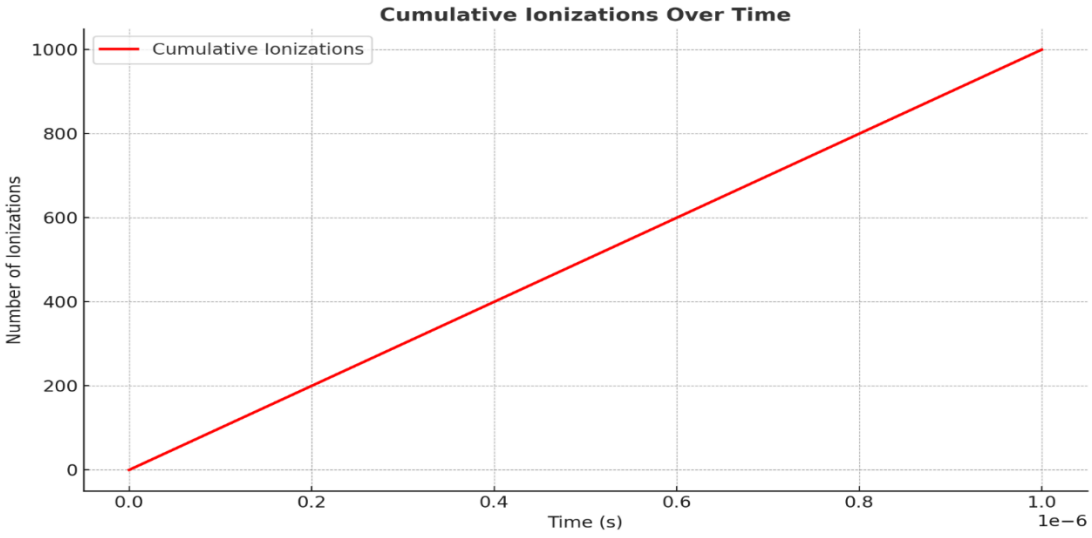
شکل(۲) توزیع میدان مغناطیسی اطراف سیم‌های خطوط انتقال برق

شکل بالا توزیع میدان مغناطیسی اطراف سیم‌های خطوط انتقال برق را نمایش می‌دهد. شدت میدان مغناطیسی در نزدیکی سیم‌ها بالاست و با افزایش فاصله به‌صورت لگاریتمی کاهش می‌یابد. این میدان ناشی از جریان عبوری از سیم‌ها است



شکل(۳) افزایش انرژی جنبشی و سرعت ذرات رادون

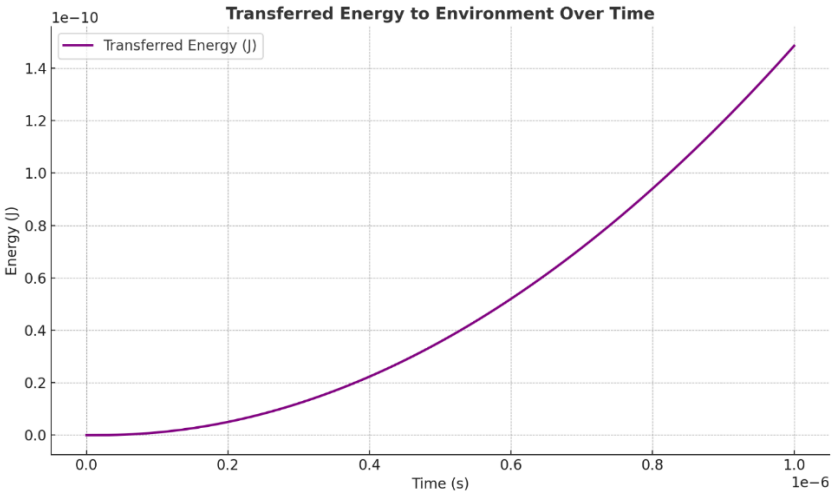
این افزایش انرژی به‌وضوح نشان می‌دهد که میدان‌های تولیدشده توسط خطوط انتقال برق قادر به شتاب‌دهی ذرات باردار هستند. سرعت بسیار بالای ذرات می‌تواند باعث نفوذ بیشتر تابش در محیط و افزایش خطرات ثانویه شود. این رفتار همچنین نقش میدان‌ها در تشدید اثرات رادیواکتیو را تقویت می‌کند.



شکل(۴) انرژی یونیزاسیون در محیط

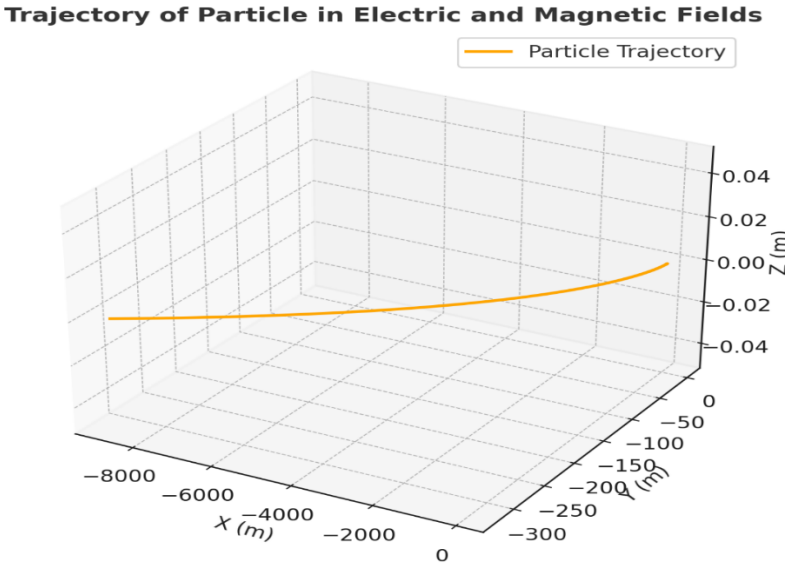
یونیزاسیون گسترده ناشی از افزایش انرژی جنبشی ذرات رادون به‌طور مستقیم با تغییرات شیمیایی محیط مرتبط است. تولید یون‌ها و رادیکال‌های آزاد می‌تواند به ایجاد شرایط اکسیداتیو در محیط منجر شود، که خطرات سلامتی مانند آسیب

به بافت‌های زیستی و DNA را به همراه دارد. در محیط‌های بسته، مانند خانه‌ها یا معادن، این اثرات می‌توانند تشدید شوند و منجر به تجمع گازهای سمی مانند ازن شوند.



شکل(۶) انتقال انرژی

این مقدار انرژی به محیط منتقل شده نشان‌دهنده قدرت میدان‌های خطوط انتقال برق در تغییر خواص شیمیایی مولکول‌های هوا است. انرژی منتقل‌شده می‌تواند باعث تشکیل گونه‌های جدید شیمیایی شود که ممکن است تأثیرات طولانی‌مدتی بر کیفیت هوا و سلامت انسان داشته باشد. علاوه بر این، افزایش یونیزاسیون می‌تواند به گرمایش محلی هوا منجر شود که اثرات محیطی بیشتری به همراه دارد.



شکل(۷) تغییر مسیر ذرات

این انحراف مسیر نشان‌دهنده پراکندگی تابش در محیط است. پراکندگی تابش می‌تواند باعث گسترش اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی به مناطق وسیع‌تر شود. این پدیده به‌ویژه در مناطق مسکونی یا صنعتی با غلظت بالای گاز رادون، خطرات بالقوه‌ای برای سلامت انسان ایجاد می‌کند.

۳-۵ همبستگی میان میدان‌ها و اثرات زیست‌محیطی

میدان‌های الکتریکی و مغناطیسی خطوط انتقال برق باعث ایجاد تأثیرات قابل توجهی بر محیط زیست، از جمله یونیزاسیون هوا و تغییرات شیمیایی مولکول‌ها شدند.

این نتایج نشان می‌دهند که میدان‌های قوی می‌توانند به تولید تابش‌های ثانویه، تغییرات شیمیایی و گرم‌شدن محلی هوا منجر شوند. این اثرات ممکن است به تخریب زیست‌بوم‌های حساس و افزایش خطرات محیطی منجر شوند

۴- نتیجه‌گیری

این تحقیق به بررسی تأثیر میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی بر رفتار ذرات رادون و خطرات زیست‌محیطی و بهداشتی مرتبط با آن پرداخته است. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهند که میدان‌های قوی الکتریکی و مغناطیسی توانایی شتاب‌دهی قابل‌توجه به ذرات رادیواکتیو مانند رادون را دارند. این شتاب‌دهی منجر به افزایش انرژی و سرعت ذرات شده و آن‌ها را قادر می‌سازد تا به مولکول‌های محیط انرژی منتقل کنند. این پدیده می‌تواند به یونیزاسیون گسترده هوا و تغییرات شیمیایی در مولکول‌های اکسیژن و نیتروژن منجر شود.

یونیزاسیون ایجاد شده توسط ذرات رادون می‌تواند اثرات مضر زیادی بر محیط زیست و سلامت انسان داشته باشد. گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و گازهایی مانند ازن که در این فرآیند تولید می‌شوند، می‌توانند کیفیت هوا را کاهش داده و به تخریب زیست‌بوم‌های حساس منجر شوند. از نظر بهداشتی، این یونیزاسیون باعث تولید تابش‌های ثانویه می‌شود که خطرات جدی برای سلول‌های بیولوژیکی دارند و به‌ویژه در مناطق با غلظت بالای گاز رادون، احتمال ابتلا به سرطان ریه را افزایش می‌دهند.

مسیر حرکت ذرات رادون نیز تحت تأثیر میدان‌های مغناطیسی منحرف شده و پراکندگی تابش در محیط را افزایش داده است. این پدیده می‌تواند اثرات تابش را به مناطق وسیع‌تری گسترش دهد و محیط‌های مسکونی و کاری در نزدیکی خطوط انتقال برق را بیشتر تحت تأثیر قرار دهد

ارکنانی که در نزدیکی خطوط انتقال برق فشار قوی و ایستگاه‌های پست برق فعالیت می‌کنند، به دلیل قرارگیری مستقیم در معرض میدان‌های الکترومغناطیسی قوی، در معرض بیشترین خطرات قرار دارند. حضور مداوم در این محیط‌ها می‌تواند منجر به جذب انرژی بیشتر توسط بدن و افزایش احتمال آسیب‌های بیولوژیکی شود. این خطرات به‌ویژه در محیط‌های بسته یا مناطق با غلظت بالای رادون تشدید می‌شوند، زیرا تابش‌های ثانویه و یونیزاسیون محیط در چنین شرایطی به مراتب بیشتر است. بنابراین، لازم است که اقدامات حفاظتی مناسب، از جمله کاهش مدت زمان قرارگیری در میدان‌ها و استفاده از تجهیزات ایمنی، برای این کارکنان به کار گرفته شود

در مجموع، این تحقیق نشان می‌دهد که میدان‌های الکترومغناطیسی خطوط انتقال برق فشار قوی می‌توانند اثرات غیرمستقیم مهمی بر محیط زیست و سلامت انسان داشته باشند. از این رو، ضرورت پایش و مدیریت این میدان‌ها، به‌ویژه در مناطق پرجمعیت و محیط‌های بسته، به‌شدت احساس می‌شود. همچنین، طراحی بهینه خطوط انتقال برق و انجام تحقیقات تکمیلی برای کاهش خطرات مرتبط با این میدان‌ها ضروری است. یافته‌های این تحقیق می‌تواند به طراحی سیاست‌های بهداشتی و محیطی مؤثر کمک کند و گامی مهم در مدیریت اثرات میدان‌های الکترومغناطیسی باشد

۵- مراجع:

۱. Al-Ani, M. et al. (۲۰۱۹): "Effect of Magnetic Fields on Radioactive Particle Motion." *Physics Review Journal.*
۲. Boag, J. W. et al. (۱۹۵۰): "Electric Fields and Ionization Rates." *Journal of Radiation Physics.*
۳. Darby, S. et al. (۲۰۰۵): "Radon Exposure and Lung Cancer Risk." *British Medical Journal.*
٤. Field, R. W. et al. (۲۰۰۷): "Electromagnetic Fields and Radon Emission." *Environmental Health Perspectives.*
٥. Kowalczuk, C. et al. (۲۰۱٦): "Combined Effects of Electric and Magnetic Fields." *International Journal of Radiation Biology.*
٦. Little, M. P. et al. (۲۰۰۲): "Radical Damage to DNA from Ionization." *DNA Repair Journal.*
۷. WHO Report. (۲۰۰٤): "Electromagnetic Fields and Health Risk." *World Health Organization Report.*
۸. Wang, J. et al. (۲۰۱۸): "Numerical Simulations of Radioactive Particle Behavior." *Computational Physics Journal.*
۹. Zmirou, D. et al. (۲۰۰۲): "Environmental Effects of High Voltage Power Lines." *Environmental Research Journal.*
۱۰. Czerski, P. et al. (۲۰۱۳): "Low Frequency Electromagnetic Fields and Human Health." *Frontiers in Public Health.*
۱۱. De Roos, A. J. et al. (۲۰۰۱): "Electromagnetic Field Exposure and Leukemia Risk." *Epidemiology Journal.*
۱۲. Darby, S. et al. (۲۰۰۵): "Residential Radon and Lung Cancer: Meta-Analysis." *The Lancet.*
۱۳. Krewski, D. et al. (۲۰۰٦): "Radon and Risk of Lung Cancer." *Epidemiological Reviews.*
۱٤. ICNIRP Guidelines. (۱۹۹۸): "Limits for Exposure to Time-Varying Electric, Magnetic and Electromagnetic Fields." *Health Physics.*
۱٥. Henshaw, D. L. et al. (۲۰۰۲): "Enhanced Radon Levels in Power Line Proximity." *Journal of Radiation Protection.*

ارزیابی عدم قطعیت تحویل دز در طول دوره درمان به روش پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده برای سرطان سر و گردن: یک مطالعه گذشته‌نگرانه (کد مقاله : ۱۴۱۴)

دیانی، مهدیه[۱]- رفعت متولی، لاله-[۱،۲]* خدابنده بایگی، ویدا[۱] -حسینیان ازغدی، علییه[۱،۲]، میری حکیم‌آباد، سیدهاشم[۱،۲]

۱. مرکز آنکولوژی و رادیوتراپی رضا، واحد آموزش و پژوهش
۲. دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه فیزیک

چکیده:

در این مطالعه گذشته‌نگرانه، عدم قطعیت دز تحویلی ناشی از خطاهای موقعیت‌دهی و خطاهای فیزیولوژیک بین جلسات درمان برای ۱۴ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن که با روش پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده ($IMRT$) تحت درمان قرار گرفته‌اند، با استفاده از تصاویر روزانه $MV\text{-}CBCT$مورد بررسی قرار گرفته است. تحلیل دز برای مقایسه پارامترهای DVH در اندام‌های در معرض خطر از جمله کانال نخاعی، نای، مری و غدد پاروتید با معیارهای پذیرش مشخص برای مدل ساخته شده با استفاده از تصاویر$CBCT$ انجام شده است. بر اساس نتایج این مطالعه، دز میانگین و V ۳۰غدد پاروتید و پس از آن دز بیشینه کانال نخاعی، بیشترین تخطی از معیارهای پذیرش را نشان داده‌اند. بر این اساس، تصویربرداری $CBCT$ در ارزیابی دقت ستاپ در سرطان‌های ناحیه سر و گردن مؤثر بوده و در مجموع، دزسنجی بر اساس آن می‌تواند در پایش روند درمان کمک کند.

کلمات کلیدی: سرطان سر و گردن، پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده، تغییرات بین جلسات درمان، اندام‌های در معرض خطر

Evaluating dose delivery uncertainty during treatment courses of intensity-modulated radiation therapy for H&N cancer: a retrospective study

Dayyani, Mahdieh[۱], Rafat-Motavalli, Laleh[۱،۲]*, Khodabandeh Baygi, Vida[۱], Hoseinian-Azghadi, Elie[۱،۲], Miri-Hakimabad, Hashem [۱،۲]

۱. Reza Radiotherapy and Oncology Center, Research and Education Department
۲. Ferdowsi University of Mashhad, Faculty of Science, Physics Department

Abstract:

In this retrospective study, uncertainty of dose delivery due to positioning and physiological errors during treatment courses of ١٤ head and neck cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) were investigated using MV-CBCT images. A dosimetric analysis has been conducted to compare the treatment and planning DVH parameters of the spinal channel, trachea, esophagus and parotid glands according to the Quantec criteria. Based on the results of this study, the mean dose and V٣٠ of the parotid glands, followed by the maximum dose of the spinal channel, showed the greatest violation of the acceptance criteria. Thus, Image-guided MV-CBCT was effective for the evaluation of set-up accuracy in H&N cancer, and dosimetric analysis based on CBCT can help in evaluating the treatment process.

Key words: Head and Neck cancer, Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), inter-fraction changes, organ-at-risk (OAR)

۱ - مقدمه:

سرطان سر و گردن هفتمین نوع سرطان شایع در جهان محسوب می‌شود[۱]. برای بیشتر سرطان‌های پیشرفته موضعی در این ناحیه، پرتودرمانی جزء اساسی درمان است که به صورت درمان پیش از جراحی، درمان اولیه و یا درمان تسکینی می‌باشد[۲]. در دهه‌های اخیر، پیشرفت‌های فناوری مانند پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده(IMRT[۲۲۹]) و پرتودرمانی با هدایت تصویر[۲۳۰] (IGRT)) موجب بهبود اثربخشی پرتودرمانی در سرطان‌های سر و گردن شده‌اند[۳, ۴]. لیکن، عدم قطعیت در ستاپ[۲۳۱] بیماران به دلایل مختلفی از جمله عدم تطابق دستگاه، تغییرات جابه‌جایی در جلسه‌های درمان[۲۳۲] و بین جلسه‌های درمان[۲۳۳] رخ می‌دهد[۵]؛ تغییرات بین جلسه‌های درمان که ناشی از کاهش وزن بیمار، کوچک شدن تومور و ساختارهای اطراف، و تغییرات در ستاپ روزانه است[۶, ۷]، یکی از نگرانی‌های اصلی در پرتودرمانی محسوب می‌شود. این تغییرات به‌صورت پیش‌رونده در طول دوره درمان رخ داده و میزان آن در هر بیمار متفاوت است. طرح‌های درمان برای سرطان سر و گردن با شدت تعدیل‌شده دارای گرادیان دز بالایی هستند که به تغییرات هندسی حساس‌اند. بنابراین، برای کاهش خطاهای دزسنجی، IMRT نیازمند مکان‌یابی دقیق‌تر هدف و تعیین موقعیت دقیق بیماران است؛ این موضوع به‌طور ویژه برای بیماران سر و گردن به دلیل نزدیکی حجم هدف به ساختارهای حیاتی مانند نخاع، ساقه مغز و اعصاب بینایی قابل توجه است[۸]. بنابراین کوچک‌ترین عدم قطعیت در ستاپ می‌تواند باعث به خطر افتادن پوشش هدف و نیز افزایش دز تحویلی به اندام‌های در معرض خطر شود. در پرتودرمانی با شدت تعدیل شده برای به حداقل رساندن عدم قطعیت‌های هندسی و ستاپ از سیستم‌های هدایت تصویر IGRT استفاده می‌شود که برای تعیین میزان این خطاها و تصحیح مکان هدف بسیار مؤثر هستند[۹-۱۲]. این اطلاعات دارای دو کاربرد اصلی هستند: ۱) یک پروتکل اصلاحی آنلاین (پیش‌بینانه)[۲۳۴] جهت هدایت دقیق ستاپ پیش از درمان، و ۲) یک رویکرد گذشته‌نگرانه[۲۳۵]. این دو روش به‌طور مشخص برای تعیین بهینه‌ترین حاشیه‌های PTV/PRV[۲۳۶] در پرتودرمانی و یا بازسازی دز دریافت‌شده توسط بیمار با استفاده از مجموعه داده‌های تصویری روزانه سی‌تی برای ارزیابی توزیع تجمعی دز از جلسات

---

[۲۲۹] Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)

[۲۳۰] Image-guided radiation therapy (IGRT)

[۲۳۱] Set-up

[۲۳۲] Intra-fraction Motion

[۲۳۳] Inter-fraction Motion

[۲۳٤] Prospective or online correction protocol

[۲۳۵] Retrospective approach

[۲۳٦] Planning Target Volume (PTV)/ Planning organ at risk volume (PRV)

متعدد درمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین، CBCT[۲۳۷] ابزاری ارزشمند برای تجزیه و تحلیل ویژگی‌های حرکتی بین جلسات درمان بیماران و تأثیر دزسنجی ناشی از آن است[۵].

در این مطالعه، هدف ما ارزیابی عدم قطعیت دز تحویلی در بافت‌های سالم و اندام‌های در معرض خطر در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن است. هدف اصلی، بررسی میزان اختلاف بین دز طراحی شده و دز تحویلی به اندام‌های در معرض خطر در بیماران تحت درمان در مرکز رادیوتراپی و انکولوژی رضا می‌باشد.

۲ - روش کار:

۲-۱- جمع‌آوری داده‌های بیماران

در این مطالعه گذشته‌نگرانه، ۵۵ تصویر CBCT از ۱۴ بیمار ناحیه سر و گردن، شامل سرطان زبان (۳ بیمار)، حنجره (۳ بیمار)، نازوفارنکس (۴ بیمار)، تیروئید (۳ بیمار) و Buccal SCC (۱ بیمار) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. پیش از شروع درمان، تصویربرداری طراحی درمان pCT[۲۳۸] با ضخامت برش ۳ میلی‌متر با استفاده از دستگاه Siemens SOMATOM Definition AS برای ترسیم مرزبندی[۲۳۹] و طراحی پرتودرمانی انجام شده است. نخست، پزشک متخصص با استفاده از سیستم طراحی درمان Prowess Panther مرزبندی‌های قبل از درمان را روی تصویر pCT ترسیم کرده که شامل حجم‌های هدف بالینی (CTV)[۲۴۰] و اندام‌های در معرض خطر از جمله کانال نخاعی، نای، مری و غدد پاروتید است. سپس، بر اساس دز تجویزی و در نظر گرفتن معیارهای محدود کننده دز اندام‌های در معرض خطر، فیزیک پزشک درمان را طراحی نموده است. همه بیماران تحت پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده (SIB-IMRT) با شتاب‌دهنده خطی Artiste (Siemens Medical, Erlangen, Germany) در فاصله دی ماه ۱۴۰۱ تا اردیبهشت ماه ۱۴۰۲ در مرکز تخصصی رادیوتراپی و انکولوژی رضا (ع) تحت درمان بوده‌اند. علاوه بر این، برای همه بیماران طرح درمان IMRTبا دزهای تجویزی ۶۰ تا ۷۰ گری، شامل ۳۰ الی ۳۳ جلسه به‌صورت متوالی با دو روز استراحت در هفته اعمال شده است. دز هر جلسه درمان برای بیماران ۲ تا ۲/۱۲ Gy بوده است. تصاویر MV-CBCT روزانه با ضخامت برش ۲.۱۲ میلی‌متر و با استفاده از دستگاه Siemens Artiste پیش از هر جلسه درمانی ثبت شدند. در این مطالعه، بررسی برای تعداد ۴ جلسه درمانی مختلف از تصاویر MV-CBCT برای هر بیمار انجام شده است.

---

[۲۳۷] Cone beam computed tomography (CBCT)

[۲۳۸] Planning CT (pCT)

[۲۳۹] Contour

[۲۴۰] Clinical Target Volume

۲-۲- مرزبندی تصاویر CBCT

نخست، تصاویر روزانه MV-CBCT به سیستم طراحی درمان Prowess Panther منتقل و بر روی تصاویر مربوط به هر جلسه درمان، تثبیت[۲۴۱] تصاویر مطابق با اتاق درمان انجام شده است سپس، مرزبندی اندام‌های در معرض خطر شامل کانال نخاعی، نای، مری و غدد پاروتید بر روی تصاویر CBCT متناظر انجام شده است. در نهایت، برای ارزیابی تغییرات حرکت‌های بین جلسات درمان، مقایسه بین مرزبندی اندام‌های در معرض خطر تصاویر CBCT و pCT انجام شده است.

شکل ۱ برهم نهی تمام مرزبندی‌های CBCT بر روی تصاویر pCT و در مقایسه با مرزبندی اصلی طرح درمان نشان داده شده است.

۲-۳- ارزیابی دز

تصاویر CBCT به دلیل وضوح ضعیف بافت نرم، FOV[۲۴۲] محدود و آرتیفکت‌های[۲۴۳] ناشی از حرکات بیمار برای محاسبات دزسنجی جلسات درمان مناسب نیستند. از طرف دیگر، محاسبات دز در جلسات درمان نمی‌تواند بر روی تصاویر pCT انجام شود، زیرا در برخی از موارد با برهم‌نهی تصاویر روزانه و pCT، مرزبندی‌های بافت نرم مربوط به جلسات درمان بر روی ناحیه استخوان تصاویر pCT قرار می‌گیرند و بنابراین برآورد دز تحویلی اندام‌های در معرض خطر صحیح نمی‌باشد. به همین منظور، دزسنجی بیماران سر و گردن با استفاده از یک مدل مصنوعی[۲۴۴] ۵ بافتی انجام شده است که دارای HUهای مختلفی شامل بافت نرم، ریه، هوا، استخوان و دندان‌ها هستند. بنابراین، در این روش، نخست همه مرزبندی‌های بافت‌های ذکر شده بر اساس تصاویرCBCT هر جلسه درمان ترسیم شده‌اند. سپس، برای هر یک از ۵ بافت باتوجه به تصاویر pCT، مقدار HU برای هر بیمار نمونه‌برداری شده است. در نهایت، مدل ۵ بافتی بر اساس مقادیر میانگینHU با پر کردن مرزبندی‌های خارجی، ریه، راه‌های هوایی، استخوان و دندان، ساخته شده است. این مدل به عنوان نمایشی از بافت‌ها و اندام‌های موجود در بدن بیمار عمل می‌کند. محاسبات دز با در نظر گرفتن مدل تخت بیمار و پارامترهای DVH اندام‌های در معرض خطر موردنظر استخراج شده است.

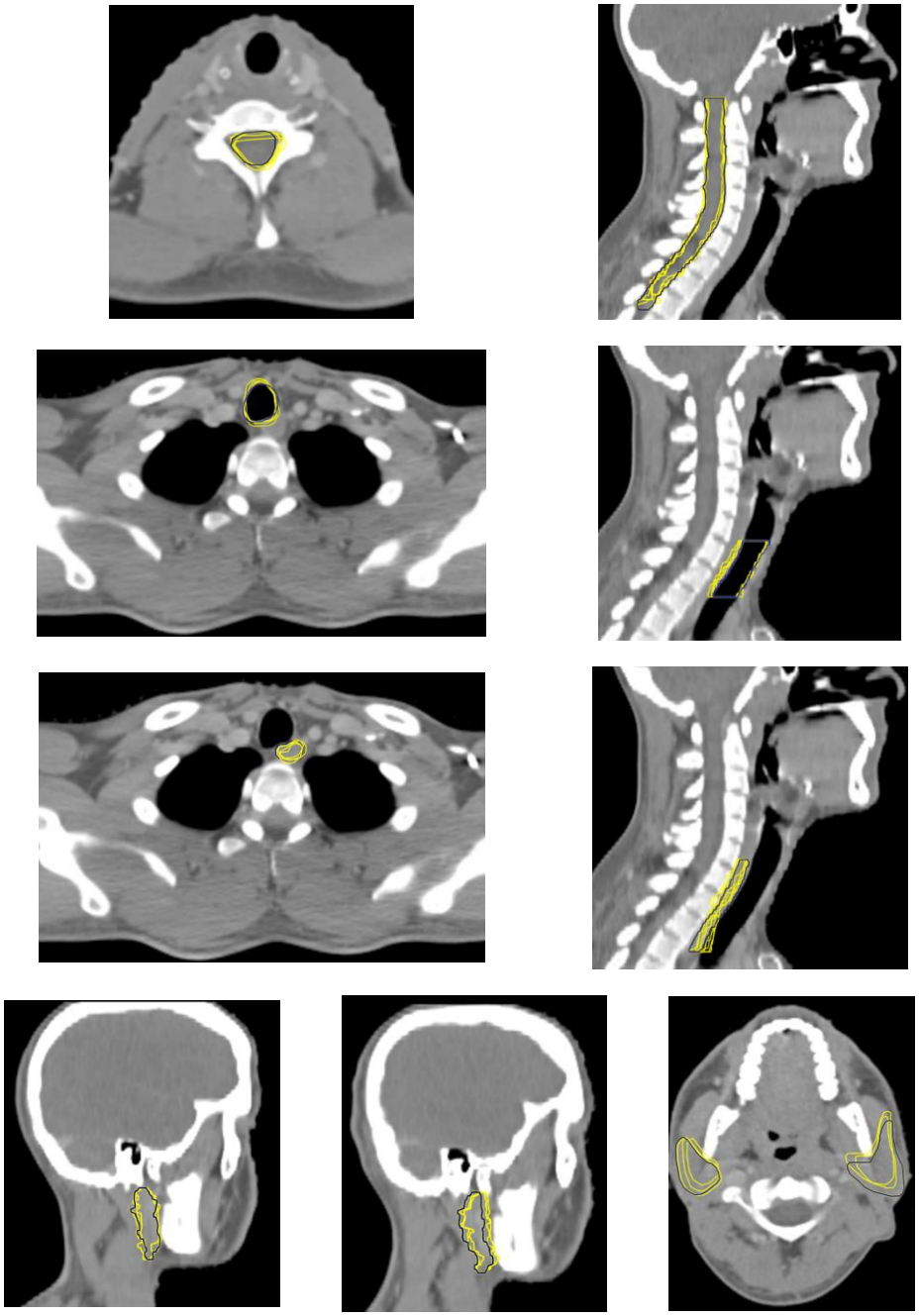
---

[۲۴۱] Registration

[۲۴۲] Field of view

[۲۴۳] Artifact

[۲۴۴] Synthetic Model

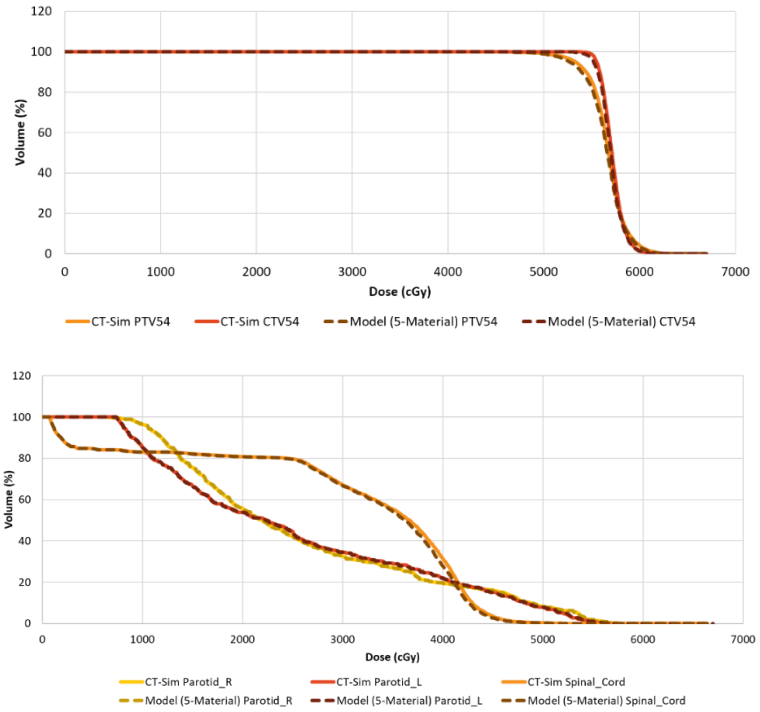


شکل ۱. برهم‌نهی مرزبندی‌ها برای یک بیمار به عنوان نمونه (مرزبندی‌های زرد رنگ مربوط به تصاویر روزانه و مرزبندی‌های آبی تیره مربوط به تصاویر pCT).

به منظور تایید صحت این روش، محاسبات آزمایشی برای یک طرح درمان نمونه انجام شده است. بدین صورت که، یک بار محاسبات بر روی تصاویر pCT و یک بار بر روی مدل مصنوعی ۵ بافتی ساخته شده از pCT شامل ۵ مقدار مربوط به بافت نرم، ریه، هوا، استخوان و دندان‌ها، انجام شده است. نتایج این دو محاسبه بر اساس منحنی‌های DVH در شکل ۲ ارائه شده است.

محدودیت‌های دز اجرایی برای اندام‌های در معرض خطر، به شرح زیر مشخص شده است: کانال نخاعی (بیشینه دز<۵۰ گری)، نای (میانگین دز<۳۶-۴۵ گری)، مری (بیشینه دز<۶۰ گری و میانگین دز<۳۴-۴۵ گری)، غدد پاروتید (میانگین دز<۲۰-۲۴ گری، حداکثر دز<۶۰ گری و۵۰-۴۵٪V۳۰<) (جدول ۱).

پارامترهای DVH مورد نظر برای کانال نخاعی، نای، مری و غدد پاروتید برای همه ۱۴ بیمار استخراج شده است که در آن معیارهای پذیرش QUANTEC برای پارامترهای DVH نشان داده شده است.



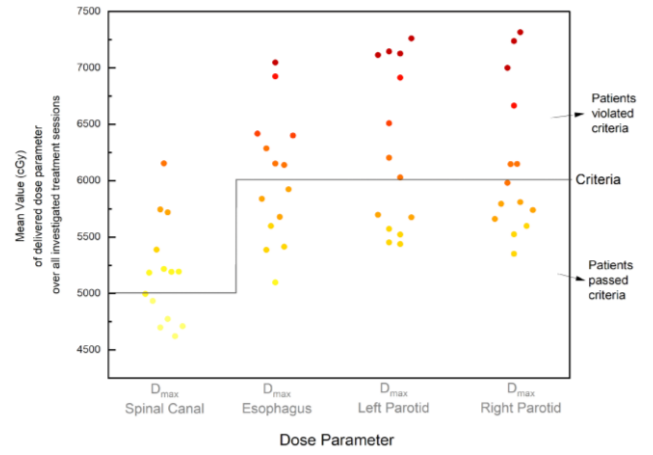
شکل ۲. مقایسه DVH محاسبه شده بر روی تصاویر pCT (خطوط پر) و تصاویر ساخته شده بر اساس pCT (خطچین) که تطابق خوبی بین این دو نوع محاسبات را نشان می‌دهد.

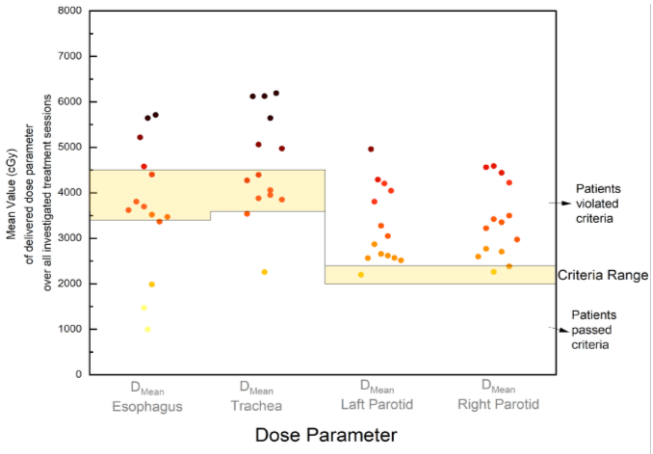
اهداف محدودیت دز برای اندام‌های در معرض خطر سر و گردن	
نای: دز میانگین Gy ۴۵-۳۶<	کانال نخاعی: بیشینه دز Gy ۵۰ > (۰٫۱ cc)
غدد پاروتید : دز میانگین Gy ۲۴-۲۰ < ,بیشینه دز Gy ۶۰ > V۳۰<۴۵-۵۰٪	مری : دز میانگین Gy ۴۵-۳۴ < بیشینه دز Gy ۶۰ >

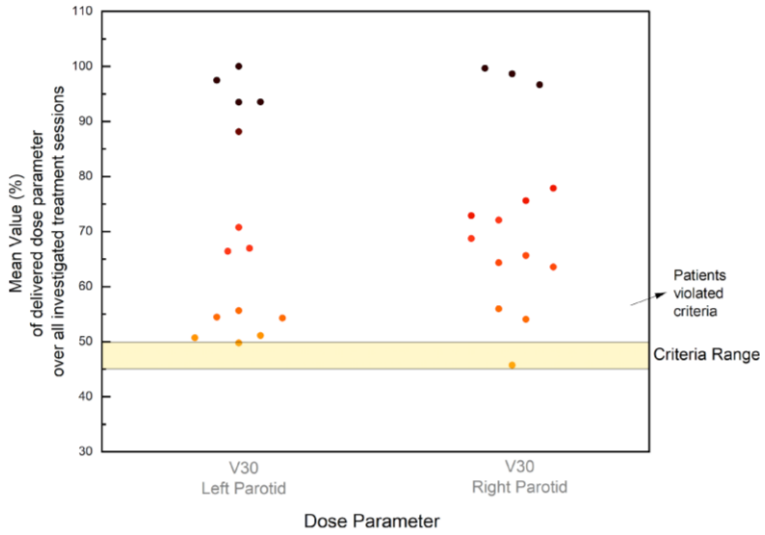
۳- نتایج:

در مجموع ۵۵ تصویر CBCT روزانه از ۱۴ بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. پارامترهای DVH برای نخاع، نای، مری و غدد پاروتید بر اساس مدل اصلی بر اساس تصاویر pCT و نیز مدل ۵ بافتی ساخته شده بر اساس تصاویر روزانه محاسبه شده است. با توجه به محدودیت‌های دز اندام‌های در معرض خطر و اولویت‌بندی در دستورالعمل DAHANCA، کانال نخاعی به عنوان یک ساختار مهم در IMRT سر و گردن شناخته می‌شود. با این حال، غدد پاروتید، مری و نای نیز مهم هستند، زیرا ممکن است باعث ایجاد سمیت جدی اما قابل کنترل شوند[۱۳]؛ بنابراین، در این مطالعه پارامترهای DVH بر اساس معیارهای Quantec (جدول ۱) برای هر ۱۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفته است.

در شکل‌های ۳، (الف)، (ب) و (ج)، مقدار میانگین پارامترهای DVH به‌ترتیب برای Dmean، Dmax و V۳۰ مربوط به اندام‌های در معرض خطر مختلف و برای همه ۱۴ بیمار نسبت به معیار پذیرش نشان داده شده است. در مواردی که معیار پذیرش شامل دو مقدار محدود کننده دز باشد، کل این ناحیه به رنگ زرد نشان داده شده است. با توجه به هر نمودار، تعداد بیمارانی که دز تحویلی آن‌ها از معیارهای موردنظر تجاوز کرده‌اند، مشخص شده است. با توجه به نتایج این مطالعه، دز میانگین و V ۳۰ غدد پاروتید و پس از آن دز بیشینه کانال نخاعی، بیشترین تخطی از معیارهای پذیرش را نشان داده‌اند (به‌ترتیب۱۳ بیمار و ۸ بیمار).







شکل ۳. (الف) مقدار میانگین دز بیشینه اندام‌های در معرض خطر، (ب) مقدار میانگین دز میانگین اندام‌های در معرض خطر، (ج) مقدار میانگین V_{30} اندام‌های در معرض خطر، در ۴ جلسه درمان برای ۱۴ بیمار سر و گردن.
(خط مشکی معیار پذیرش).

۴- بحث و نتیجه گیری:

هدف از این مطالعه گذشته‌نگرانه، بررسی خطاهای موقعیت‌دهی و خطاهای فیزیولوژیک در اندام‌های در معرض خطر و عدم قطعیت دز ناشی از آن در طول دوره درمان برای سرطان‌های ناحیه سر و گردن به روش پرتودرمانی با شدت تعدیل شده است. این ارزیابی بر اساس مقایسه پارامترهای دز مدل جلسات روزانه درمانی با دز تحویلی و معیارهای پذیرش است. در برخی از مطالعات، مکان حجم هدف و اندام‌های در معرض خطر و همچنین اثر دزسنجی تغییرات بین جلسات درمان بر روی این اندام‌ها ارزیابی شده است. به عنوان مثال، لاوسون و همکاران[۲۴۵] [۱۴] اثر دزسنجی خطاهای تصادفی ستاپ روزانه بر توزیع ایزودز را در ۱۲ بیمار تحت درمان با IMRT برای سرطان سر و گردن با استفاده از سیستم تأیید KV OBI ارزیابی کرده‌اند. نتایج آنها هیچ تغییری در میانگین دز نشان نداده است، اما کاهش معنی‌دار ۱۲.۱ درصدی در حداقل دز تحویلی به حجم‌های هدف را نشان داده است. همچنین، در مطالعه‌ای که بر اساس دزسنجی تصاویر CBCT توسط هو و همکاران[۲۴۶] [۱۵] انجام شده است، با وجود مشاهده کاهش وزن بیمار و کاهش حجم پاروتید، هیچ دز اضافی قابل توجهی برای اندام‌های در معرض خطر گزارش نشده است. از طرف دیگر، کاستلی و همکاران[۲۴۷] [۱۶] دریافتند که بیماران با تغییرات آناتومیکی در طول درمان بیش از ۲.۵ گری در غدد پاروتید دز بیش از حد دریافت کردند. علاوه بر این، آنها مشاهده کردند که طراحی مجدد هفتگی میانگین دز غده

[۲۴۵] Lawson et al.

[۲۴۶] Ho et al.

[۲۴۷] Castelli et al.

پاروتید را تا ۴ گری کاهش داده است. همچنین، در مطالعه لی و همکاران[۲۴۸]، میانگین ۱۵ درصد تفاوت بین دز متوسط پاروتید و دز طراحی شده گزارش شده است[۴]. در این مطالعه، کاهش حجم غده پاروتید چپ و راست ناشی از پرتودرمانی در یک مورد با کاهش وزن زیاد به ترتیب ۱۹ و۱۱/۲ سانتی‌متر مکعب بوده است که منجر به تفاوتی تقریباً ۸ و ۲۰ درصدی بین دز میانگین دریافت شده و دز طراحی شده، شده است. با توجه به مطالعات پیشین، غدد پاروتید نه تنها منقبض می‌شوند، بلکه در طول دوره درمان به ناحیه با دز بالا منتقل می‌شوند، بنابراین این اندام‌ها ممکن است با حجم‌های هدف همپوشانی داشته باشند[۶, ۱۷]. بنابراین، تغییرات آناتومیکی در طول دوره پرتودرمانی IMRT باید برای تشخیص هرگونه تغییر در موقعیت اندام‌های در معرض خطر و حجم هدف طراحی شده به‌ویژه برای سرطان نازوفارنکس نظارت شود. بنابراین، تصویربرداریCBCT در ارزیابی دقت در تنظیم موقعیت مکانی بیماران در سرطان‌های سر و گردن مؤثر بوده و در مجموع، تحلیل دزسنجی بر اساس این تصاویر می‌تواند در پایش روند درمان کمک کند. همان‌طور که چن و همکاران[۲۴۹] [۱۸] به این نتیجه رسیدند که پرتودرمانی تطبیقی در بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن مفید است. این مطالعات از اجرای روش‌های IGRT برای بیماران سرطان سر و گردن تحت درمان با IMRT حمایت می‌کنند.

۵- مراجع:

[۱] https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics.

[۲] Mody, M.D., et al., Head and neck cancer. The Lancet, ۲۰۲۱. ۳۹۸(۱۰۳۱۸): p. ۲۲۸۹-۲۲۹۹.

[۳] Bucci, M.K., A. Bevan, and M. Roach III, Advances in radiation therapy: conventional to ۳D, to IMRT, to ٤D, and beyond. CA: a cancer journal for clinicians, ۲۰۰۵. ۵۵(۲): p. ۱۱۷-۱۳٤.

[٤] Lee, N., et al., Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۰۳. ۵۷(۱): p. ٤۹-٦۰.

[۵] He, W., et al., Assessing the Dosimetric Consequence of Inter-fractional Setup Shifts on Helical TomoTherapy Plans with Independent Dose Calculation. J Cancer Sci Ther ۲: ۱۳٦-۱٤٤. doi: ۱۰,٤۱۷۲/۱۹٤۸-۵۹۵٦,۱۰۰۰۰۳۹. OMICS Publishing Group J Cancer Sci Ther ISSN, ۱۹٤۸. ۵۹۵٦: p. ۱۳٦-۱٤٤.

[٦] Barker Jr, J.L., et al., Quantification of volumetric and geometric changes occurring during fractionated radiotherapy for head-and-neck cancer using an integrated CT/linear accelerator system. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۰٤. ۵۹(٤): p. ۹٦۰-۹۷۰.

[۲٤۸] Lee et al.

[۲٤۹] Chen et al.

[۷] Kreppel, M., et al., Combined-modality treatment in advanced oral squamous cell carcinoma. Primary surgery followed by adjuvant concomitant radiochemotherapy. Strahlentherapie und Onkologie, ۲۰۱۱. ۱۸۷.

[۸] Ciardo, D., et al., Set-up errors in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy: quantitative comparison between three-dimensional cone-beam CT and two-dimensional kilovoltage images. Physica Medica, ۲۰۱۵. ۳۱(۸): p. ۱۰۱۵-۱۰۲۱.

[۹] Den, R.B., et al., Daily image guidance with cone-beam computed tomography for head-and-neck cancer intensity-modulated radiotherapy: a prospective study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۱۰. ۷۶(۵): p. ۱۳۵۳-۱۳۵۹.

[۱۰] Li, H., et al., Comparison of ۲D radiographic images and ۳D cone beam computed tomography for positioning head-and-neck radiotherapy patients. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۰۸. ۷۱(۳): p. ۹۱۶-۹۲۵.

[۱۱] Oh, Y.K., et al., Assessment of setup uncertainties for various tumor sites when using daily CBCT for more than ۲۲۰۰ VMAT treatments. Journal of applied clinical medical physics, ۲۰۱٤. ۱۵(۲): p. ۸۵-۹۹.

[۱۲] Schubert, L.K., et al., A comprehensive assessment by tumor site of patient setup using daily MVCT imaging from more than ۳,۸۰۰ helical tomotherapy treatments. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۰۹. ۷۳(٤): p. ۱۲٦۰-۱۲٦۹.

[۱۳] Jensen, K., et al., The danish head and neck cancer group (DAHANCA) ۲۰۲۰ radiotherapy guidelines. Radiotherapy and Oncology, ۲۰۲۰. ۱۵۱: p. ۱٤۹-۱۵۱.

[۱٤] Lawson, J.D., et al., Quantification of dosimetric impact of implementation of on-board imaging (OBI) for IMRT treatment of head-and-neck malignancies. Medical Dosimetry, ۲۰۰۷. ۳۲(٤): p. ۲۸۷-۲۹٤.

[۱۵] Ho, K.F., et al., Monitoring dosimetric impact of weight loss with kilovoltage (kV) cone beam CT (CBCT) during parotid-sparing IMRT and concurrent chemotherapy. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, ۲۰۱۲. ۸۲(۳): p. e۳۷۵-e۳۸۲.

[۱٦] Castelli, J., et al., The role of imaging in adaptive radiotherapy for head and neck cancer. IRBM, ۲۰۱٤. ۳۵(۱): p. ۳۳-٤۰.

[۱۷] Brouwer, C.L., et al., Identifying patients who may benefit from adaptive radiotherapy: Does the literature on anatomic and dosimetric changes in head and neck organs at risk during radiotherapy provide information to help? Radiotherapy and Oncology, ۲۰۱۵. ۱۱۵(۳): p. ۲۸۵-۲۹٤.

[۱۸] Chen, A.M., et al., Clinical outcomes among patients with head and neck cancer treated by intensity-modulated radiotherapy with and without adaptive replanning. Head & neck, ۲۰۱٤. ۳٦(۱۱): p. ۱۵٤۱-۱۵٤٦.

پیش بینی دز برای درمان سرطان سر و گردن با استفاده از U-Net (کد مقاله : ۱۴۲۳)

صدرممتاز، علیرضا*[۱]- زادنوروزی، محدثه [۱]
۱- دانشگاه گیلان ، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک

چکیده:
سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در جهان است و درمان سرطان سر و گردن به دلیل پیچیدگی‌های آناتومیکی ونزدیکی اعضا چالش‌برانگیز می‌باشد. این مطالعه به طراحی و پیاده‌سازی یک شبکه عصبی U-Net برای پیش بینی دز درمان سرطان سر و گردن پرداخته است. با استفاده از داده‌های ۳۴۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن و تصاویر سی‌تی، این شبکه توانست توزیع دز مناسب را بر اساس آناتومی بیماران پیش بینی کند. نتایج نشان‌دهنده دقت بالای این روش در ارائه طرح درمان مناسب هر بیمار است. این رویکرد می‌تواند وابستگی به تخصص انسانی را کاهش دهد و فرآیند طراحی درمان را تسریع کند. در نهایت، این تحقیق بر پتانسیل بالای یادگیری عمیق در پرتودرمانی تأکید می‌کند و پیشنهاد می‌دهد که استفاده از این فناوری می‌تواند به عنوان ابزاری خودکار برای ارائه توزیع دز بهینه برای بیماران عمل کند، به ویژه در شرایطی که دسترسی به تخصص‌های بالینی محدود است.
کلمات کلیدی: پیش بینی دز، سر و گردن، U-Net، سی تی، پرتودرمانی

Dose prediction for head and neck cancer treatment using U-Net

Sadremomtaz, Alireza[۱*], Zadnorouzi, Mohadeseh[۱]
۱-University of Guilan, Faculty of Basic Sciences & Department of Physics

Abstract:
Cancer is one of the leading causes of death in the world, and the treatment of head and neck cancer is challenging due to the anatomical complexities and proximity of organs. This study designed and implemented a U-Net neural network to predict the treatment dose of head and neck cancer. Using data from ۳٤۰ head and neck cancer patients and CT images, the network was able to predict the appropriate dose distribution based on the patients' anatomy. The results show the high accuracy of this method in providing an appropriate treatment plan for each patient. This approach can reduce the dependence on human expertise and accelerate the treatment design process. Finally, this research emphasizes the high potential of deep learning in radiotherapy and suggests that the use of this technology can serve as an automated tool to provide optimal dose distribution for patients, especially in situations where access to clinical expertise is limited.

Keywords: Dose Prediction, Head and Neck, U-Net, CT, Radiotherapy

۱- مقدمه:

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است، با حدود ۱۹/۳ میلیون مورد جدید و نزدیک به ۱۰ میلیون مرگ در سال ۲۰۲۰ . سرطان های سر و گردن در نواحی‌ای از بدن با چندین ساختار حیاتی ایجاد می‌شوند. منطقه سر و گردن به دلیل نزدیکی اندام‌های در معرض خطر پرتوگیری، وجود ساختارهای متقاطع و نیاز به سطوح دوز متغیر، یک مکان بسیار چالش برانگیز است. جهش‌های متوالی فناوری در پرتودرمانی خارجی، شیوه درمان این ناحیه حساس را بهبود بخشیده است.

روش‌های پرتودرمانی مدرن، مانند روش‌های پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته و پرتودرمانی با قوس حجمی، انطباق بالا با دوز و دقت مکانی زیر میلی‌متری را ارائه می‌دهند. برنامه ریزی برای رادیوتراپی با شدت تعدیل یافته یک فرآیند وقت گیر و فشرده است، زیرا برنامه ریزان باید به طور مکرر تعدادی از پارامترها را در سیستم برنامه‌ریزی درمان برای تعیین شدت پرتوها تنظیم کنند. علاوه بر این، کیفیت یک برنامه درمانی به شدت به تخصص و تجربه طراح درمان بستگی دارد.

از آنجایی که تجربه طراحی درمان و به ویژه داده‌های طرح بالینی که با دقت طراحی شده در طول چند دهه گذشته انباشته شده است، روش‌های برنامه ریزی مبتنی بر دانش داده[۲۵۰] معرفی شده‌اند. در روش‌های برنامه ریزی مبتنی بر دانش داده، الگوریتم‌های یادگیری ماشینی و عمیق برای یادگیری آناتومی هندسی بیمار و توزیع دوز مربوط به پایگاه‌های داده قبلی بیماران از طرح‌های درمانی قابل قبول بالینی با کیفیت بالا اعمال می‌شوند، سپس مدل آموزش‌دیده توزیع دوز بهینه را برای بیماران جدید تخمین می‌زند[۱-۳].

طی چند سال گذشته، تکنیک‌های یادگیری عمیق به سرعت رشد کرده‌اند و با اجرای موفقیت‌آمیز در بسیاری از زمینه‌ها، از جمله پرتودرمانی، عملکرد قابل توجهی از خود نشان داده‌اند[۴-۶].

برنامه ریزی درمان پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته سر و گردن در مقایسه با برنامه ریزی سایر نواحی بدن، یکی از چالش برانگیزترین اندام ها است که نیاز به سطح بالایی از دانش، تخصص بالینی انسانی و تلاش برای تولید طرح‌های با کیفیت بالا دارد. این جنبه‌های چالش برانگیز به دلیل اندازه بزرگ PTV[۲۵۱] (حجم هدف مورد درمان)، سطوح دوز تجویزی متعدد که به طور همزمان ادغام می‌شوند، و وجود چندین اندام در معرض خطر پرتوگیری حیاتی در نزدیکی PTV است. مطالعات مختلف ساختارهای گوناگون شبکه عصبی کانولوشنی را برای پیش بینی توزیع دوز پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته در سرطان سر و گردن با توجه به اطلاعات آناتومیکی بیمار (فقط سی تی اسکن یا/و ساختارهای کانتور) ارزیابی نمودند.

به عنوان مثال وانگ[۲۵۲] (۲۰۲۰) یک شبکه عصبی کانولوشنی (دارای ۸ لایه) را برای پیش بینی توزیع دز از روی تصاویر پت افراد مبتلا به سرطان حلق که با روش پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته درمان شدند را ارائه نمود[۷].

لی[۲۵۳] و همکارانش (۲۰۲۱) مدل GAN شرطی را برای پیش بینی طرح درمان پرتودرمانی با شدت تعدیل یافته بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن پیشنهاد نمودند. آنها به نتایج قابل مقایسه‌ای با سیستم‌های طراحی درمان دست یافتند. مدل آنها قادر به تولید طرح درمان هر بیمار در مدت سه ثانیه و با کیفیت دزیمتری قابل قبول می‌باشند[۸].

عثمان و همکارانش (۲۰۲۲) یک مدل U-Net سه بعدی با تکنیک تضعیف پیشنهاد دادند و مدل آنها قادر به پیش بینی توزیع دز سه بعدی بود[۹].

---

[۲۵۰] Knowledge based planning (KBP)

[۲۵۱] Planning Target Volume

[۲۵۲] Wang

[۲۵۳] Li

هو و همکارانش (۲۰۲۳) یک مدل یادگیری عمیق مبتنی بر ترنسفورمر را پیشنهاد دادند که در آن تصویر ورودی به توالی‌ای از بردارها تبدیل می‌شد و در نهایت توزیع دز پیش بینی می‌شد[۱۰].

۲- روش کار:

در مطالعه حاضر، ابتدا از تصاویر سی تی بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن جهت آموزش شبکه عصبی U-Net استفاده نمودیم. پس از آموزش مناسب، شبکه جهت پیش بینی توزیع دز مناسب هر بیمار بر اساس ساختار آناتومی او در تصویر سی تی به کاربرده شد. در نهایت نتایج حاصل از عملکرد این روش پیشنهادی را به دقت بررسی شد.

۲-۱- مجموعه داده

در مجموع ۳۴۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن که همزمان IMRT دریافت کردند در این مطالعه بررسی شدند. داده‌ها از چندین مؤسسه برای چالش بزرگ طراحی درمان مبتنی بر دانش (OpenKBP—Grand Challenge) که توسط انجمن آمریکایی فیزیکدانان پزشکی (AAPM) برگزار شده، جمع آوری شده اند. داده‌های طراحی درمان برای هر بیمار شامل تصویر CT، ساختارهای کانتور شده که شامل نواحی هدف و نواحی در معرض پرتوگیری و توزیع دوز (برحسب گری) می‌باشد[۱۱].

ساختار داده های ارائه شده در این چالش به گونه ای است که توسعه و اعتبارسنجی مدل های پیش بینی دوز را تسهیل میکند. به طور خاص، در این چالش مجموعه ای از تصاویر CT و ماسک های هر ساختار (یعنی وکسل های موجود در هر ساختار) استخراج گردیده و ارائه شده است. نواحی در معرض پرتوگیری در ناحیه سر و گردن در این مجموعه داده عبارتند از ساقه مغز، نخاع، پاروتید راست، پاروتید چپ، حنجره، مری و فک پایین.

دزهای تجویزی ۷۰ گری، ۶۳ گری، و ۵۶ گری در ۳۵ جلسه به ترتیب برای حجم اصلی بیماری ($PTV^{۷۰}$)، حجم های هدف با خطر متوسط ($PTV^{۶۳}$) و حجم های هدف انتخابی ($PTV^{۵۶}$) تجویز شدند.

به منظور آموزش بهتر مدل و جلوگیری از بیش برازش از تکنیک تقویت داده استفاده شد و تصاویر با تکنیک های مختلفی از جمله چرخش و جابجایی افزایش یافتند. همچنین به منظور سرعت بخشی به آموزش شبکه، مقادیر تصاویر سی تی به یک نرمال شدند، یعنی مقادیر تصاویر به عدد ۱۰۰۰ که بیشینه مقدار در تصاویر سی تی می‌باشد تقسیم شدند.

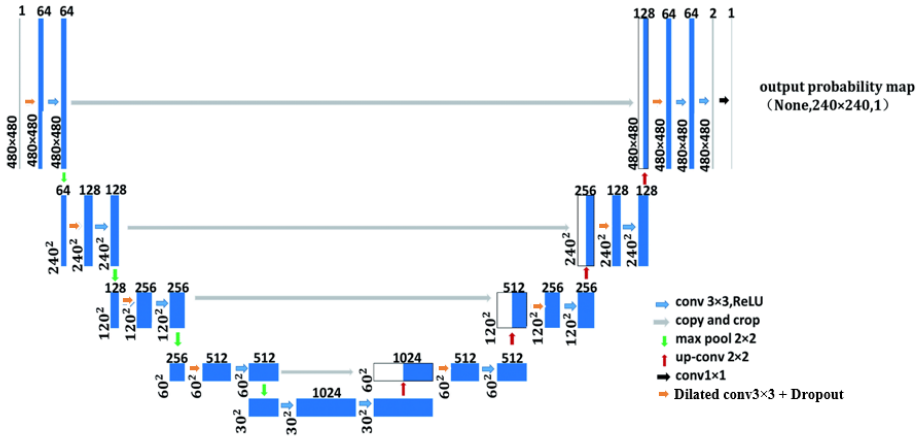
۲-۲- طراحی شبکه و آموزش آن

با توجه به نتایج پژوهش‌های پیشین در مورد قطعه بندی تصاویر پزشکی و عملکرد مناسب شبکه U-Net در این زمینه[۱۲]، این شبکه به عنوان مدل پایه انتخاب شد. شبکه طراحی شده در این پژوهش از نوع شبکه تمام کانولوشن است که خروجی آن یک تصویر هم اندازه با تصاویر وضعیت حقیقی خواهد بود. معماری پیشنهادی در شکل ۱ رسم شده است. این معماری شامل چند بلوک در بخش رمزنگار و رمزگشا می‌باشد و هر بلوک از چند لایه کانولوشنی جهت استخراج ویژگی‌های تصویر تشکیل شده است. شاخه سمت چپ در ساختار U-Net بخش رمزنگار بوده که در واقع وظیفه یافتن ویژگی‌های تصویر و نواحی مختلف آن را برعهده دارد و شاخه سمت راست ساختار U-Net بخش رمزگشای شبکه می‌باشد که وظیفه موقعیت یابی نواحی مختلف شامل نواحی هدف و اندام‌های سالم را بر اساس ویژگی‌های اکتساب شده در مرحله قبل بر عهده دارد. اندازه کرنل در لایه های کانولوشنی (۳،۳،۳) میباشد. در هر بلوک از شبکه ۲ لایه کانولوشنی وجود دارد ، به جز بلوک آخر که از ۴ لایه تشکیل شده است. به منظور افزایش میدان دید شبکه از لایه کانولوشن بسط یافته[۲۵۴] در شبکه استفاده شده است و به منظور جلوگیری از بیش برازش شبکه، لایه حذف تصادفی[۲۵۵] با نرخ ۰.۳ به کار بردیم.

---

[۲۵۴] Dilated Convolution

[۲۵۵] Dropout layer



شکل (۱) شبکه عصبی U-Net

داده های بیماران به سه گروه مجزا تقسیم شدند: مجموعه آموزشی (۲۰۰ طرح)، مجموعه اعتبار سنجی (۱۰۰ طرح)، و مجموعه تست (۴۰ طرح). قبل از آموزش مدل، تمام پارامترهای قابل آموزش (وزن ها) مقداردهی اولیه شدند. این شبکه بر روی مجموعه داده های آموزشی برای ترسیم اطلاعات تشریحی بیماران (داده های CT و ساختارهای کانتور) به توزیع دوز سه بعدی کامل برای سرطان سر و گردن ۱۲۰ دور آموزش داده شد. وزن های شبکه با بهینه ساز adam و در جهت کاهش مقدار خطا و با کمک کاهش گرادیان آن به روزرسانی شدند. نرخ یادگیری شبکه ۰/۰۰۱ به صورت تجربی تعیین گردید. وزن اتلاف وکسلی بین توزیع دوز پیش بینی شده و توزیع دوز بالینی واقعی در طول آموزش از طریق تابع هزینه خطای میانگین مربع همانطور که در معادله زیر ارائه شده است به حداقل می رسد و همچنین از :

$$MSE\ (predict, clinical) = \Sigma(y_i - p_i)^2/n \quad (۱)$$

$$MAE\ (predict, clinical) = \frac{1}{n}\Sigma|y_i - p_i| \quad (۲)$$

جایی که y_i مقدار مشاهده شده i است، p_i مقدار پیش بینی شده مربوطه برای y_i، و n تعداد مشاهدات است. Σ نشان میدهد که یک جمع بر روی تمام مقادیر i انجام می شود. ارزیابی‌های مدل با استفاده از محیط پایتون با کتابخانه‌های کراس در پایتون انجام شد.

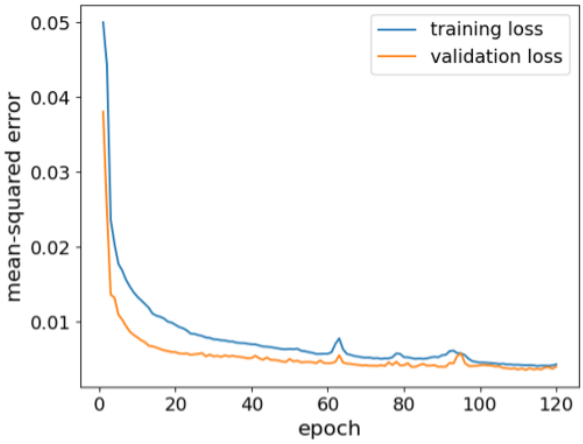
معیار امتیاز دوز، میانگین خطای مطلق بین توزیع دوز پیش بینی‌شده و مقادیر واقعی مربوطه را اندازه‌گیری می‌کند.

۳- نتایج:

مدل شبکه عصبی طراحی شده پس از آموزش دیدن مورد ارزیابی قرار گرفت و مقدار خطای آموزش و تست شبکه در شکل ۲ نشان داده شده است. آموزش شبکه با ۱۲۰ تکرار صورت گرفت تا مقدار خطا به کمینه برسد.

هیستوگرام دز حجمی برای ارزیابی برنامه‌های طراحی درمان برای ارائه معیار بالینی کیفیت پیش بینی استفاده شدند. شاخص‌های هیستوگرام دوز حجمی برای هر دو طرح پیش بینی‌شده و واقعی محاسبه شد و در جدول ۱ برای همه PTVها و

OAR(اندام های در معرض خطر پرتوگیری)[۲۵۶]ها ارائه شد. این شاخص‌های دزیمتری برای هر طرح محاسبه شد و سپس برای تمام طرح‌ها در مجموعه آزمون (۴۰ نفر) به طور میانگین محاسبه شد. مقادیر به صورت میانگین گزارش شد.



شکل (۲) منحنی خطای آموزش و تست شبکه عصبی U-Net

$D_{۹۹}$ دوز دریافتی توسط ۹۹ درصد حجم یا حداقل دوز دریافتی ۹۹ درصد حجم هدف است، D_{mean} میانگین دوز به یک ساختار است، D_{max} حداکثر دوز به یک ساختار است. اختلاف درصد منفی (-) نشان می دهد که دوز برنامه پیش بینی شده کمتر بوده است. میانگین کلی تفاوت در پیش بینی شاخص‌های دزیمتری ۲.۵۰ ± ۱.۷۷ گری در تمام مناطق PTV، ۱/۶۸ ± ۲/۳۷ گری در تمام مناطق OAR و ۰.۷۵ ± ۰.۵۳ گری در تمام مناطق PTV و OAR بود.

جدول ۱: نتایج ارزیابی طرح درمان ۴۰ بیمار مبتلا به سرطان سر و گردن با استفاده از پارامترهای DVH[۲۵۷]

ناحیه	دز پیش بینی شده(گری)	دز مرجع(گری)	تفاوت(گری)
PTV-۷۰ $D_{۹۹}$	۷۷/۳۶	۷۲/۰۸	۵/۲۸
PTV-۶۳ $D_{۹۹}$	۶۵/۹۹	۶۱/۰۷	۴/۹۲
PTV-۵۶ $D_{۹۹}$	۵۳/۵۳	۵۳/۳۱	۰/۲۲
Dmaxساقه مغز	۳۵/۶	۳۶/۶	-۱
Dmeanپاروتید چپ	۲۵/۶	۲۶/۱۹	-۰/۵۹
Dmeanپاروتید راست	۲۲/۵۷	۱۹/۱۹	۳/۳۸
Dmaxنخاع	۳۷/۷۵	۳۵/۵۶	۲/۱۹
Dmeanحنجره	۶۴/۰۸	۶۱/۵۳	۲/۵۵
Dmaxفک	۳۲/۹۸	۳۰/۷۴	۲/۲۴

برای اهداف، میانگین تفاوت پیش بینی مقدار $D_{۹۹}$ برابر ۵/۲۸ گری برای PTV_۷۰ ، ۴/۹۲ گری برای PTV_۶۳ و ۰/۲۲ گری برای PTV_۵۶ بود. برای OAR ها، میانگین خطای پیش بینی مقدار D_{max}، ۱- گری برای ساقه مغز، ۲/۱۹

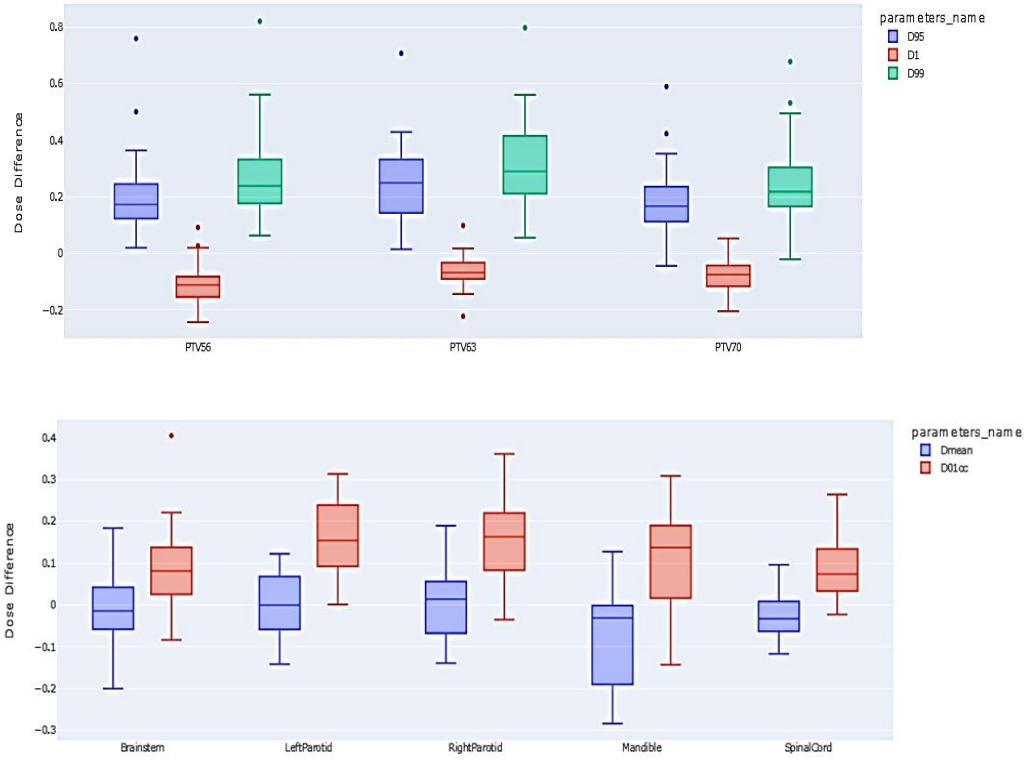
[۲۵۶] Organ at Risk

[۲۵۷] Dose Volume Histogram

گری برای طناب نخاعی و ۲/۲۴ گری برای فک پایین بود، در حالی که مقادیر D_{mean} برای پاروتید چپ برابر ۰/۵۹- گری، برای پاروتید راست ۳/۳۸ گری و برای حنجره برابر ۲/۵۵ گری میباشد. میانگین کلی اختلاف D_{max} در ساقه مغز، نخاع و فک پایین ۱/۱۴ گری بود، در حالی که مقدار D_{mean} (در پاروتید چپ، پاروتید راست، مری و حنجره) ۳/۵۷ گری بود.

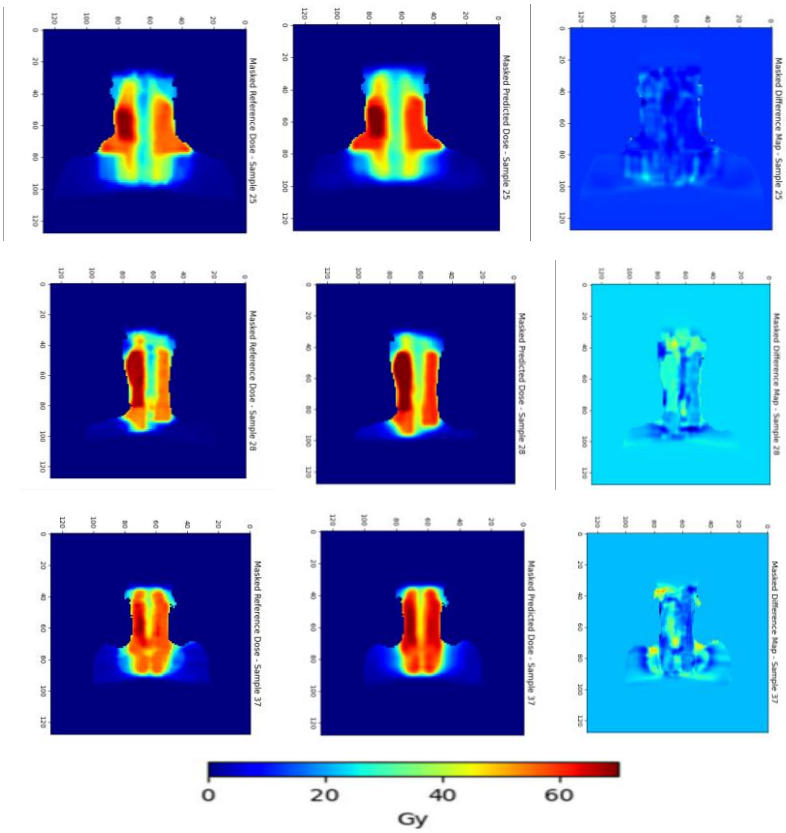
تفاوت بین معیارهای DVH (هیستوگرام حجمی دز) بالینی و پیش بینی شده در شکل ۳ ارائه شده است. برای OARها میانه تمام معیارها بین ۰/۳- و ۰/۱۶ توزیع شده است. برای PTV میانه تمام معیارها بین ۰/۱۱- و ۰/۲۹ گری توزیع شده است.

ارزیابی آزمون t بر روی تفاوت مقادیر میانگین دز پیش بینی شده و دز واقعی نشاندهنده قابل توجه بودن تفاوت در PTV-۷۰ و پاروتید راست دارد.



شکل (۳) تفاوت بین معیارهای DVH پیش بینی شده و مرجع کلینیکی

همچنین ارزیابی صورت گرفته به کمک MAE بر روی تصاویر تست، نشاندهنده میانگین خطای ۲/۴۶ گری میباشد.



شکل (۴) چند نمونه از تصاویر دز پیش بینی شده در مقایسه با دز واقعی

۴- بحث و نتیجه گیری:

برای ارزیابی عملکرد، نتایج سه روش برتر گزارش شده در چالش OpenKBP بررسی و با شبکه پیاده شده در این مطالعه مقایسه شد، یعنی (۱) U-net سه بعدی زنجیره‌ای[۱۳]، (۲) شبکه U-net متراکم مبتنی بر پچ سه بعدی[۱۴]، و ۳)مدل U-net مبتنی بر مدل pix۲pix با تابع هزینه مبتنی بر ویژگی[۱۵] به ترتیب به امتیاز دوز برابر ۲/۴، ۲/۵۶ و ۲/۶ دست یافتند. در این مطالعه به امتیاز دز ۲/۶۵ دست یافتیم که نسبت به سه روش دیگر به مقدار بالاتری دست پیدا کرده است.

معماری شبکه عصبی U-Net در این پژوهش توانست به طور دقیق توزیع دوز پرتودرمانی سه‌بعدی را برای طرح‌های درمانی بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن در پرتودرمانی با شدت تعدیل‌یافته (IMRT) پیش بینی کند. این روش، دقت بالایی در پیش بینی مقادیر دوز نشان داده و توانسته است اختلاف میان دوزهای پیش بینی‌شده و دوزهای کلینیکی را به حداقل برساند. از جمله مزیت پیش بینی توزیع دز سه بعدی در مقابل پیش بینی هیستوگرام دز حجمی این است که توزیع دوز سه بعدی می تواند به بازبینی کننده طرح نشان دهد که چگونه برنامه را اصلاح کند و چه مواردی ممکن است منجر به تغییرات بالقوه شود.

نتایج نشان می‌دهد که استفاده از برنامه‌ریزی درمان مبتنی بر دانش، پتانسیل بالایی برای بهبود کیفیت، ثبات، و کارایی برنامه‌های پرتودرمانی دارد. این رویکرد می‌تواند وابستگی به تخصص انسانی را کاهش داده و زمان طراحی درمان را به میزان قابل توجهی کوتاه کند. یافته ها، یک روش خودکار برای ارائه توزیع دز بهینه هر بیمار از روی تصاویر سی تی پیشنهاد می کند.

فراهم کردن دسترسی به ابزارهای طراحی درمان که با طرح‌های با کیفیت بالایی که بازبینی تخصصی پزشکان را گذرانده‌اند، آموزش دیده‌اند، می‌تواند بررسی خودکار و تخصصی را به ویژه زمانی که پزشکان به سایر انکولوژیست های پرتوی فوق تخصصی دسترسی ندارند، ارائه دهد.

در نهایت، این تحقیق تأکید می‌کند که یادگیری عمیق و استفاده از معماری‌هایی مانند U-Net می‌توانند نقش مهمی در ارتقای روش‌های درمانی سرطان داشته باشند.

۵- مراجع:

۱. Appenzoller, L.M., et al., *Predicting dose-volume histograms for organs-at-risk in IMRT planning.* Med Phys, ۲۰۱۲. ۳۹(۱۲): p. ۷٤٤٦-٦۱.

۲. Shiraishi, S., et al., *Knowledge-based prediction of plan quality metrics in intracranial stereotactic radiosurgery* .Med Phys, ۲۰۱٥. ٤۲(۲): p. ۹۰۸.

۳. Jiao, S.X., et al., *Prediction of dose-volume histograms in nasopharyngeal cancer IMRT using geometric and dosimetric information.* Phys Med Biol, ۲۰۱۹. ٦٤(۲۳): p. ۲۳nt۰٤.

٤. Wang, M., et al., *A Review on Application of Deep Learning Algorithms in External Beam Radiotherapy Automated Treatment Planning.* Frontiers in Oncology, ۲۰۲۰. ۱۰.

٥. Francolini, G., et al., *Artificial Intelligence in radiotherapy: state of the art and future directions.* Medical Oncology, ۲۰۲۰. ۳۷.

٦. Momin, S., et al., *Knowledge-based radiation treatment planning: A data-driven method survey.* J Appl Clin Med Phys, ۲۰۲۱. ۲۲(۸): p. ۱٦-٤٤.

۷. Wu, P., et al., *Classification of Lung Nodules Based on Deep Residual Networks and Migration Learning.* Comput Intell Neurosci, ۲۰۲۰. ۲۰۲۰: p. ۸۹۷٥۰۷۸.

۸. Li, X., et al., *An artificial intelligence-driven agent for real-time head-and-neck IMRT plan generation using conditional generative adversarial network (cGAN).* Med Phys, ۲۰۲۱. ٤۸(٦): p. ۲۷۱٤-۲۷۲۳.

۹. Osman, A.F.I. and N.M. Tamam, *Attention-aware 3D U-Net convolutional neural network for knowledge-based planning 3D dose distribution prediction of head-and-neck cancer.* J Appl Clin Med Phys, ۲۰۲۲. ۲۳(۷): p. e۱۳٦۳۰.

۱۰. Hu, C., et al., *TrDosePred: A deep learning dose prediction algorithm based on transformers for head and neck cancer radiotherapy.* J Appl Clin Med Phys, ۲۰۲۳. ۲٤(۷): p. e۱۳۹٤۲.

۱۱. Babier, A., et al., *OpenKBP: The open-access knowledge-based planning grand challenge and dataset.* Med Phys, ۲۰۲۱. ٤۸(۹ :(p. ٥٥٤۹-٥٥٦۱.

۱۲. Ronneberger, O., P. Fischer, and T. Brox. *U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation*. ۲۰۱٥. Cham: Springer International Publishing.

۱۳. Liu, S., et al., *Technical Note: A cascade 3D U-Net for dose prediction in radiotherapy.* Med Phys, ۲۰۲۱. ٤۸(۹): p. ٥٥۷٤-٥٥۸۲.

۱٤. Gronberg, M.P., et al., *Technical Note: Dose prediction for head and neck radiotherapy using a three-dimensional dense dilated U-net architecture.* Med Phys, ۲۰۲۱. ٤۸(۹): p. ٥٥٦۷-٥٥۷۳.

۱٥. Zimmermann, L ,.et al., *Technical Note: Dose prediction for radiation therapy using feature-based losses and One Cycle Learning.* Med Phys, ۲۰۲۱. ٤۸(۹): p. ٥٥٦۲-٥٥٦٦.

امکان سنجی راستی آزمایی برد در هادرون درمانی با استفاده از توزیع ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون (کد مقاله : ۱۴۲۷)

قریب، شراره - طاهرپرور، پیوند*

دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:

وجود قله براگ در انتهای برد باریکه‌های هادرونی یکی از مزیت‌های منحصر به فرد هادرون‌ها در درمان در مقایسه با پرتودرمانی رایج می‌باشد. به دلیل نهشت دُز بالا در قله براگ و عدم قطعیت‌های موقعیت آن، پیش بینی دقیق برد هادرون بسیار حائز اهمیت است. در این مقاله به منظور راستی آزمایی برد باریکه‌های هادرونی با استفاده از سیستم تصویربرداری PET، به بررسی همبستگی برد باریکه‌های پروتون، کربن وهلیوم با توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون با استفاده از کد مونت کارلوی GATEپرداختیم. نتایج نشان داد باریکه‌های کربنی همبستگی بهتری با توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون دارد و در رتبه‌های بعدی، توزیع های مکانی پروتون و سپس هلیوم قرار گرفته‌اند. این یافته‌ها اهمیت انتخاب نوع یون مناسب را در بهینه‌سازی روش‌های راستی آزمایی برد برجسته می‌کند.

کلمات کلیدی: هادرون‌درمانی، راستی آزمایی برد، ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون، GATE

Feasibility of range verification in hadron therapy using distribution of positron-emitting isotopes

Gharib, Sharareh, Taherparvar, Payvand

University of Guilan, Faculty of Basic Sciences, Department of Physics

Abstract:

The presence of the Bragg peak at the end of the hadron beam range is one of the unique advantages of hadron therapy compared to conventional radiotherapy. Due to the high dose deposition at the Bragg peak and the uncertainties in its positioning, accurate prediction of the hadron range is of great importance. In this study, to verify the range of hadron beams using a PET imaging system, we investigated the correlation between the ranges of proton, carbon, and helium beams with the spatial distribution of positron-emitting isotopes using a defined parameter and GATE Monte Carlo code. The results demonstrated that carbon beams correlate better with the spatial distribution of positron-emitting isotopes, followed by proton and helium in subsequent ranks. These findings emphasize the importance of selecting the appropriate ion type for optimizing range verification methods.

Key words: hadron therapy, range verification, positron-emitting isotopes, GATE

۱ - مقدمه:

امروزه تکنیک هادرون درمانی به عنوان یک روش نوین و مؤثر در درمان سرطان مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. در این روش از پرتوهای ذرات سنگینی نظیر پروتون، یون کربن و هلیوم به منظور هدف گیری و تخریب سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود. یکی از مهم ترین مزایای هادرون‌درمانی نسبت به سایر روش‌های پرتودرمانی مرسوم با فوتون‌ها و الکترون‌ها، توزیع دُز منحصر به فرد باریکه‌های هادرونی می‌باشد[۱]. باریکه‌های هادرونی در حین نفوذ به بافت، تنها مقدار اندکی انرژی را در طول مسیر از دست می‌دهند و بخش عمده‌ای از انرژی خود را در انتهای مسیر خود به نهشت می‌گذارند. این امر منجر به ایجاد یک قله تیز در انتهای بردشان می‌شود که به «قله براگ» معروف است. در هادرون درمانی، سازوکار دقیق تنظیم این قله برای هدف‌گیری تومور، به گونه‌ای صورت می‌گیرد که بیشینه دُز به حجم تومور منتقل شود و در عین حال، بافت‌های سالم اطراف از آسیب مصون بمانند[۲].

هادرون‌درمانی علی رغم مزایای قابل توجه در دقت هدف گیری تومور و کاهش آسیب به بافت‌های سالم با چالش‌هایی همراه بوده است؛ یکی از مهمترین چالش‌های این روش عدم قطعیت برد باریکه‌های هادرونی می‌باشد. عدم قطعیت برد باریکه سبب می‌شود که حجم تومور دُز مورد نیاز را دریافت نکند و بافت‌های سالم اطراف تومور اشتباها در ناحیه قله براگ قرار گرفته و به کلی تخریب شوند[۳]. از جمله عواملی که برای عدم قطعیت برد شناسایی شده اند میتوان به تغییرات آناتومیکی بیمار (کوچک شدن تومور، ، کاهش وزن، تغییر در تراکم بافت به دلیل تورم یا پر شدن حفره‌ها)، حرکت اندام‌ها (تنفس یا پر شدن مثانه)، خطاهای تنظیم بیمار، نا همگنی‌ها و مصنوعات قطع نگاری تابش ایکس (CT)، تبدیل واحدهای هانسفیلد به توان توقف پروتون اشاره کرد. همه این عوامل می‌توانند بیشینه عدم قطعیت ۱۵-۱۰ میلی‌متر را اضافه کنند[۴].

در طول سال‌های اخیرتحقیقات گسترده‌ای برای امکان سنجی و توسعه روش‌های راستی آزمایی برد باریکه هادرونی در سراسر جهان انجام شده است. یکی ازروش‌هایی که مورد توجه قرار گرفته قطع نگاری گسیل پوزیترون (PET) می‌باشد. این روش مبتنی بر آشکارسازی و تصویربرداری از گاماهای ۵۱۱ keV همزمان حاصل از نابودی الکترون-پوزیترون است. ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون از برهمکنش هادرون‌ها با هسته‌های اتمی هنگام عبور از بافت تولید می‌شوند . این ایزوتوپ‌های ناپایدار با طول عمر کوتاه، به سرعت از طریق واپاشیβ^+ و با تبدیل جرم به انرژی دو پرتو گاما همزمان گسیل می‌کنند که توسط یک پویشگر PET قابل تصویربرداری است[۵،۴].

در سال Enghardt،۲۰۰۴ و همکاران به بررسی امکان‌سنجی استفاده از PET برای راستی‌آزمایی برد باریکه‌های هادرونی در هادرون‌درمانی پرداختند و تطابق بین داده‌های تجربی و شبیه‌سازی‌های مونت کارلو را ارزیابی کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که PET قادر است اختلافات میلی‌متری بین برد پیش‌بینی‌شده و واقعی را شناسایی نماید و تطابق خوبی با شبیه‌سازی‌های مونت کارلو دارد [۶]. در سال Crespo،۲۰۰۶ و همکاران نیز به بررسی و مقایسه انواع سیستم‌های تصویربرداری PET به منظور راستی‌آزمایی برد پرداختند و بر اهمیت ترکیب PET با شبیه‌سازی‌های دقیق تأکید کردند و آن را به عنوان یک راهکار کلیدی برای بهبود دقت روش‌های راستی‌آزمایی معرفی نمودند[۷].

توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون میتواند به عنوان یک نشانگر غیرمستقیم برای تعیین برد باریکه هادرون به کار گرفته شود. در این پژوهش به منظور بررسی همبستگی برد باریکه‌های هادرونی با توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده

پوزیترون ($^{10,11}C$، O و ^{13}N) به شبیه‌سازی برهمکنش باریکه‌های پروتون، کربن و هلیوم با انرژی‌های مختلف با یک فانتوم PMMA با استفاده از کد مونت کارلوی GATE پرداختیم.

۲ - روش کار:

در این پژوهش شبیه‌سازی‌ها با استفاده از کد مونت کارلوی GATE به شرح ذیل صورت پذیرفت:

یک فانتوم استوانه‌ای از جنس PMMA با چگالی ۱.۹۵ g/cm^3 با شعاع ۱۹ میلی‌متر و ارتفاع ۲۹۰ میلی‌متر در امتداد محور مرکزی خود (محور z) شبیه‌سازی شد. سپس باریکه‌های پروتونی با توزیع انرژی یکنواخت با انرژی‌های ۸۰، ۱۲۰ و MeV ۱۶۰ و باریکه‌های کربن وهلیوم با انرژی‌های ۸۰، ۱۲۰ و MeV/u ۱۶۰ به منظور تابش فانتوم مدل‌سازی گردید. حرکت باریکه‌ها در امتداد محور z تنظیم گردید. فاصله چشمه تا فانتوم نیز ۳۸۰ میلی‌متر در نظر گرفته شد. در این شبیه‌سازی لیست فیزیکی QGSP_BIC_HP_EMZ مورد استفاده قرار گرفت. به منظور ارزیابی توزیع دُز باریکه‌های هادرونی، فانتوم در راستای محوری به ۲۹۰ قسمت تقسیم گردید و با توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون $^{10,11}C$، O و ^{13}N به طور همزمان و بدون در نظر گرفتن فرایند واپاشی مورد بررسی قرار گرفت. شبیه‌سازی‌ها برای رسیدن به عدم قطعیت آماری کمتر از ۰.۵٪ با ۱ میلیون ذره انجام شد.

پس از شبیه‌سازی به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها برد باریکه هادرونی (R) نقطه‌ای با ۸۰٪ افت دیستال قله براگ در طول مسیر باریکه در فانتوم تعریف شد. به طور مشابه برد توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون (RPE) به عنوان نقطه‌ای با ۸۰ ٪ افت بازده ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون تعریف گردید. به منظور تعیین همبستگی توزیع دُز باریکه هادرونی با توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون کمیت زیر تعریف گردید:

$$\Delta\, fall - off = |R - R_{PE}|$$

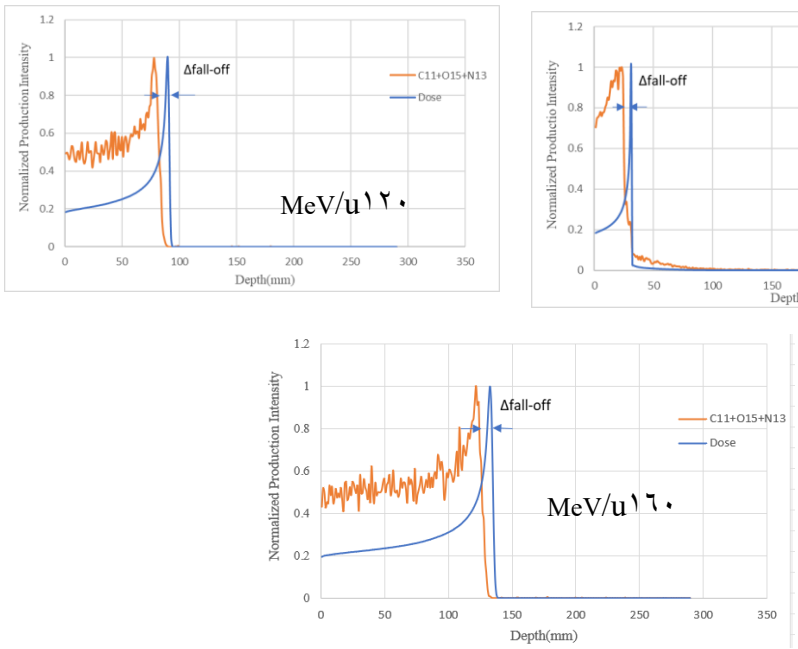
۳ - نتایج:

با ترسیم منحنی‌های توزیع دُز باریکه‌های پروتونی، برد باریکه‌های پروتون با انرژی‌های ۸۰، ۱۲۰ و MeV ۱۶۰ به ترتیب در فواصل ۴۴، ۹۰ و ۱۳۴ میلی‌متری از ابتدای فانتوم بدست آمد. در ادامه به منظور ارزیابی همبستگی بین توزیع مکانی مربوط به تولید سه ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون با برد پروتون؛ نمودارهای توزیع مکانی مربوط به تولید سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون $^{10,11}C$، O و ^{13}N نیز برای هر سه انرژی باریکه پروتون ترسیم گردید. این نمودارها در شکل ۱ به نمایش در آمده است. برد ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون برای باریکه‌های پروتون با انرژی‌های ۸۰، ۱۲۰ و MeV ۱۶۰ به ترتیب ۳۴، ۸۰ و ۱۲۴ میلی‌متری از ابتدای فانتوم

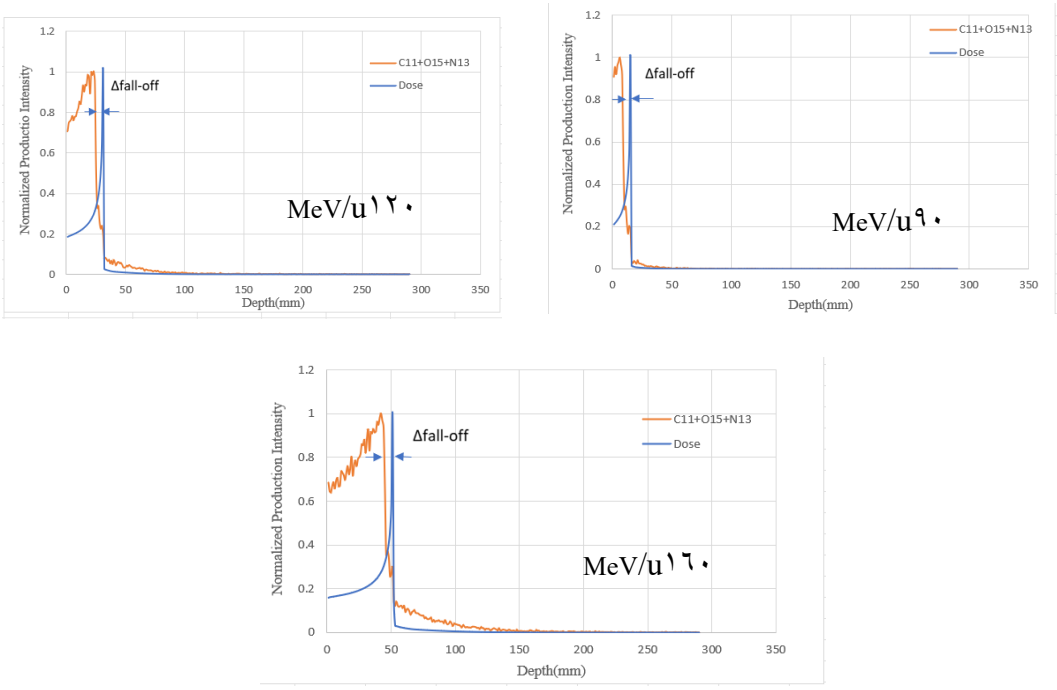
اندازه‌گیری شد به این ترتیب برای هر سه انرژی باریکه پروتون کمیت fall-offΔ مقدار ثابت ۱۰ میلی‌متر تعیین گردید.

منحنی‌های توزیع دُز باریکه‌های ^{12}C و ^{4}He با انرژی ۸۰، ۱۲۰ و MeV/u ۱۶۰ همراه با منحنی‌های توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون $^{10,11}C$، O و ^{13}N نیز ترسیم گردید که در شکل‌های ۲و ۳ به نمایش در آمده است. به منظور تعیین کمیت fall-offΔ برد باریکه‌های ^{12}C و ^{4}He برای سه انرژی مختلف و برد توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون مربوط به آن اندازه گیری شد. بردهای اندازه‌گیری شده همراه با کمیت fall-

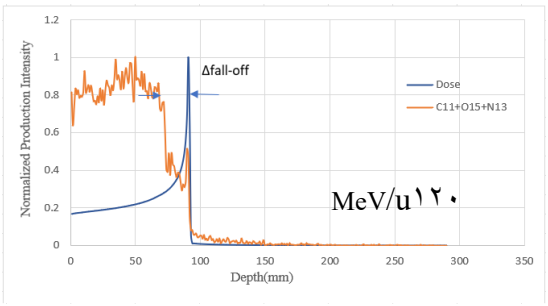
Δ_{off} محاسبه شده برای هر سه باریکه پروتون، کربن و هلیوم برای انرژی‌های مختلف در جدول ۱ فهرست شده است.

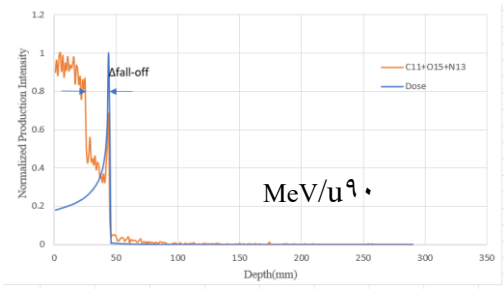


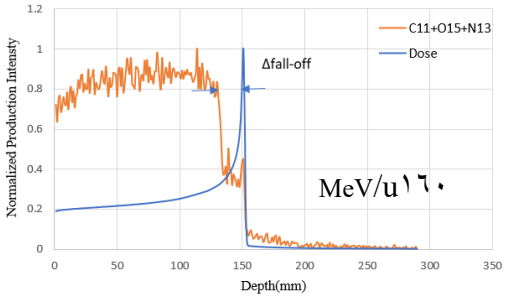
شکل (۱) منحنی‌های توزیع دُز باریکه‌های پروتون با منحنی‌های توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون.



شکل (۲) منحنی‌های توزیع دُز باریکه‌های کربن با منحنی‌های توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون.







شکل (۳) منحنی‌های توزیع دُز باریکه‌های هلیوم با منحنی‌های توزیع مکانی سه ایزوتوپ فراوان گسیلنده پوزیترون.

جدول ۱: بردهای اندازه‌گیری شده همراه با کمیت fall-off Δ محاسبه شده برای هر سه باریکه پروتون، کربن و هلیوم برای انرژی‌های مختلف.

نوع باریکه	انرژی باریکه(MeV/u)	R (mm)	RPE(mm)	fall-off(mm)Δ
پروتون	۹۰	۴۴	۳۴	۱۰
	۱۲۰	۹۰	۸۰	۱۰
	۱۶۰	۱۳۴	۱۲۴	۱۰
کربن- ۱۲	۹۰	۱۵	۸	۷
	۱۲۰	۳۱	۲۴	۷
	۱۶۰	۵۱	۴۴	۷
هلیوم-۴	۹۰	۴۴	۲۵	۱۹
	۱۲۰	۹۱	۷۲	۱۹
	۱۶۰	۱۵۱	۱۳۲	۱۹

۴ - بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش به منظور راستی آزمایی برد باریکه‌های هادرونی با استفاده از سیستم تصویربرداری PET حین هادرون‌درمانی، به بررسی همبستگی برد باریکه‌های هادرونی با توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون به کمک پارامتر ارائه شده و

با استفاده از کد مونت کارلوی GATE پرداختیم. نتایج نشان داد که برد باریکه‌های پروتون، کربن و هلیوم را میتوان با استفاده از توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون به ترتیب با دقت ۱۰، ۷ و ۱۹ میلی‌متر تخمین زد. نتایج حاکی از آن است که باریکه‌های کربن بدلیل ویژگی‌های فیزیکی متمایز خود از جمله وابستگی کمتر به پراکندگی جانبی و توزیع دُز متمرکزتر، همبستگی بهتری با توزیع مکانی ایزوتوپ‌های گسیلنده پوزیترون دارد. این امر دقت بالاتر راستی آزمایی برد کربن با استفاده از تصویربرداری PET را تایید می‌کند. در رتبه‌های بعدی پروتون و سپس هلیوم قرار گرفته‌اند که احتمالا ناشی از پراکندگی انرژی این ذرات حین نفوذ در بافت‌های بیولوژیکی است. این یافته‌ها اهمیت انتخاب نوع یون مناسب را در بهینه‌سازی روش‌های راستی آزمایی برد برجسته می‌کند.

۵ - مراجع:

[۱] Dendoowen et al. (۲۰۱۵). Shorted-lived in beam-on PET imaging during proton therapy. Phys.Med.Biol. ٦۰(۲۳): ۸۹۲۳-٤۷.

[۲] Idrissi et al. (۲۰۲٤). First experimental verification of prompt gamma imaging with carbon ion irradiation. Scientific Reports. ١٤(١):٢٥٧٥٠.

[۳] Smeets et al. (۲۰۱۲). Prompt gamma imaging with slit camera for real-time range control in proton therapy. Phys.Med.Biol. ٥٧(١١):٣٣٧١-٤٠٥.

[٤] Zarifi et al. (۲۰۱۷), Characterization of prompt gamma-ray emission with respect to the Bragg peak for proton beam range verification: A Monte Carlo. Physica Medica. ۳۳: ۱۹۷-۲۰٦.

[٥] Knopf and Lomax, (۲۰۱۳), In vivo proton range verification: a review. Phys.Med.Biol. ٥٨: R١٣١-R١٦٠.

[٦] W. Enghardt et al.(۲۰۰٤(, Charged hadron tumor therapy monitoring by means of PET, Nuclear Instruments and Methods in Physics. ٥٢٥:٢٨٤-٢٨٨.

[۷] Paulo Crespo et al. (۲۰۰٦), On the detector arrangement for in-beam PET for hadron therapy monitoring. PhyS Med Biol. ٥١(٩): ٢١٤٣-٦٣.

نشاندارسازی رادیوداروی استخوان خواه توسط نشاندارسازی سدیم پیروفسفات با رنیوم-۱۸۸ برای تسکین درد استخوان (کد مقاله : ۱۴۳۳)

مقدم بنائم، لیلا[۱*]- صالحی باروق، مهدی[۲] -مرادی، محمود[۲،۳] -جوهری دها، فریبا[۴] - رجبی مقدم، سحر[۲]

۱- پژوهشگاه علوم وفنون هسته ای- پژوهشکده چرخه سوخت هسته ای

۲- دانشگاه آزاد اسلامی -واحد تهران مرکزی- گروه مهندسی هسته ای-مهندسی پرتوپزشکی

۳- پژوهشگاه علوم وفنون هسته ای- پژوهشکده فیزیک و شتابگرها

٤- پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای- پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

این مطالعه بر روی نشاندارسازی سدیم پیروفسفات (*PYP*) توسط رنیم-۱۸۸ و توزیع زیستی آن صورت گرفته است. نمونه های مختلف با مقادیر مختلف $SnCl_2.2H_2O$ (*PYP*، و اسید اسکوربیک) در ویال ها تهیه شد. ۰/۰۸ میلی گرم پتاسیم پرهنات به عنوان حامل و ۳۷۰-۳۷۰۰ مگابکرل $^{188}ReO_4^-$ به محلول اضافه شد. انکوباسیون محصول در یک ظرف محکم به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انجام شد. حداکثر بازده نشاندارسازی با خلوص رادیوشیمیایی ٪۰/۱±٪۹۶/۹۸ به دست آمد. نتایج توزیع زیستی برای استخوان پس از ۴ ساعت ۰.۶۶۷ *ID/g ٪± 2.24%* بود که نشان دهنده امکان استفاده از ^{188}Re-PYP جهت کاهش دردهای متاستازهای استخوانی است.

کلمات کلیدی: رنیوم۱۸۸- پیروفسفات- نشاندارسازی- توزیع زیستی

Labeling a bone-seeking radiopharmaceutical by sodium pyrophosphate labeled ^{188}Rhenium (^{188}Re-PYP) for bone pain palliation

Leila Moghaddam Banaem*[۱], Mehdi Salehi-Barough[۲], Mahmoud Moradi[۲،۳], Fariba Johari Daha[٤], Sahar Rajabi-Moghadam[۲]

۱. Nuclear fuel Cycle School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Tehran, Iran

۲. Department of Medical Radiation Engineering, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

۳. Physics and Accelerators Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Tehran, Iran

۴. Radiation Application School, Nuclear Science and Technology Research Institute (NSTRI), Tehran, Iran

Abstract:

This study focused on labeling Sodium Pyrophosphate(PYP) by rhenium-۱۸۸ and its biodistribution.

Different samples with varying amounts of PYP, SnCl۲،۲H۲O, and ascorbic acid were prepared in vials. ۰،۰۸mg potassium perrhenate as a carrier in ۱ mL saline was added to each vial and ۳۷۰–۳۷۰۰ MBq of $^{188}ReO_4^-$ was added to the solution. The product incubation was performed in a secured container for ۳۰ minutes at room temperature. %۹۸،۹٦±۰،۱ radiochemical purity was obtained. Maximum affinity for ^{188}Re-PYP was for bone after ٤h, which was %۲،۲٤ ±

۰.۶۶۷ %ID/g. The results of this study indicate the possibility of using ^{188}Re-PYP to reduce the pain of bone metastases.

Keywords: Rhenium-۱۸۸, Pyrophosphate, Radio-Labeling, Biodistribution

۱- مقدمه

رادیوداروها نقش حیاتی در پزشکی هسته ای ایفا می کنند و پزشکان را قادر می سازند تا از طریق روش های تصویربرداری و با استفاده از رادیوداروها شرایط پزشکی مختلف را تشخیص داده و درمان کنند. یکی از رادیوداروهای مهم ^{99m}Technetium-pyrophosphate (^{99m}Tc-PYP) است که به دلیل خاصیت استخوان خواه در پزشکی هسته ای از ارزش قابل توجهی برخوردار است و به طور گسترده در پزشکی هسته ای برای تصویربرداری تشخیصی بیماری های استخوانی و برخی بیماری های قلبی مانند آمیلوئیدوز استفاده می شود(۱-۴). رنیم یک فلز انتقالی با عدد اتمی ۷۵ است و ایزوتوپ آن، رنیم-۱۸۸، به ویژه در کاربردهای درمانی مورد توجه است. رنیوم در جدول تناوبی در همان گروه تکنسیوم قرار دارد و این باعث می شود که خواص شیمیایی رنیوم با تکنسیوم یکسان باشد. نیمه عمر رنیوم ۱۸۸ درحدود ۱۶.۹ ساعت است و ذرات بتا پرانرژی (۲.۱۲ مگا الکترون ولت حداکثر انرژی) منتشر می کند که برای درمان هدفمند رادیونوکلئید موثر است. رنیوم-۱۸۸ همچنین فوتون های گاما (۱۵۵ keV) منتشر می کند که برای تصویربرداری قابل استفاده است. مانند تکنسیوم، رنیوم-۱۸۸ حالت های اکسیداسیون متعددی را نشان می دهد که Re(VII) و Re(V) مربوط به رادیوداروها هستند. خواص شیمیایی رنیوم به آن اجازه می دهد تا کمپلکس های پایداری با لیگاندهایی مانند بیس فسفونات ها تشکیل دهد و از تحویل موثر به بافت های هدف و در عین حال حفظ سلول های سالم اطراف اطمینان حاصل شود. در این مطالعه نشاندارسازی پیروفسفات با رنیوم-۱۸۸ مورد بررسی قرار گرفته است. نشاندارسازی پیروفسفات بارنیوم-۱۸۸ شامل اتصال رادیوایزوتوپ به مولکول پیروفسفات از طریق واکنش های شیمیایی خاص است. فرآیند نشاندارسازی بسیار مهم است زیرا اتصال پایدار بین رنیوم-۱۸۸ و پیروفسفات را تضمین می‌کند و اجازه می‌دهد پرتودهی مؤثری به محل‌های هدف در استخوان‌ها ارسال شود(۵-۷).

این مطالعه با هدف بررسی روش‌نشاندارسازی کارآمد، ارزیابی پایداری درون تنی و برون تنی کمپلکس Re-۱۸۸ pyrophosphate، و ارزیابی توزیع زیستی و اثربخشی درمانی آن در مدل‌های حیوانی صورت گرفته است.

۲- شرح کار

۲-۱- مواد و تجهیزات

مواد شیمیایی لازم و پیروفسفات (PYP) از سیگما آلدریچ خریداری شد. به طیف‌های UV توسط ترکیب با رنیم طبیعی با استفاده از طیف‌سنج ۳Varian Cary ثبت شد. ژنراتور تنگستن-۱۸۸/رنیم-۱۸۸ شرکت پارس ایزوتوپ ایران به عنوان منبع رنیوم-۱۸۸ مورد استفاده قرار گرفت. کالیبراتور دز Isomed، آلمان جهت اندازی گیری اکتیویته رنیوم-۱۸۸ استفاده شد. تجزیه و تحلیل رادیوکروماتوگرافی با استفاده از کاغذ کروماتوگرافی سیلیکاژل ITLC از Agilent Technologies US انجام شد. توزیع فعالیت در اندام‌های موش با استفاده از کالیبراتور دز ISOMED ۱۰۱۰ تعیین شد.

۲-۲- انجام آزمایش

ساخت ترکیب ^{188}Re-PYP: محلولی از PYP با غلظت ۳۰ mg/ml با حل کردن PYP در آب تهیه شد. نمونه های مختلف با مقادیر مختلف PYP (۲۲-۵ میلی گرم)، $SnCl_2.2H_2O$ (۶.۰-۰.۲)، و اسید اسکوربیک (۰.۳-۷ میلی گرم) در ویال ها تهیه شد. در مرحله اول، ۰/۰۸ میلی گرم پتاسیم پرهنات به عنوان حامل در ۱ میلی لیتر سالین به هر ویال اضافه شد. در مرحله

دوم، ۳۷۰-۳۷۰۰ مگابکرل ReO_4^{-188} به محلول مرحله اول اضافه شد. pH محلول ها بین ۳ تا ۸ متغیر بود. ترکیب به مدت ۳۰ ثانیه به شدت تکان داده شد. انکوباسیون محصول در یک ظرف محکم به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انجام شد.

خلوص رادیوشیمیایی: نمونه‌های با حجم ۵µL از محلول ReO_4^- و همچنین کمپلکس نشاندار شده گرفته شد و سپس روی کاغذ کروماتوگرافی نقطه‌گذاری شد. دو سیستم حلال (A: محلول نمک (۹/۰٪ NaCl)و B: استون برای فاز متحرک در ITLC برای تمایز لیگاند نشاندار شده از ReO_4^{-188} و $Re_2O_4^{188}$ آزاد، استفاده شد.

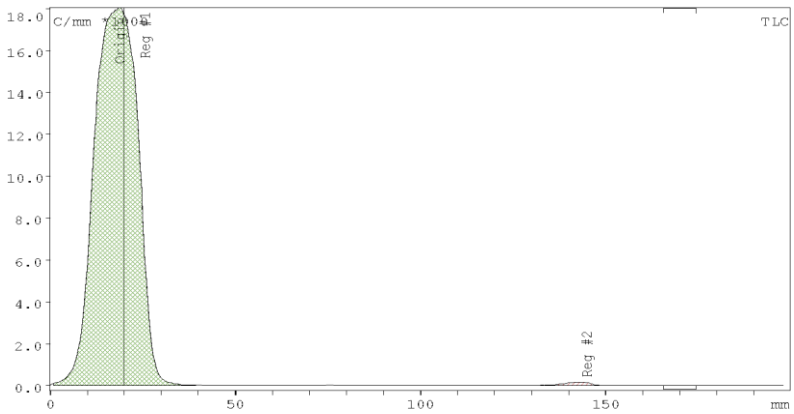
در محلول نمکی، ترکیب کمپلکس در محل نقطه گذاری قرار گرفت و ReO_4^{-188} آزاد و ترکیب از حلال به سمت بالا حرکت کرد که منجر به بدست آوردن درصد آزاد Re_2O_4 شد. در محلول استون، کمپلکس و $Re_2O_4^{188}$ در محل لکه‌گیری باقی ماندند و ReO_4^{-188}آزاد به سمت بالاحرکت کردند که منجر به بدست آوردن ReO_4^{-188}٪ شد.

توزیع زیستی: توزیع زیستی با تزریق داخل وریدی حجم (۵۰-۱۰۰µL) محلول $Re\text{-}PYP^{188}$ با رادیواکتیویته ۳.۷MBq به یک گروه موش balb/c (۲۰-۴۰g) انجام شد. حیوانات در زمان‌های معینی (۴، ۲۴ و ۴۸ ساعت) قربانی شدند و درصد دوز تزریقی (ID/g٪) در اندام‌های مختلف بر اساس سطح زیر منحنی برای انرژی گاما رنیم-۱۸۸ (۱۵۵ keV) محاسبه شده و نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نشان داده شده است.

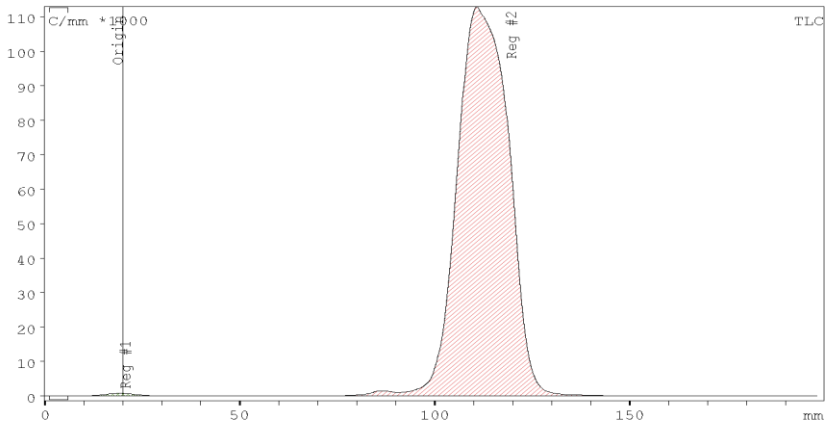
۳- نتایج:

۳-۱- نشاندارسازی

ما یک تست پایداری با ۲ سیستم ITLC انجام دادیم. برای سیستم اول، استون به عنوان فاز متحرک انتخاب شد که مقدار R_f برای یون ReO_4^{-188}آزاد یک و برای ترکیب با Re_2O_4 صفر بود (شکل ۱). برای سیستم دوم، سالین (۰.۹٪) فاز متحرک بود که مقدار R_f برای یون ReO_4^{-188}آزاد و برای ترکیب یک و برای Re_2O_4، صفر بود (شکل ۲). این ۲ سیستم ITLC می توانند از تشکیل ترکیب پشتیبانی کنند.



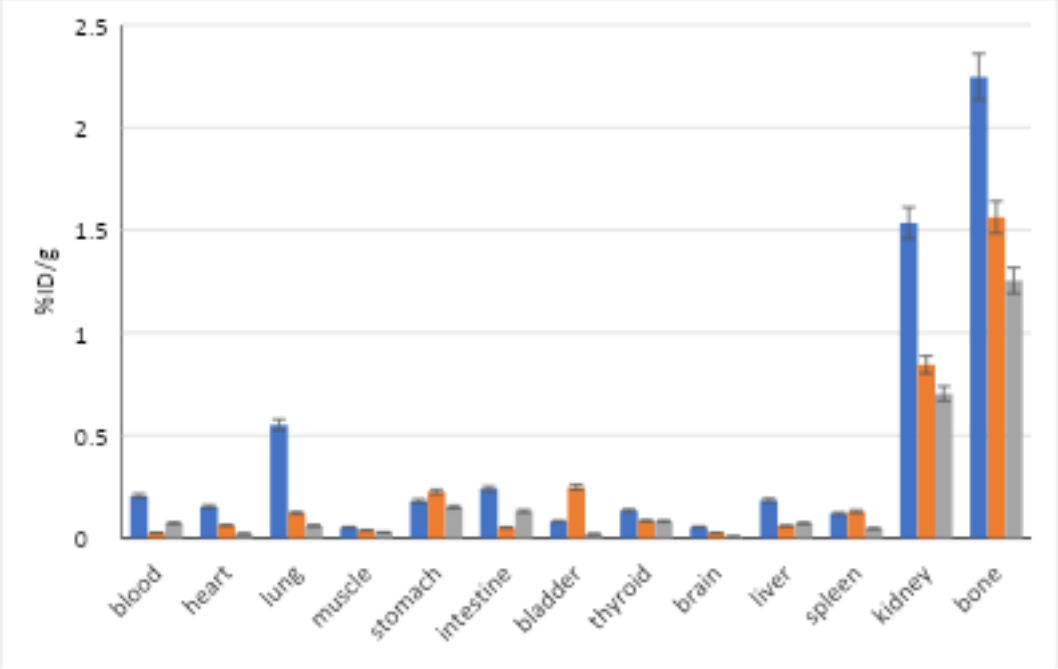
شکل۱: نتیجه ITLC برای کمپلکس با فاز متحرک استون



شکل۲: نتیجه ITLC برای کمپلکس با فاز متحرک سالین

۳-۲- توزیع زیستی:

برای ارزیابی توزیع زیستی لیگاند نشاندار شده ، موش Balb/c مورد استفاده قرار گرفت. نتایج در شکل۳ نشان داده شده همانطور که در شکل ۳ مشخص است Re-PYP حداکثر میل ترکیبی را در استخوان پس از ۴ ساعت داشت که ۰.۶۶۷ ± □□/□ ۲.۲۴ ٪ بود. حداکثر دز جذب شده برای کلیه، طحال و کبد به ترتیب ۰/۳۷۸ ± ۱/۵۳ درصد، ۰/۰۸۶ ± ۰/۱۳ درصد و ۰/۱۲ ± ۰/۱۸ درصد ID/g بود. سطح دوم جذب در کلیه ها است که نشان می دهد رادیودارو از طریق کلیه ها دفع شده و تجمع آن در اندام های حیاتی مانند طحال و کبد ناچیز بوده است. این نتایج نشان دهنده این واقعیت است که Re-PYP عمدتاً توسط استخوان جذب می شود و توسط سیستم کلیوی دفع می شود.



شکل ۳: توزیع زیستی در موش

٤- بحث و نتیجه گیری:

مطالعه حاضر کارایی نشاندارسازی ^{188}Re-PYP را همراه با توزیع زیستی و پایداری در شرایط آزمایشگاهی را بررسی کرد. کمپلگس ^{188}Re-PYP تحت شرایط بهینه تهیه شد (۱۰ میلی گرم PYP، ۱ میلی گرم $SnCl_2.2H_2O$، ۰.۳ میلی گرم اسید اسکوربیک و ۰.۰۸ میلی گرم پرهنات پتاسیم به عنوان یک حامل در ۱ میلی لیتر با ۳۷۰MBq رنیوم-۱۸۸ در دمای اتاق) خلوص و پایداری رادیوشیمیایی را نشان داد. توزیع زیستی این ترکیب در موش میل ترکیبی بالایی را در استخوان نشان داد در حالی که این کمپلکس از طریق کلیه ها حذف شد. نشاندارسازی PYP با Rhenium-۱۸۸ نشان دهنده پیشرفت قابل توجهی در زمینه رادیوداروها، به ویژه برای کاربردهای درمانی برای کاهش درد شدید ناشی از متاستاز تومور در استخوان است. ادغام Re-، یک رادیو ایزوتوپ ساطع کننده بتا، در مولکول های پیروفسفات، پتانسیل آن را از کاربردهای صرفاً تشخیصی تا کاربردهای درمانی گسترش می دهد. اگرچه برای اثبات مزایای این رادیودارو برای کاربردهای بالینی، آزمایشات بیشتری در حیوانات بزرگتر مورد نیاز است.

۵- مراجع:

۱. Khor, Y.M. and S. Dorbala, Extra-cardiac uptake on technetium-۹۹m pyrophosphate *(Tc-99m PYP) scan: not just a matter of the heart.* Journal of Nuclear Cardiology, ۲۰۲۳. ۳۰(٦): p. ۲٥٤۰-۲٥٤۳.

۲. Poterucha, T.J., et al., *Diagnosing transthyretin cardiac amyloidosis by technetium Tc 99m pyrophosphate: a test in evolution.* Cardiovascular Imaging, ۲۰۲۱. ۱٤(٦): p. ۱۲۲۱-۱۲۳۱.

۳. Shafiq, Y., M. Al-Janabi, and M. Abdel-Azeez, *Complexes of technetium III and IV with pyrophosphate: Preparation, analysis and metabolic breakdown studies.* Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, ۱۹۹۰. ۲۸(٥): p. ٥۱۱-٥۱۸.

٤. YEH, S.-H., et al., *Sequential uptake patterns of technetium-99m pyrophosphate in hepatoma.* Clinical nuclear medicine, ۱۹۸٥. ۱۰(۱۲): p. ۸٤٤-۸٤۷.

٥. Deilami-nezhad, L., L. Moghaddam-Banaem, and M. Sadeghi, Development of bone *seeker radiopharmaceuticals by Scandium-47 and estimation of human absorbed dose.* Applied Radiation and Isotopes, ۲۰۱۷.

٦. Kleynhans, J., A. Duatti, and C. Bolzati, Fundamentals of rhenium-۱۸۸ *radiopharmaceutical chemistry.* Molecules, ۲۰۲۳. ۲۸(۳): p. ۱٤۸۷.

۷. Rojas, J.V. and C.H. Castano, Synthesis of rhenium oxide nanoparticles (RexOy) by *gamma irradiation.* Radiation Physics and Chemistry, ۲۰۱٤. ۹۹: p. ۱-٥.

مطالعه اثر حساس‌کنندگی پرتویی پلاسمای سرد اتمسفری در ترکیب با پرتوهای ایکس مگاولتاژ به‌صورت برون تنی با بررسی بیومارکرهای کلونی زایی، آپوپتوز، چرخه سلولی و گونه‌های فعال اکسیژن در رده‌های سلولی نرمال و سرطانی کلیه (کد مقاله : ۱۴۴۲)

ناظم زمردی، هانیه[۱*]- آقامیری، سید محمود رضا [۱]- پاک نیت، فاطمه [۲]-محمودزاده،عزیز[۳]-حمیدرضا،قمی[۴]- رزاق دوست،ابوالفضل[۵]

[۱] دانشگاه شهید بهشتی تهران، دانشکده مهندسی هسته ای، گروه پرتوپزشکی

[۲]دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده ملی سل و بیماری‌های ریوی

[۳]دانشگاه صنعتی مالک اشتر، دانشکده پدافند غیر عامل، ایمنی شناسی

[۴]دانشگاه شهید بهشتی، پژوهشکده لیزر و پلاسما

[۵]دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، پژوهشکده اورولوژی و نفرولوژی

چکیده:

کارسینوم سلول کلیه (RCC) یکی از کشنده ترین سرطان های شناخته شده در جهان است که در برابر رادیوتراپی مقاوم است. پلاسمای اتمسفر سرد(CAP) ، که از گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) برای هدف قرار دادن و کشتن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند، یک درمان بالقوه برای این سرطان ارائه می‌دهد. با استفاده از CAP به عنوان یک حساس کننده پرتو، آزمایش های مختلفی از جمله سنجش کلونوژنیک، آپوپتوز و میزان ROS با دوزهای مختلف تابش، CAP به تنهایی و ترکیبی از CAPبا پرتو انجام شد. نتایج نشان داد که سلول‌های سرطانی کلیه مقاوم به پرتو و و برخلاف سلول های نرمال کلیه حساس به CAP و مودالیته ترکیبی هستند.

کلمات کلیدی: رادیوتراپی، پلاسمای سرد اتمسفری (CAP)، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)، حساس کننده پرتو، سنجش کلونوژنیک، آپوپتوز، چرخه سلولی، میزان ROS، مقاوم به پرتو و مودالیته ترکیبی.

Evalouation of Radiosensitivity effect of cold atmospheric plasma in combination with megavoltage X-rays in vitro by investigating the biomarkers of colony assay, apoptosis, cell cycle and reactive oxygen species in normal and cancerous kidney cell lines.

Nazem Zomorodi, Hanieh[۱*], Aghamiri, Mahmoud Reza[۱], Pak Niyat, Fatemeh[۲], Mahmoud Zadeh, Aziz[۳], Ghomi, Hamid Reza[۴], Razagh Doust, Abolfazl[۵]

[۱] Department of Medical Radiation Engineering, Shahid Beheshti University.

[۲] Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

[۳] Faculty of Passive Defense, Malek Ashtar University of technology.

[۴] Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University.

[۵] Urology and Nephrology Research center, Research Institute for Urology and Nephrology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.

Abstract:

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the deadliest known cancers in the world, characterized by its resistance to radiotherapy. Cold atmospheric plasma (CAP), which utilizes reactive oxygen species (ROS) to target and kill cancer cells, offers a potential treatment for this cancer. Various experiments using CAP as a radiosensitizer were conducted, including clonogenic assay, apoptosis and ROS levels with different radiation doses, CAP alone, and a combination of CAP with radiation. The results showed that renal cancer cells are radioresistant and, unlike normal kidney cells, sensitive to CAP and the combined treatment.

Keywords: radiotherapy, Cold atmospheric plasma(CAP), reactive oxygen species(ROS), radiosensitizer, clonogenic assay, Apoptosis, cell cycle, ROS levels, radioresistant, Combined treatment.

۱-مقدمه:

در چند دهه اخیر، در حالی که پیشرفت های قابل توجهی در درمان سرطان حاصل شده است، این خانواده از بیماری ها هنوز هم یکی از مرگبارترین تهدیدها برای سلامت انسان محسوب می شوند. سرطان کلیه بخش بزرگی از سرطان اورولوژیک را تشکیل می‌دهد که درنهایت افراد مبتلا به این سرطان با احتمال بالایی فوت می‌کنند[۱]. بیشتر افراد، تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند.جراحی دارای عوارضی مانند خونریزی و نیاز به انتقال خون، عفونت، آسیب به ارگان‌های اطراف و کاهش عملکرد در کلیهٔ باقی‌مانده است و مهم‌ترین محدودیت جراحی برای بیمارانی است که متاستاز به نقاط مختلف بدن آن‌ها زده می شود[۲]. دومین روش درمانی برای سرطان کلیه که به ندرت استفاده می‌شود، پرتو درمانی است چرا که سلول های سرطانی کلیه مقاوم به پرتو هستند و عملا تحت تاثیر رادیوتراپی با دوز های معمول مورد استفاده در سرطان های دیگر، قرار نمی گیرند.[۳]. پرتودرمانی، غالباً برای درمان سرطان کلیه استفاده نمی‌شود و در صورت استفاده از پرتودرمانی، نیاز به دوز بالایی برای نابودی این سلول های سرطانی هستیم اما استفاده از دوز های بالاتر سبب آسیب جدی به اندام های سالم می شود و صدمات جبران ناپذیری را به فرد وارد می کند در نتیجه برای کاهش این عوارض باید دوزی که به بیمار وارد می‌شود را کم کنیم اما با کم کردن دوز، احتمال بقای تومور بالا می‌رود و رادیوتراپی کارایی مناسب خود را نخواهد داشت، اما می‌توان از حساس کننده‌های پرتویی برای حل این مشکل استفاده کرد.در این پژوهش از پلاسمای سرد اتمسفری به عنوان یک حساس کننده پرتویی استفاده شده است. پلاسما حالتی از ماده است (حالت چهارم ماده) که در دمای بسیار بالا به وجود می‌آید و در این وضعیت ساختار مولکولی، مفهوم خود را از دست می‌دهد. پلاسما انواع گوناگون دارد: پلاسمای حرارتی و سرد. بیشترپلاسماها در فشار معمولی داغ هستند، بنابراین کنترل آنها مشکل است و به علت دمای بالایی که دارند عملاً کاربرد زیادی ندارند. از طرف دیگر، اگر تخلیه پلاسمایی با فشار اتمسفر بالا باشد و بتوان فشار پلاسما را تا حد زیادی افزایش داد، دسته دیگری از پلاسماها وجود دارند که در آن الکترون‌ها و ذرات سنگین در حالت غیرتعادل گرمایی هستند. این نوع پلاسما، پلاسمای اتمسفری سرد (CAP)[۲۵۸] نامیده می‌شود که از آن می‌توان به عنوان یک حساس کننده موثر پرتویی استفاده کرد[۴]. با تابش CAP به سلول‌های سرطانی، می‌توان حساسیت آن‌ها نسبت به تابش را افزایش داد در نتیجه سبب می‌شود با افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به تابش پرتوی ایکس، دوز کمتری را برای نابودی این سلول‌ها وارد کنیم به عبارتی می‌توان به کمک CAP دوزی که برای درمان تومور با تابش پرتو به بدن وارد می‌شود را کاهش داد و در دوز کمتری تومور را نابود کرد در نتیجه عوارض جانبی پرتودرمانی به حداقل مقدار ممکن می‌رسد و سلول‌های سالم آسیب نمی‌بینند.

جولی و همکاران[۲۵۹] حساسیت پلاسمایی چهارده رده سلولی سرطان سینه را در حضور تابش پرتو ایکس بررسی کردند. آن‌ها در این پژوهش سرعت رشد و تقسیم سلولی در یک جمعیت سلولی را مورد بررسی قرار دادند و نتایج آنان نشان داد که

[۲۵۸] Cold Atmospheric Plasma

[۲۵۹] Julie

تمام رده‌های سلولی آزمایش شده به CAP حساس بودند[۵]. پاسکوال و همکاران[۲۶۰] نیز برای سنجش سمیت CAP در حضور تابش پرتو ایکس، هر دو مد درمانی را با هدف قرار دادن سلول ملانوم موشی $B16F10$ در شرایط آزمایشگاهی ترکیب کردند. آن‌ها مشاهده کردند رادیوتراپی مکرر به جای منفرد، در ترکیب با ROS نشئت گرفته ازCAP ، آپوپتوز و توقف چرخه سلولی را به روشی افزایشی القا می‌کند[۶]. امید است در این پژوهش نیز CAP سبب حساس شدن سلول‌های سرطانی کلیه (ACHN) و نرمال کلیه(HEK۲۹۶) به پرتوی تابش ایکس شود، خصوصاً سلول‌های سرطانی کلیه (ACHN) که بسیار مقاوم به پرتو و پرتودرمانی هستند تا بتوان با حساس کردن این سلول‌ها به کمک CAP و سپس اعمال پرتوی ایکس به آن‌ها میزان بیشتری از این سلول‌ها را نابود کرد و کمکی در جهت نابودی این سرطان در بیماران شویم.

۲-روش کار:

۲-۱- تجهیزات، وسایل ، مواد و محلول‌های مورد نیاز برای کشت سلول و انجام سنجش‌های مختلف

- هود لامینار، انکوباتور، سانتریفیوژ، میکروسکوپ نوری، سیستم‌های استریلیزاسیون، تانک ازت
- سمپلر، فلاسک ها در حجم های مختلف، میکروتیوپ ها، پیپت، لوله فالکون و پلیت
- رده سلولی(ACHN و HEK۲۹۶)، محیط کشت سلولی(RPMI۱۶۴۰ حاوی ۱۰٪FBS)، سرم جنین گاوی (FBS)، بافر فسفات سالین (PBS)، محلول ۰,۲۵٪ Trypsin/EDTA، کریستال ویولت و دی متیل سولفوکساید (DMSO)

۲-۲-دستگاه جت پلاسمای سرد اتمسفری و نحوه پرتودهی

در این پژوهش، یک دستگاه جت پلاسمای فشار اتمسفری که با ترکیب گازی آرگون و اکسیژن کار می‌کند، ساخته شد. برای ساخت این دستگاه از یک منبع تغذیه با ولتاژ بالا، کپسول گاز حاوی گاز آرگون و گاز اکسیژن، رگلاتور، دو الکترود از جنس کوارتز، سیم‌ها و لوله‌های اتصال و یک محفظه از جنس پارافین برای قرار دادن اجزای داخلی پلاسما جت استفاده شد. در این دستگاه الکترودها به صورت موازی داخل محفظه قرار داده شدند. یک لوله اتصال از انتهای محفظه پارافینی خارج و به رگلاتور متصل شد. رگلاتور نیز به کپسول حاوی گاز ترکیبی اکسیژن و آرگون متصل شد. برای خارج شدن CAP از دهانه محفظه جت پلاسما ابتدا شیر کپسول گاز را باز می‌کنیم و منبع تغذیه را روشن می کنیم. برای پرتودهی سلول‌ها در ظروف کشت، از دستگاه شتابدهنده خطی پزشکی با انرژی ۶MV واقع در مرکز پرتوپزشکی نوین استفاده شد. برای پرتودهی سلول‌ها از یک میدان ۲۰ در ۲۰ سانتی متر استفاده شد. فاصله تیوپ پرتو ایکس دستگاه رادیوتراپی تا سطح سلول‌های داخل فلاسک ۱۰۰ سانتی متر در نظر گرفته شد. سلول‌ها با دوز ۲ Gy و نرخ دوز(MU=۲۰۰) تحت تابش قرار گرفتند.

۲-۳-روش انجام سنجش کلونی زایی

در ابتدا بازده کشت سلول‌ها که نشان دهنده درصد سلول‌های کشت شده‌ای است که کلونی تشکیل داده‌اند برای حالت های کنترل؛ تابش دهی ۲، ۴ و ۶Gy، حالت تابش دهی با CAP و مودالیته ترکیبی تابش ۲Gy و CAP تعیین شد. برای تعیین بازده کشت، هر کدام از رده‌های سلولی نرمال و تومورال کلیه کشت داده شدند و تحت تیمار های ذکر شده قرار گرفتند. حال ظروف کشت حاوی سلول‌ها به مدت ۱۰ تا ۱۴ روز درون انکوباتور به منظور تشکیل کلونی انکوبه شدند. پس از اتمام زمان انکوباسیون، کلونی‌های تشکیل شده، به وسیله رنگ کریستال ویوله ۰/۴٪ رنگ آمیزی شدند. تعداد کلونی‌ها با استفاده از میکروسکوپ اینورت شمارش شدند. در نهایت بازده کشت برای هر کدام از رده‌های سلولی و برای هر کدام از حالت‌های تابش دهی ۲، ۴ و ۶Gy، تابش CAP و مودالیته ترکیبی، به طور جداگانه محاسبه شد.

۲-۴-روش انجام تست آپوپتوز

هر کدام از سلول‌ها تحت تیمار های مختلف قرار گرفتند و هر کدام از رده‌های سلولی مطابق با Doubling time خود در انکوباتور نگهداری شدند. پس از اتمام زمان انکوباسیون ابتدا سلول‌ها با مقدار ۲ ml از PBS شست و شو شدند سپس سلول‌ها

[۲۶۰] Paskoual

از کف فلاسک به وسیله تریپسین جدا شدند، پس از آن سلول‌ها با ۱۵۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۵دقیقه سانتریفیوژ شدند و در نهایت محیط رویی سلول‌ها حذف شد. در مرحله دوم محلول Binding buffer ۱۰ X موجود در کیت برای رسیدن به رقت ۱ X ، در آب مقطر رقیق شد و مقدار ۵۰۰ µl از Binding buffer ۱ X به رسوب سلولی موجود در لوله فالکون اضافه شد. نمونه‌ها به دستگاه خوانش منتقل، و میزان فلورسانس توسط دستگاه فلوسایتومتری قرائت شد. بلافاصله پس از رنگ آمیزی، میزان آپوپتوز و نکروز در نمونه‌های سلولی، به روش فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. برای هر نمونه، میزان فلورسانس ۱۰۰۰۰ سلول اندازه گیری و پردازش داده‌ها از طریق نرم افزار BD cellQuest Pro صورت گرفت.

۲-۶-روش انجام تعیین میزانROS

هر کدام از سلول‌ها تحت تیمار های مختلف قرار گرفتند و مطابق با Doubling time خود در انکوباتور نگهداری شدند. پس از اتمام زمان انکوباسیون با اضافه کردنml ۲ از محلول PBS ابتدا سلول‌ها را شست و شو می‌دهیم سپس سلول‌ها را سانتریفیوژ کردیم در نهایت رنگ‌های DA-DCFH و PI را برای افزودن آماده کردیم. به میزانµl ۲ از رنگ-DA DCFHبه سلول ها اضافه کردیم و در انکوباتور قرار دادیم. پس از اتمام زمان انکوباسیون به رسوب سلولی باقی مانده پس از سانتریفیوژµl ۵۰۰ PBS اضافه کردیم. سپس سلول‌ها به لوله مخصوص خوانش منتقل و میزان فلورسانس توسط دستگاه فلوسایتومتری قرائت شد. داده‌ها توسط نرم افزار FlowJo آنالیز شدند و میزان ROS تولید شده به صورت طیف به تفکیک تعیین شد.

۳- نتایج:

بازده کشت رده‌های سلولی مورد آزمون در تیمارهای مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است. در حالت CAP بازده کشت سلول‌های نرمال و تومورال کلیه به ترتیب به ۱۴/۶۲٪ و ۱/۶۳٪ رسیده است که نشان از حساسیت بالای این سلول‌ها به CAPاست. خصوصاً در رده سلولی تومورال کلیه که بازده کشت در حالت CAP نسبت به تابشGy ۶ نیز به مراتب کمتر شده است که نشان می‌دهد مرگ تکثیری بیشتری در این رده سلولی تحت تاثیر CAP نسبت به تابشGy ۶ رخ داده است. با مقایسه بازده کشت سلول های سرطانی و نرمال کلیه مشاهده می شود CAP یک عملکرد انتخابی از خود نشان داده است و به عبارتی بر رده سلولی سرطانی اثر گذار بوده است. در مودالیته ترکیبی نیز بازده کشت سلول‌های نرمال و تومورال کلیه نشان می‌دهد مودالیته ترکیبی یک اثر هم افزایی در نابودی این سلول‌ها داشته‌اند اما این اثر هم افزایی در رده سلولی تومورال کلیه به مراتب بیشتر از سلول‌های نرمال کلیه است که باز هم مهر تاییدی بر اثر انتخابی CAP است.

جدول ۱: بازده کشت رده‌های سلولی مورد آزمون در تیمار های مختلف

بازده کشت (%)(ACHN)	بازده کشت (%)(HEK293)	تیمار	مقایسه چندگانه بازده کشت					
			٤ گری	CAP و ۲ گری	CAP	۲ گری	کنترل	تست بن فرونی
۳۵/۷۷	۵۰/۹۳	کنترل						
۲۸/۹	۴۵/۹	۲ گری						
۱۷/۶۳	۲۲	۴ گری						
۵/۳۳	۸/۴	۶ گری						
۱/۶۳	۱۴/۶۲	CAP						
۰/۱۷	۶/۶۶	CAP و ۲ گری						

مقایسه چندگانه بازده کشت							
تست بن فرونی		کنترل	۲ گری	CAP	CAP و ۲ گری	٤ گری	
HEK293	۲ گری	۱/۰۰۰					
	CAP	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰				
	CAP و ۲ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۱۳۳			
	٤ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۲۰۳	۰/۰۰۱		
	٦ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/٤٦۹	۱/۰۰۰	۰/۰۰۳	
ACHN	۲ گری	۰/۰۲۳					
	CAP	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰				
	CAP و ۲ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۱/۰۰۰			
	٤ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰		
	٦ گری	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۷۱۸	۰/۱٤٦	۰/۰۰۰	

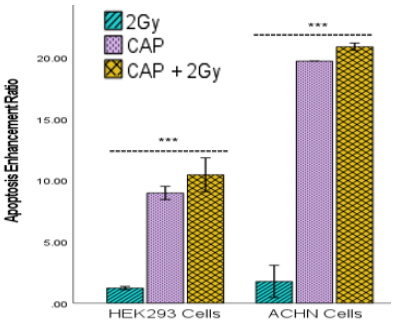
۳-۱- ارزیابی حساس کنندگی پرتویی CAP با بیومارکر سنجش مرگ سلولی

هنگامی که این دو رده سلولی تحت درمان با CAP قرار می‌گیرند، میزان آپوپتوز در سلول‌های نرمال کلیه نسبت به حالت کنترل آن ۸/۷۹ برابر شده است و برای رده سلولی تومورال کلیه، میزان آپوپتوز ۱۹/۸۵ برابر نسبت به حالت کنترل آن شده است که نشان از حساسیت بالای این دو رده سلولی به CAP است. با این حال رده سلولی نرمال کلیه نسبت به تومورال کلیه دارای حساسیت کمتری به تابش CAP است، که مهر تاییدی بر عملکرد انتخابی CAP در نابودی بیشتر سلول‌های سرطانی

نسبت به سلول‌های سالم است. برای حالت ترکیبی نیز میزان آپوپتوز در سلول‌های نرمال کلیه نسبت به حالت کنترل آن ۱۰/۴۹ برابر شده است و برای تومورال کلیه میزان آپوپتوز ۲۱/۰۵ برابر نسبت به حالت کنترل این رده سلولی شده است که باز هم این نتایج مهر تاییدی بر عملکرد انتخابی CAP است علاوه برآن این نتایج نشان می‌دهد که یک اثر هم افزایی به مراتب قوی‌تر در ایجاد آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کلیه نسبت به تیمار های دیگر ایجاد شده است به عبارتی علی رغم مقاومت پرتویی بالای سلول‌های سرطانی کلیه به تابش ۲Gy که در جدول و نمودار ۲ نشان داده شده است، این رده سلولی حساسیت بالایی به CAP و X-ray (۲Gy) + CAP از خود نشان می‌دهد

جدول و نمودار ۲: نسبت افزایش آپوپتوز نسبت به گروه کنترل در تیمارهای مختلف،

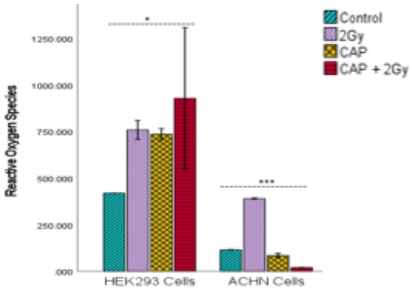
نسبت افزایش آپوپتوز		
تیمار	HEK293(%)	ACHN(%)
تابش ۲ گری	۱/۲۲	۱/۷۷
CAP	۸/۹۸	۱۹/۷۳
تابش ۲ گری و CAP	۱۰/۴۶	۲۰/۱۹
p-value	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱
Pairwise**	۱۲۳	۱۳-۱۲
آزمون کروسکال والیس		
آنووا		
** آزمون بن فرونی		



۳-۲- ارزیابی حساس کنندگی پرتویی CAP با بیومارکر سنجشROS

در رده سلولی نرمال کلیه میزان شدت فلوئورسانس میانگین که بیانگر میزان ROS تولید شده درون سلولی است، در حالت تابشGy ۲، تابش CAP و ترکیب هر دو حالت، میزان ROS نسبت به حالت کنترل به ترتیب به میزان ۳۶۴، ۳۳۱ و ۶۹۸ واحد افزایش پیدا کرده است، این افزایش به ترتیب به دلیل القای تابشGy ۲، CAPو ترکیب این دو حالت می‌باشد که سبب شده ROS خارج سلولی افزایش پیدا کند با این حال تحت هر کدام از مدهای درمانی مقداری از سلول‌ها نسبت به حالت کنترل دچار آپوپتوز دیررس و نکروز می‌شوند که سبب کاهش ROS درون سلولی می‌شود، اما همان طور که مشاهده می‌شود این میزان کاهش نتوانسته بر افزایش ROS خارج سلولی ناشی از تیمارهای انجام شده اثر گذار باشد و در نهایت میزان ROS نسبت به حالت کنترل افزایش پیدا کرده است. برای رده سلولی تومورال کلیه در حالت تابش ۲Gy، میزان ROS نسبت به حالت کنترل، ۲۷۵ واحد افزایش پیدا کرده است، این افزایش به دلیل القای تابش ۲Gy می‌باشد که سبب شده ROS خارج سلولی افزایش پیدا کند با این حال تحت تابش ۲Gy مقداری از سلول‌ها نسبت به حالت کنترل دچار آپوپتوز دیررس و نکروز می‌شوند که سبب کاهش ROS درون سلولی می‌شود، اما این میزان کاهش نتوانسته بر افزایش ROS خارج سلولی ناشی از تیمارهای انجام شده اثر گذار باشد و در نهایت میزان ROS نسبت به حالت کنترل افزایش پیدا کرده است. در حالت تابش CAP و ترکیب تابش ۲Gy و CAP نیز میزان ROS به ترتیب، ۲۵/۷ و ۹۵/۷ واحد نسبت به حالت کنترل کاهش پیدا کرده است که بدین معنی است که بسیاری از سلول‌های سرطانی کلیه تحت تابش CAP و ترکیب تابش ۲Gy و CAP دچار آپوپتوز دیررس و نکروز شده‌اند و ROS داخل سلولی به قدری کاهش یافته است که افزایش ROS خارج سلولی ناشی از CAP و حتی ترکیب تابش و CAP نیز نتوانسته روی آن اثرگذار باشد و ROS نهایی نسبت به حالت کنترل کاهش یافته است. میزان تغییرات ROS نسبت به حالت کنترل در رده سلولی تومورال کلیه در حالت‌های مختلف درمانی نشان از مقاومت پرتویی این رده سلولی و در عین حال حساسیت بالای این رده سلولی به CAP است که نتایج ما نیز در سنجش بقای کلنوژنیک، تست‌های آپوپتوز و چرخه سلولی این موضوع را تایید می‌کنند.

جدول۳: میزان تغییرات ROS نسبت به حالت کنترل در گروه‌های درمانی مختلف



تیمار	نرخ MFI	
	HEK293	ACHN
تابش ۲ گری	۳۳۸/۵	۲۷٤
CAP	۳۱٦/۵	-۳۰/۹
CAP و تابش ۲ گری	۵۰۸/۵	-۹۵/۳۵
p-value	۰/٤۹٤	<۰/۰۰۱
آنووا		

۴- بحث و نتیجه گیری:

ما نشان دادیم استفاده از CAP همراه با رادیوتراپی، عوارض جانبی پرتوهای یونیزان مانند خطرات سرطان کلیه ثانویه و آسیب به بافت‌های حساس مجاور تومور را کاهش داده و نتایج درمان را بهبود می‌بخشد .نتایج سنجش بقای کلونوژنیک و تست‌های آپوپتوز و ROS نشان دادند سلول‌های سرطانی کلیه مقاومت پرتویی بالایی از خود نشان می‌دهند اما حساسیت بسیار بالایی نسبت به CAP از خود نشان می‌دهد و تحت تابش غیرمستقیم CAP بسیاری از این سلول‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند علاوه بر این مودالیته ترکیبی نیز یک اثر هم افزایی در نابودی این سلول‌های سرطانی ایجاد کرد در نتیجه استفاده از CAP به عنوان یک حساس کننده پرتویی در ترکیب با پرتودرمانی می‌تواند یک درمان امیدوار کننده در جهت نابودی این سلول‌های سرطانی باشد همچنین نتایج تست‌های انجام شده بر روی رده سلولی نرمال کلیه نیز نشان داد CAP دارای خاصیت انتخابی می‌باشد.نزدیک ترین پژوهش به کار ما پژوهشی است که هارلی و همکارن[۲۶۱] در سال ۲۰۲۲ اثر غیر مستقیم CAP به عنوان یک حساس کنندگی پرتویی را بر روی دو رده سلولی پروستات سنجیدند و مشاهده کردند که استفاده از CAP قبل از تابش پرتوایکس به طور هم افزایی سمیت سلولی را در سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد، در حالی که در سلول‌های نرمال این اثر هم افزایی را مشاهده نکردند.

۵- مراجع:

۱. Cai, Q., et al., *Temporal trends of kidney cancer incidence and mortality from 1990 to 2016 and projections to 2030.* Translational Andrology and Urology, ۲۰۲۰. ۹(۲): p. ۱٦٦.
۲. Coffey, J.C., et al., *Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost.* The lancet oncology, ۲۰۰۳. ٤(۱۲): p. ۷٦۰-۷٦۸.
۳. Mohan, G., et al., *Recent advances in radiotherapy and its associated side effects in cancer—a review.* The Journal of Basic and Applied Zoology, ۲۰۱۹. ۸۰(۱): p. ۱-۱۰.
٤. Lee, H., et al., *Degradation of adhesion molecules of G361 melanoma cells by a non-thermal atmospheric pressure microplasma.* New Journal of Physics
۵. Lafontaine, J., et al., *Synergy between non-thermal plasma with radiation therapy and olaparib in a panel of breast cancer cell lines.* Cancers, ۲۰۲۰. ۱۲(۲): p. ۳٤۸.
٦. Pasqual-Melo, G., et al., *Combination of gas plasma and radiotherapy has immunostimulatory potential and additive toxicity in murine melanoma cells in vitro.* International Journal of Molecular Sciences, ۲۰۲۰. ۲۱(٤): p. ۱۳۷۹.

[۲۶۱] Harly

مقایسه دزیمتری پلاک دیسکی جدید ایتریوم-۹۰ با سایر چشمه های بتازا در براکی تراپی ملانومای چشمی (کد مقاله : ۱۴۵۸)

فردی، زینب- طاهرپرور، پیوند*
گیلان، رشت، دانشگاه گیلان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیک

چکیده:
در براکی‌تراپی چشم با استفاده از پلاک‌های چشمی بررسی توزیع دز جذب شده توسط تومور و سایر اجزای سازنده چشم، با توجه به محل قرارگیری تومور از اهمیت بالایی برخوردار است. در این مطالعه، توزیع دز ناشی از یک چشمه دیسکی گسیلنده بتا جدید آهنگ دز بالا Y-۹۰ با نام تجاری LV Y-۹۰ Disc در طی درمان ملانومای مشیمیه چشم محاسبه شد. بدین منظور یک چشمه دیسکی با قطر ۶ mm توسط کد شبیه‌سازی مونت‌کارلوی GATE شبیه‌سازی شد و اثـــر رادیونوکلوئیدهای مختلف گـــسیلنده بتا نظیر Ho-۱۶۶، Re-۱۸۸، Ru-۱۰۶ و Pr-۱۴۲ بر توزیع دز ناشی از آن‌ها در یک فانتوم چشم شامل اکثر زیرساخت‌های چشم مورد بررسی قرار گرفت.
کلمات کلیدی: براکی‌تراپی، ملانومای مشیمیه، چشمه دیسکی Y-۹۰، GATE.

Comparison of the dosimetry of the new Yttrium-۹۰ disk plaque with other beta-emitting sources in ocular melanoma brachytherapy

Fardi, Zeinab and Taherparvar, Payvand
Department of Physics, University of Guilan, Rasht, Guilan, Iran

Abstract:
In eye brachytherapy using ocular plaques, it is very important to investigate the absorbed dose distribution by the tumor and other components of the eye, according to the location of the tumor. In this study, the dose distribution from a new high dose rate beta-emitter disk source Y-۹۰, commercial name LV Y-۹۰ Disc, was calculated during the treatment of choroidal melanoma. For this purpose, a disk source with a ٦ mm in diameter was simulated by the GATE Monte Carlo simulation code and the effect of different beta-emitting radionuclides such as Ho-۱٦٦, Re-۱۸۸, Ru-۱۰٦ and Pr-۱٤۲ on their dose distribution was investigated in an eye phantom containing most of the ocular infrastructure.

Key words: Brachytherapy, Choroidal Melanoma, Y-۹۰ Disc Source, GATE.

۱- مقدمه:

ملانومای یووآ[۲۶۲] شایع‌ترین بدخیمی اولیه درون چشمی محسوب می‌گردد که در لایه یووآ چشم که شامل مشیمیه، جسم مژگانی و عنبیه است رخ می‌دهد. به طور معمول، چشمه‌های مورد استفاده به منظور براکی‌تراپی چشم با استفاده از پلاک‌های چشمی شامل چشمه‌های گسیلنده بتا Ru-۱۰۶/Rh-۱۰۶، Sr-۹۰/Y-۹۰ و یا گسیلنده گاما I-۱۲۵، Pd-۱۰۳ و Cs-۱۳۱ می‌باشد [۱]. علی‌رغم در دسترس بودن بسیاری از چشمه‌های پرتوزا در درمان ملانومای چشم، پلاک‌های حاوی چشمه‌های Ru-۱۰۶/Rh-۱۰۶ معمولا در اروپا و آسیا و چشمه‌های گسیلنده بتا Sr-۹۰/Y-۹۰ در انگلستان مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲]. اپلیکاتورهای گسیلنده بتا Sr-۹۰/Y-۹۰ حاوی دو رادیونوکلئید در تعادل پایدار با یکدیگر هستند که به طور دائمی در انتهای پلاک قرار گرفته‌اند. اخیراً مطالعاتی بر روی چشمه براکی‌تراپی گسیلنده بتا ایتریوم-۹۰ (Y-۹۰) انجام شده است که دارای چندین ویژگی متمایز از جمله چشمه منفرد، مجزا، دیسکی شکل است و دارای قابلیت پیاده‌سازی در اپلیکاتورهای بالینی مورد استفاده در براکی‌تراپی ملانوم چشم می‌باشد [۳]. این چشمه با آهنگ دز بالا قادر به انتقال آهنگ دز تا ۸۰۰ Gy/h در فاصله ۱ mm از سطح چشمه در محیط آب خواهد بود که امکان کاهش زمان درمان به چند دقیقه را فراهم می‌کند [۴]. اولین اجرای بالینی چشمه دیسکی براکی‌تراپی Y-۹۰ توسط دکتر فینگر[۲۶۳] و همکارانش در سال ۲۰۲۳ انجام شد [۵]. در سال ۲۰۲۳ چانگ[۲۶۴] و همکارانش با شبیه‌سازی یک چشمه دیسکی Y-۹۰ با قطر ۶ mm توزیع دز ناشی از آن را با استفاده از کد شبیه‌سازی GATE/GEANT۴ محاسبه کردند و نتایج حاصل از شبیه‌سازی مونت‌کارلو را با نتایج تجربی با استفاده از فیلم Gafchromic EBT-۳ مقایسه کردند [۴]. در این مطالعه، کد GATE ورژن ۹ به منظور شبیه‌سازی یک چشمه دیسکی جدید Y-۹۰ با قطر ۶ mm به کار گرفته شد. برای اهداف اعتبارسنجی، نتایج توزیع دز شبیه‌سازی شده چشمه دیسکی با نتایج شبیه‌سازی و تجربی چانگ و همکارانش مقایسه شد [۴]. در ادامه با قرار دادن رادیونوکلوئیدهای گسیلنده بتای Ho-۱۶۶، Re-۱۸۸، Ru-۱۰۶ و Pr-۱۴۲ در چشمه دیسکی به بررسی و مقایسه توزیع دز ناشی از آن‌ها پرداخته شد. سپس به منظور بررسی دقیق محاسبات دزیمتری پلاک دیسکی و دز نهشت یافته در تومور و ساختارهای داخلی چشم، یک فانتوم چشم انسان شامل ملانوم مشیمیه به ضخامت ۱/۶ mm، عرض ۴/۱ mm و طول ۲/۹ mm توسط کد مونت‌کارلو GATE طراحی شد. فانتوم چشم طراحی شده همچنین شامل صلبیه، مشیمیه، شبکیه، زجاجیه، عدسی، اتاق قدامی، قرنیه و عصب بینایی می‌باشد.

۲- روش کار:

۲-۱- چشمه‌های بتازا

Y-۹۰ یک رادیوایزوتوپ گسیلنده بتا است که با فعال شدن نوترون Y-۸۹ تولید می‌شود و با گسیل بتا با حداکثر انرژی ۲/۲۹ MeV ، میانگین انرژی ۰/۹۳۳ MeV و نیمه عمر ۶۴/۱ ساعت واپاشی می‌کند. طیف بتای Y-۹۰ مورد استفاده در شبیه‌سازی‌ها از گزارش ICRU ۷۲، Ru-۱۰۶ دارای نیمه‌عمر ۳۶۷ روز بوده با حداکثر انرژی ۳۹ keV به Rh-۱۰۶ واپاشی می‌کند. Rh-۱۰۶ نیز با نیمه‌عمر۳۶ ثانیه با حداکثر انرژی ۳/۵ MeV و میانگین انرژی ۱/۵ MeV به Pd-۱۰۶ واپاشی می‌کند که تابش درمانی موثر ناشی از همین انرژی بتا گسیل‌شده از هسته Rh-۱۰۶ خواهد بود [۷]. Ho-۱۶۶با نیمه‌عمر حدود ۲۷ ساعت دو پرتوی بتای پرانرژی ۱/۸۵ MeV و ۱/۷۷ MeV با شدت تقریبا برابر (۵۰٪)، گسیل می‌کند. Pr-۱۴۲ دارای نیمه‌عمر حدود ۱۹ ساعت می‌باشد که با بیشینه انرژی ۲/۱۶ MeV به Nd-۱۴۲ واپاشی می‌کند. Re-۱۸۸ با نیمه‌عمر حدود ۱۷ ساعت دارای بیشینه انرژی بتای ۲/۱۲ MeV می‌باشد [۸].

---

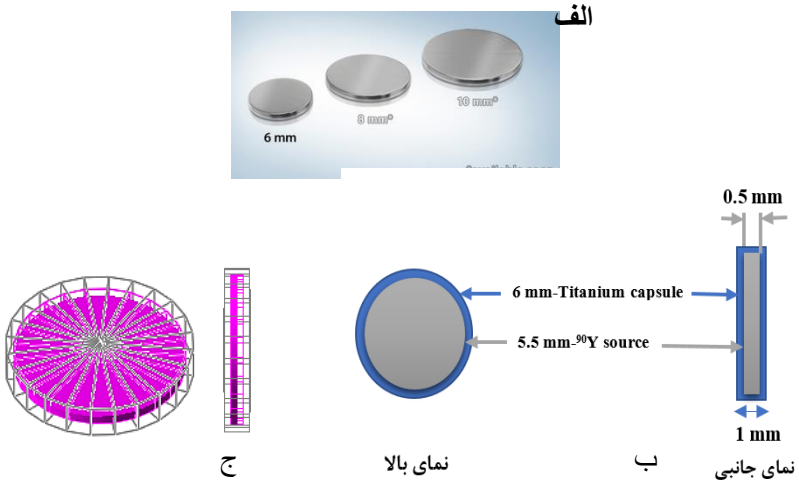
[۲۶۲] Uvea

[۲۶۳] Finger

[۲۶۴] Chang

۲-۲- چشمه دیسکی جدید Y-۹۰

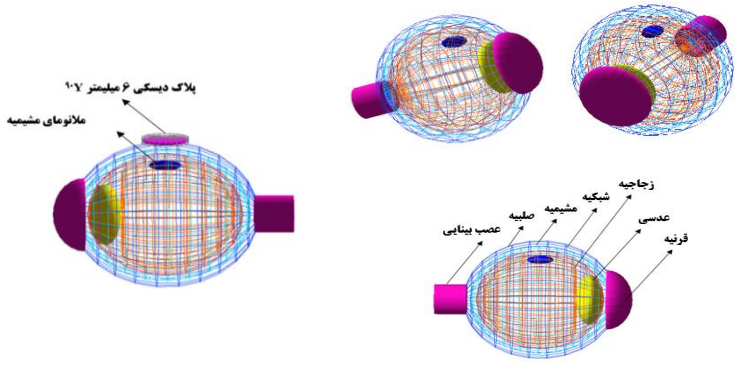
در حال حاضر، چشمه دیسکی LV Y-۹۰ Disc به منظور براکی‌تراپی بدخیمی‌های چشـــمی با قـطر ۶ mm در دسترس است و چشمه‌های با قطر ۸ mm و ۱۰ mm به زودی عرضه خواهند شد [۴]. هندسه این چشمه دیسکی با قطرهای مختلف در شکل ۱-الف نشان داده شده است. جزئیات ساختار چشمه دیسکی LV Y-۹۰ ۶ mm در شکل ۱-ب به نمایش درآمده است. این چشمه از یک استوانه تیتانیومی با شعاع ۶ mm و ضخامت ۱ mm تشکیل شده است. بخـــش داخلی این دیســـک از یک استوانه با قـــطر ۵/۵ mm و طول ۰/۵ mm ساخته شده است که از دو قسمت چشمه Y-۹۰ و هوا تشکیل شده است. نمای بالا و جانبی این چشمه شبیه‌سازی شده توسط کد شبیه‌سازی GATE در شکل ۱-ج نشان داده شده است.



شکل ۱.(الف) نمایش سه چشمه دیسکی Y-۹۰ در دسترس با قطرهای ۶ mm، ۸ mm و ۱۰ mm (ب) جزئیات ساختار چشمه دیسکی ۶ mm (ج) نمای بالا و جانبی چشمه دیسکی ۶ mm شبیه سازی شده توسط کد GATE.

۲-۳- توضیحات مدل چشم

در مرحله نخست به منظور دزیمتری پلاک‌های شبیه‌سازی شده، از یک فانتوم طراحی شده توسط کد GATE استفاده شد که با استفاده از هندسه‌های موجود در این کد به این طراحی دست یافته شد. این فانتوم شامل زیر ساختارهایی نظیر عدسی، قرنیه، اتاقک قدامی، عصب بینایی، صلبیه، مشیمیه و شبکیه و زجاجیه می‌باشد. وجود اکثر اجزای سازنده چشم در این فانتوم باعث افزایش دقت شبیه‌سازی‌ها خواهد شد [۹]. سه نمای مختلف از فانتوم چشم طراحی شده در شکل ۲-الف به نمایش در آمده است. در شکل ۲-ب نمایی از پلاک قرار گرفته شده روی کره چشم نشان داده شده است.



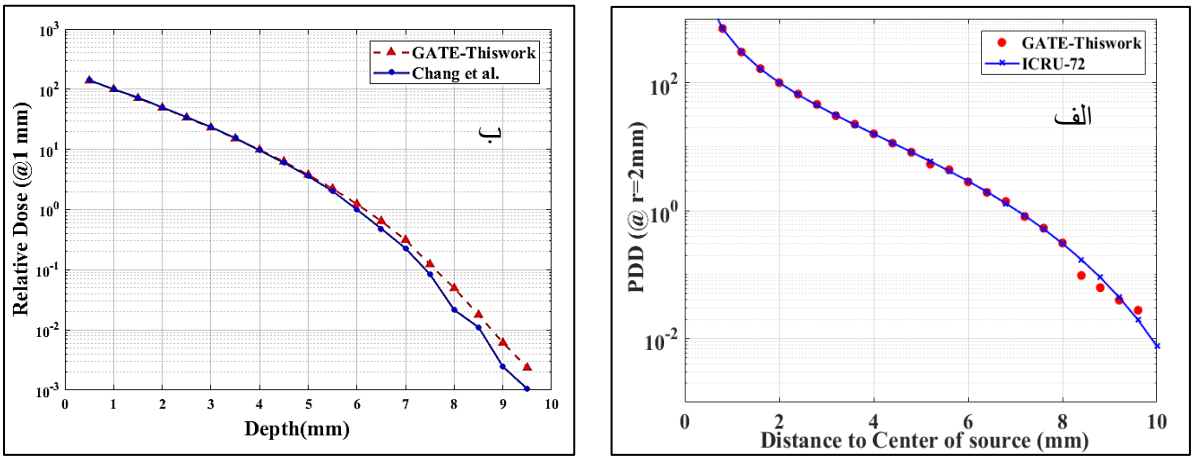
ب الف

شکل ۲: الف) سه نمای مختلف از فانتوم چشم طراحی شده توسط کد GATE، ب) پلاک‌های قرار گرفته شده روی فانتوم چشم

۳- نتایج:

۳-۱- اعتبارسنجی چشمه و پلاک دیسکی Y-۹۰

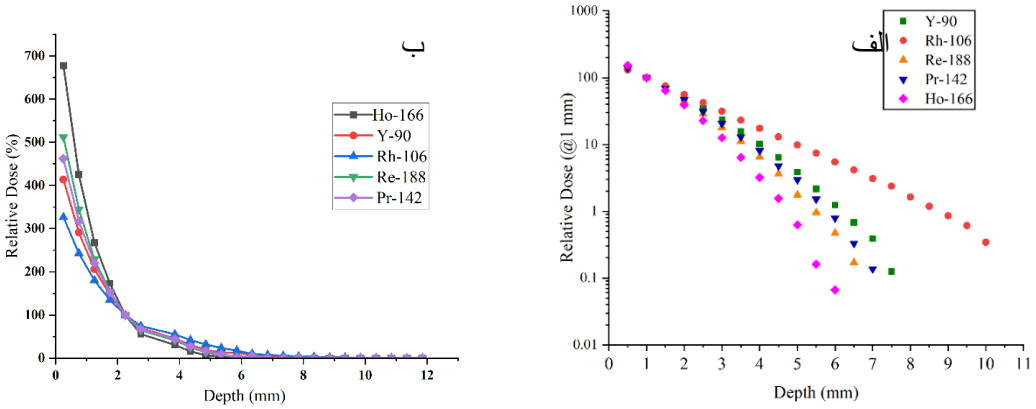
در ابتدا به منظور اعتبارسنجی چشمه و پلاک، درصد دز عمقی ناشی از چشمه نقطه‌ای Y-۹۰ و درصد دز عمقی ناشی از پلاک دیسکی Y-۹۰ در محیط آب محاسبه شد. مقایسه‌ای از درصد دز عمقی نسبی حاصل از کد GATE و داده‌های گزارش ICRU ۷۲، برای چشمه نقطه‌ای Y-۹۰ و نتایج درصد دز عمقی ناشی از پلاک دیسکی حاصل از کد GATE و داده‌های چانگ و همکارانش در شکل به ترتیب ۳-الف و ۳-ب به نمایش درآمده است. همان‌طور که از شکل‌ها مشاهده می‌گردد توافق خوبی بین نتایج GATE و داده‌های گزارش ICRU ۷۲، و نتایج چانگ و همکارانش وجود دارد. حداکثر اختلاف در عمق‌های بزرگتر از ۸ mm می‌باشد.



شکل ۳. الف) مقایسه درصد دز عمقی ناشی از چشمه نقطه‌ای Y-۹۰ محاسبه شده توسط کد GATE و داده‌های گزارش ICRU-۷۲ب) مقایسه درصد دز عمقی ناشی از پلاک دیسکی Y-۹۰ محاسبه شده توسط کد GATE و داده‌های ارائه شده توسط چانگ و همکارانش.

۳-۲- دزیمتری فانتوم چشم توسط چشمه‌های مختلف بتا

به منظور محاسبه دز عمقی در راستای محور مرکزی پلاک در فانتوم آب، پلاک در مرکز یک فانتوم استوانه‌ای قرار گرفته شد. ۲۰ میلیون ذره برای دستیابی به عدم قطعیت پایین درنظر گرفته شد. فیزیک لیست مورد استفاده در شبیه‌سازی‌ها Emstandard_opt۳ درنظر گرفته شد. در شکل ۴-الف پروفایل‌های دز عمقی با شبیه‌سازی رادیونوکلوئیدهای مختلف بر روی پلاک دیسکی LV Y-۹۰ Disc، در فانتوم آب و در مقایسه با نتایج چشمه Y-۹۰ نشان داده شده است. همان طور که در این شکل مشاهده می‌شود بیشترین اختلاف نسبی چشمه Y-۹۰ در مقایسه با چشمه Rh-۱۰۶ می‌باشد. در ادامه پروفایل‌های دز عمقی در راستای محور مرکزی پلاک ناشی از رادیونوکلوئیدهای مختلف، در فانتوم چشمی که توسط کد GATE طراحی شده بود به نمایش درآمد (شکل ۴-ب). عدم قطعیت حاصل از نتایج در حدود ۲ درصد بود.



شکل۴: نمودار پروفایل دز عمقی ناشی از چشمه‌های مختلف گسیلنده بتا در پلاک دیسکی LV Y-۹۰ Disc. الف) در فانتوم آب. ب) در فانتوم چشم.

جدول ۱ درصد دز دریافتی اجزای مختلف چشم نظیر صلبیه، مشیمیه، شبکیه، زجاجیه، عصب بینایی، قرنیه، اتاق قدامی و عدسی، نسبت به دز دریافت شده توسط تومور ناشی از چشمه‌های مختلف شبیه‌سازی شده روی پلاک دیسکی Disc ۹۰- LV Y که روی فانتوم چشم قرار گرفته شده را نشان می‌دهد. صلبیه به عنوان اولین لایه چشم که در مقابل پلاک قرار می‌گیرد بیشترین میزان دز را در مقایسه با سایر اجزای چشم دریافت می‌کند. با دریافت ۱۰۰٪ دز در حجم تومور، Rh-106 کمترین مقدار دز و پلاک دیسکی حاوی چشمه Ho-166 بیشترین میزان دز را به سطح خارجی چشم (صلبیه)، تحویل می‌دهد. با این حال دز جذب شده توسط عدسی ناشی از پلاک حاوی چشمه Rh-106 دارای بیشترین مقدار خود خواهد بود.

جدول ۱: درصد دز دریافت‌شده توسط بافت‌های مختلف چشم نسبت به دز دریافتی در تومور ناشی از چشمه‌های مختلف بتازا در پلاک دیسکی

	Ho-۱۶۶	Re-۱۸۸	Rh-۱۰۶	Y-۹۰	Pr-۱۴۲
صلبیه	۱۹/۰۳۵	۱۱/۷۵۸	۷/۷۱۴	۸/۸۶۷	۱۰/۱۳۰
مشیمیه	۸/۳۸۴	۶/۱۶۹	۵/۸۵۸	۵/۳۳۶	۵/۶۷۶
شبکیه	۳/۳۵۱	۳/۰۸۰	۴/۵۲۵	۳/۱۲۴	۳/۰۷۱
زجاجیه	۱/۴۲۳	۱/۷۶۲	۴/۳۳۵	۲/۱۴۵	۱/۹۱۲
تومور	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
عدسی	۰/۰۲۱	۰/۰۱۲	۰/۱۴۹	۰/۰۰۸	۰/۰۱۰
اتاقک قدامی	۰/۰۰۹	۰/۰۰۵	۰/۰۱۴	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴
قرنیه	۰/۰۰۹	۰/۰۰۵	۰/۰۱۳	۰/۰۰۴	۰/۰۰۴
عصب بینایی	۰/۰۲۳	۰/۰۱۲	۰/۰۰۷	۰/۰۰۷	۰/۰۰۹

۴- بحث و نتیجه گیری:

پلاک دیسکی Y-۹۰ یکی از جدیدترین چشمه‌های مورد استفاده در براکی‌تراپی چشم به منظور درمان تومورهای کوچک به کار گرفته خوهد شد. در حال حاضر پلاک تنها با قطر mm ۶ در دسترس می‌باشد. در این مطالعه با استفاده از کد شبیه‌سازی GATE، ابتدا اعتبارسنجی چشمه دیسکی جدید Y-۹۰ به منظور طراحی درمان براکی‌تراپی چشم بررسی شده است. توزیع دز ناشی از چشمه نقطه‌ای Y-۹۰ در فانتوم آب محاسبه شد و با داده های ارائه شده در سایر پژوهش‌ها مقایسه شد. نتایج نشان دهنده توافق نتایج حاصل از GATE و سایر پژوهش‌ها می‌باشد. به منظور افزایش دقت در محاسبه دز چشمه دیسکی، یک فانتوم چشم متشکل از صلبیه، مشیمیه، شبکیه، زجاجیه، عدسی، اتاقک قدامی، قرنیه و عصب بینایی توسط کد GATE طراحی شد. منحنی‌های درصد دز عمقی ناشی از چشمه‌های مختلف بتا به همراه دز نهشت یافته در تومور و ساختارهای مختلف چشم در فانتوم چشم محاسبه شد. در ادامه با تعریف سایر چشمه‌های گسیلنده بتا در پلاک دیسکی به منظور درمان تومور مشیمیه کوچک، توزیع دز ناشی از این چشمه‌ها روی تومور و سایر اجزای سازنده چشم مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دهنده آن است که با تعریف چشمه Rh-۱۰۶، صلبیه کمترین میزان دز را دریافت خواهد کرد و پلاک دیسکی حاوی چشمه Ho-۱۶۶ بیشـترین میزان دز را به سطح خارجی چشم (صلبیه)، تحویل می‌دهد. گسترش به کارگیری چشمه دیسکی آهنگ دز بالای - Y۹۰ مستلزم بررسی‌های دقیق‌تر خواهد بود.

۵- مراجع:

[۱] Chiu-Tsao, S. T., et al. (۲۰۱۲). "Dosimetry of ۱۲۵I and ۱۰۳Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: Report of Task Group ۱۲۹ by the AAPM and ABS." Medical physics ۳۹(۱۰): ۶۱۶۱-۶۱۸۴.
[۲] B. Tarlan, H. Kiratli, Current treatment of choroidal melanoma, Expert Review of Ophthalmology, ۷ (۲۰۱۲) ۱۸۹-۱۹۵.
[۳] R. Salem, G.E. Johnson, E. Kim, A. Riaz, V. Bishay, E. Boucher, K. Fowers, R. Lewandowski, S.A. Padia, Yttrium-۹۰ radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study, Hepatology, ۷۴ (۲۰۲۱) ۲۳۴۲-۲۳۵۲.
[۴] X. Chang, L. Huang, J. Liu, Y. Cao, J. Chang, Monte Carlo dosimetry of a novel Yttrium-۹۰-disc source for episcleral brachytherapy, Journal of Applied Clinical Medical Physics, ۲۴ (۲۰۲۳) e۱۴۱۴۰.
[۵] P.T. Finger, R. Stewart, M.J. Rivard, R.J. Beers, J. Kamen, S. Lama, K.J. Chin, K. Mohney, T.S. Welles, W.A. Sauerwein, First clinical implementation of Yttrium-۹۰ Disc Brachytherapy after FDA clearance, Brachytherapy, ۲۲ (۲۰۲۳) ۴۱۶-۴۲۷.
[۶] W.G. Cross, C.G. Soares, S. Vynckier, K. Weaver, Dosimetry of beta rays and low-energy photons for brachytherapy with sealed sources, ICRU Report ۷۲, DOI (۲۰۰۴).
[۷] Fuss, M., et al. (۲۰۱۱). "Energy deposition by a ۱۰۶Ru/۱۰۶Rh eye applicator simulated using LEPTS, a low-energy particle track simulation." Applied Radiation and Isotopes ۶۹(۹): ۱۱۹۸-۱۲۰۴.
[۸] L'Annunziata, M. F. (۲۰۱۲). Handbook of radioactivity analysis, Academic press.
[۹] S. Asadi, M. Vaez-zadeh, S.F. Masoudi, F. Rahmani, C. Knaup, A.S. Meigooni, Gold nanoparticle-based brachytherapy enhancement in choroidal melanoma using a full Monte Carlo model of the human eye, Journal of Applied Clinical Medical Physics, ۱۶ (۲۰۱۵) ۳۴۴-۳۵۷.

ارزیابی دُز دریافتی ریه ناشی از استنشاق محصولات واپاشی رادون با استفاده از کد مونت‌کارلو GATE (کد مقاله : ۱۴۷۷)

ذکی دیزجی، حسین* - یوسفی تاجانی، سبحان [۱]
دانشگاه جامع امام حسین (ع) ، دانشکده علوم پایه ، گروه فیزیک

چکیده:
پرتوگیری داخلی ناشی از محصولات واپاشی رادون، منجر به آسیب‌های زیادی به دستگاه تنفسی انسان، به خصوص ریه‌ها می‌شود. رادون در خاک‌ها و سنگ‌های زیرزمینی تولید می‌شود و به تدریج، به سطح زمین می‌آید و منتشر می‌گردد. افرادی که در فضاهای بسته زیرزمینی مانند معادن کار می‌کنند، در خطر بیش‌تری هستند. به همین دلیل، در این پژوهش، دُز دریافتی توسط بافت ریه در اثر پرتوگیری ناشی از استنشاق گاز پرتوزای *Po*-۲۱۸، به وسیله کد مونت‌کارلو *GATE*، ارزیابی گردید. مقایسه نتایج حاضر با مرجع *ICRP* نشان داد که بیشینه اختلاف نسبی میان نتایج این پژوهش و مرجع، ۹.۱ درصد و میانگین اختلاف نسبی، ۷.۳ درصد بود. این موضوع، نشان‌دهنده تطابق خوب نتایج این پژوهش با مرجع است. بنابراین، با توجه به محدودیت روش‌های تجربی، کد شبیه‌سازی مونت‌کارلو *GATE*، می‌تواند یک ابزار بسیار مناسب برای دزیمتری مربوط به استنشاق مواد پرتوزا است.

کلمات کلیدی: رادون، پرتوگیری داخلی، مونت‌کارلو ***GATE***، دزیمتری، استنشاق، ریه

Evaluation of Lungs Received Dose due to Inhalation of Radon Decay Products Using Monte Carlo GATE

Zaki Dizaji, Hossein[۱*], Yousefi Tajani, Sobhan[۱]
Imam Hossein University, Faculty of Basic Science, Physics Group

Abstract:
The internal exposure caused by decay products of radon can lead to serious damage to the human respiratory tract, especially the lungs. Radon is produced in underground soils and rocks and gradually comes out to the surface and spreads out. People who work in close underground places like mines are at greater risk. For this reason, in this study, we evaluated the dose delivered by the lung tissue due to the inhalation of the Po-۲۱۸ radioactive gas by the Monte Carlo GATE code. Comparison of the results of this study with ICRP showed that the maximum relative difference between the results of this study and the reference was ۹،۱ percent and the average relative difference was ۷،۳ percent. This indicates the good compliance of the results of this study with the reference. Therefore, due to the limitations of experimental methods, the Monte Carlo GATE Simulation code can be a very suitable tool for the inhalation of the radioactive materials.

Key words: Radon, Internal Exposure, Monte Carlo GATE, Dosimetry, Inhalation, Lungs

۱- مقدمه:

جامعه علمی در حوزه حفاظت در برابر پرتو، پیش از این، به این واقعیت پی برده‌اند که بخش بزرگی از پرتوگیری طبیعی در انسان، ناشی از استنشاق محصولات کوتاه عمر واپاشی رادون-۲۲۲ است [۱]. رادون-۲۲۲، یک گاز پرتوزای طبیعی، بدون طعم، بدون بو و بدون رنگ است که در زنجیره واپاشی اورانیوم به وجود می‌آید [۲]. این گاز می‌تواند در داخل سنگ‌ها و خاک‌ها در عمق زمین تولید شود و به تدریج، به سطح زمین نفوذ کند [۳].

غلظت بالای رادون در هوای موجود در یک محیط و مدت زمان طولانی سکونت در فضای داخلی بسته، می‌تواند رادون موجود در فضای داخل یک ساختمان را به یک خطر بزرگ بالقوه برای سلامتی تبدیل کند و منجر به اثرات بیولوژیکی خطرناک شود؛ به طوری که استنشاق رادون در ایالت متحده، دومین علت عمده سرطان پس از سیگار کشیدن است. تحقیقات در ایالات متحده نشان می‌دهد که استنشاق رادون موجب مرگ بین ۱۵۰۰۰ تا ۲۲۰۰۰ نفر در سال می‌گردد [۴].

محصولات پرتوزای رادون، پس از ورود به حفره‌های هوای داخل ریه، واپاشی کرده و مقادیر قابل توجهی از پرتو آلفای پرانرژی و مقادیر کمی نیز تابش بتا و گاما آزاد می‌کنند. علیرغم قدرت نفوذ کم، پرتوهای آلفا می‌توانند انرژی خود را در ناحیه کوچک‌تری به نهشت بگذارند و بنابراین، دارای اثرات بیولوژیکی نسبی[۲۶۵] بالاتری می‌باشند. پرتوهای بتا و گاما، دارای قدرت نفوذ بیش‌تری هستند؛ ولی اثر بیولوژیکی نسبی آن‌ها بسیار پایین‌تر است.

هر یک از اعضای بدن، با توجه به ساختار و ابعاد خود می‌توانند بخشی از این انرژی را جذب کنند. آلوئولی‌ها[۲۶۶] در ریه، شامل چندین حفره هوای کوچک و محل تبادل اکسیژن و دی‌اکسید کربن بین ریه و خون هستند. این حفره‌ها در بسیاری از پژوهش‌ها، به عنوان اصلی‌ترین محل نهشت انرژی ناشی از استنشاق گاز رادون و محصولات واپاشی آن، شناخته می‌شوند [۵].

در پژوهشی که در سال ۲۰۲۱ توسط فرهاد محمدجعفری و همکاران انجام گرفت، از کد MCNPو شبیه‌سازی ۲۷ حفره هوا استفاده شد و دُز ناشی از استنشاق هسته‌های Rn-۲۲۲، Po-218، Bi-214، Po-214 و Po-۲۱۰ محاسبه گردید. هم‌چنین، در پژوهشی که توسط زهره دانایی و همکاران صورت گرفت، ۶۴ حفره هوا به وسیله کد MCNP، شبیه‌سازی گردید. در این پژوهش، دُز ناشی از محصولات واپاشی آلفا، در دو فاز معلق و رسوب شده، مورد بررسی قرار گرفت. فاز معلق مربوط به شبیه‌سازی دانایی و همکاران، متناظر با فاز در نظر گرفته شده در این شبیه‌سازی است[۶].

در این مقاله، ابتدا دُز معادل دریافتی ریه ناشی از استنشاق محصولات واپاشی رادون-۲۲۲ را با استفاده از کد مونت‌کارلو گیت[۲۶۷]، به دست آورده و نتایج را با داده‌های کمیته بین‌المللی حفاظت در برابر پرتوها[۲۶۸]، مقایسه و اعتبارسنجی نمودیم. سپس، دُز معادل دریافتی ریه ناشی از استنشاق Po-۲۱۸ در چهار غلظت مختلف را به دست آورده و مقایسه کردیم.

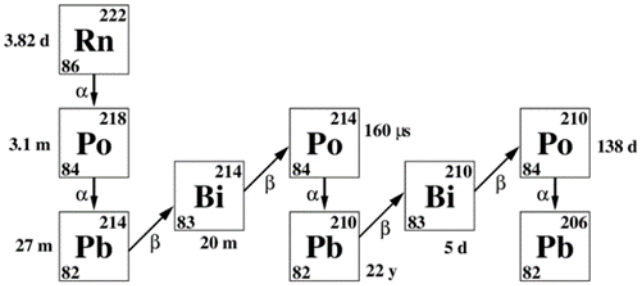
۲- روش کار:

گاز رادون-۲۲۲، از طریق انجام واپاشی پرتوزا، یک سری از محصولات کوتاه عمر را تولید می‌کند و در نهایت، به سرب-۲۰۶ که یک هسته پایدار است، می‌رسد. به دلیل اینکه سرب-۲۱۰، در این سری واپاشی دارای نیمه‌عمر ۲۲ سال است که زمانی طولانی محسوب می‌شود، محصولات واپاشی پس از سرب-۲۱۰ ازنظر دزیمتری، اهمیت چندانی ندارد. از طرف دیگر، به دلیل اینکه Po-۲۱۸و Po-۲۱٤، محصولات واپاشی ساطع‌کننده پرتو آلفا هستند و از نظر اثر بیولوژیکی، اهمیت بسیار بالاتری دارند، در این پژوهش، دُز ناشی از هسته پرتوزای Po-۲۱۸را مورد مطالعه قرار دادیم و Pb-۲۱٤و Bi-۲۱٤، به دلیل گسیل

---

[۲۶۵] Relative Biological Effectiveness
[۲۶۶] alveoli
[۲۶۷] GATE
[۲۶۸] International Committee on Radiation Protection

پرتو بتا و اهمیت بیولوژیکی نسبی کمتر، در نظر گرفته نشده‌اند [۷]. زنجیره واپاشی رادون-۲۲۲، در شکل ۱ نمایش داده شده است.



شکل ۱: نمودار واپاشی رادون-۲۲۲

دُز جذبی به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (۱)$$

که در آن، dE مقدار انرژی است که در ماده‌ای به جرم dm به نهشت گذاشته شده است. یکای SI دُز جذبی، J/kg است که به اختصار، گری (Gy) نامیده می‌شود.

هم‌چنین، دُز معادل در یک بافت یا ارگان، از طریق رابطه زیر محاسبه می‌گردد:

$$H = \sum_R w_R D_{RT} \quad (۲)$$

که در آن، w_R، ضریب وزنی پرتو برای پرتوی از نوع R و D_{RT}، دُز جذبی بافت T ناشی از تابش نوع R است. در این پژوهش، به دلیل در نظر گرفته شدن پرتو بتا، ضریب وزنی پرتو در رابطه ۲، برابر با ۲۰ در نظر گرفته شده است [۸].

غلظت رادون و محصولات واپاشی آن در هوا، به صورت مقدار فعالیت بر حسب Bq در حجم هوا بر حسب m^3 بیان می‌شود. بر این اساس، یکای غلظت رادون، Bq/m^3 می‌باشد.

از آنجایی که ریه، حساس‌ترین اندام بدن در استنشاق مواد پرتوزا است، در این مطالعه به ارزیابی اثرات محصولات واپاشی رادون بر ریه پرداختیم. با توجه به اینکه بررسی اثرات این مواد پرتوزا در بافت‌های زنده ممکن نیست، شبیه‌سازی این موارد با استفاده از روش مونت‌کارلو، انتخاب مناسبی است. حدود ۳۰۰ میلیون حفره هوا (آلوئول) در ریه وجود دارد و وارد کردن این تعداد هندسه و پیوست کردن چشمه به آن، مستلزم یک شبیه‌سازی بسیار سنگین و استفاده از سیستم‌های کامپیوتری بسیار پیشرفته است. بنابراین، در این شبیه‌سازی، ما ۱۲۵ حفره هوا را شبیه‌سازی و نتایج را در این تعداد به عنوان نمونه، بررسی کردیم.

هندسه فانتوم ریه که در این پژوهش شبیه‌سازی شده است، یک مکعب با ابعاد ۱۱۵/۰ cmاست که در آن، ۱۲۵ حفره هوا در ۵ ردیف یکسان طراحی شده‌اند. اجزا و ترکیبات سازنده بافت ریه، در جدول ۱، ذکر گردیده‌اند. حفره‌های هوا، هر کدام کره‌هایی توخالی با شعاع داخلی ۰۰۹۸/۰ cm و شعاع خارجی ۰۱/۰ cmهستند. دیواره این حفره‌ها، از بافت نرم با چگالی ۰۴ g/cm^3/۱ تشکیل شده است. اجزا و ترکیبات سازنده بافت نرم، در جدول ۲، آمده است. چگالی هوای درون این حفره‌ها نیز ۰۰۱۲۹ g/cm^3/۰ می‌باشد.

جدول ۱: ساختار بافت ریه

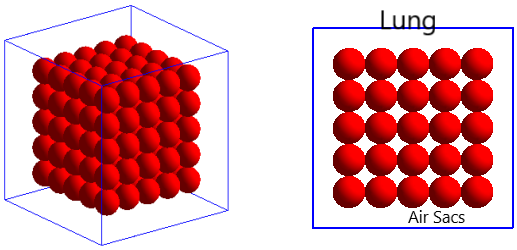
عنصر	نسبت
هیدروژن	۰/۱۰۳
کربن	۰/۱۰۵
نیتروژن	۰/۰۳۱

۰/۷۴۹	اکسیژن
۰/۰۱۲	سایر عناصر

جدول ۲: ساختار بافت نرم

نسبت	عنصر
۰.۱۰۴	هیدروژن
۰.۲۳۲	کربن
۰.۰۲۵	نیتروژن
۰.۶۳	اکسیژن
۰.۰۰۸۲	سایر عناصر

هندسه فانتوم ریه مورد استفاده در این پژوهش، در شکل ۲ مشاهده می‌شود.



شکل ۲: هندسه فانتوم ریه مورد استفاده در شبیه‌سازی

در این شبیه‌سازی، یک چشمه آلفای تک انرژی را به وسیله کد مونت‌کارلو GATE و بر اساس NuDAT ۳.۰، تعریف کرده و به حجم داخلی هر حفره هوا، پیوست نمودیم [۹]. انرژی پرتو آلفا برای هسته Po-۲۱۸، ۶/۱۱ MeV می‌باشد. بنابراین، حجم داخلی هر حفره هوا، یک چشمه رادیواکتیو است. در مرحله بعد، با توجه به حجم حفره‌های هوا و سطح غلظت محصولات واپاشی رادون در هوا (C)، مقدار فعالیت هر چشمه (A) را بر حسب Bq به صورت زیر به دست می‌آوریم.

$$A = VC = \frac{۴}{۳}\pi(۰.۰۰۹۸)^۳(C) = ۳/۹۴ * ۱۰^{-۱۲}(C) \quad (۳)$$

غلظت رادون را در چهار سطح $۱۰۰\ Bq/m^۳$ ، $۲۰۰\ Bq/m^۳$ ، $۳۰۰\ Bq/m^۳$ و $۴۰۰\ Bq/m^۳$ در نظر می‌گیریم. با در نظر گرفتن غلظت‌های مذکور و حجم هوای درون هر حفره هوا، فعالیت هر چشمه را به شرح جدول ۳ به دست آورده و وارد شبیه‌سازی می‌کنیم.

جدول ۳: فعالیت هر چشمه بر اساس غلظت محصولات رادون در هوا

فعالیت هر چشمه (Bq)	غلظت محصولات رادون $(Bq/m^۳)$
$۳/۹۴ * ۱۰^{-۱۰}$	۱۰۰
$۷/۸۸ * ۱۰^{-۱۰}$	۲۰۰
$۱/۱۸ * ۱۰^{-۹}$	۳۰۰
$۱/۵۸ * ۱۰^{-۹}$	۴۰۰

فیزیک مورد استفاده برای این شبیه‌سازی، G4Elastic است. پس از تعریف هندسه، چشمه و فیزیک شبیه‌سازی، به هر حفره هوا، یک دُز اکتور[۲۶۹] به منظور جمع‌آوری مقدار انرژی به نهشت گذاشته شده در آن‌ها، الحاق نمودیم. برای به دست آوردن نتایج، باید شبیه‌سازی را به ازای غلظت‌های مختلف Po-۲۱۸ و مقادیر نظیر آن برای فعالیت، اجرا کنیم.

۳- نتایج:

پس از اجرای کد و به دست آوردن نتایج شبیه‌سازی که همان انرژی به نهشت گذاشته شده در هر حفره هوا بر حسب MeV می‌باشد، از نتایج به دست آمده، میانگین‌گیری می‌کنیم. بیشینه خطای نسبی در برآورد انرژی به نهشت گذاشته شده برابر با ۰.۹ درصد می‌باشد. سپس، می‌توانیم مقدار دُز جذبی هر حفره هوا برحسب Gy را با تقسیم این مقدار بر جرم حفره هوا بر حسب kg و در نظر گرفتن ضریب تبدیل MeV به ژول، به دست آوریم. آن‌گاه، با استفاده از ضریب وزنی پرتو آلفا و ضرب آن در دُز جذبی، مقدار دُز معادل بر حسب Sv را به دست می‌آوریم. مقدار ضریب وزنی پرتو آلفا که همان w_R در رابطه ۲ می‌باشد، برابر با ۲۰ در نظر گرفته شده است [۱۰]. سپس، با تقسیم این مقدار بر فعالیت چشمه، دُز معادل به ازای هر بکرل را به دست آورده و با مقدار مرجع ICRP مقایسه می‌کنیم. هم‌چنین، با توجه به چگالی و حجم حفره‌های هوا، جرم هر حفره هوا برابر با ۲.۵۶×۱۰^{-۱۰} می‌باشد.

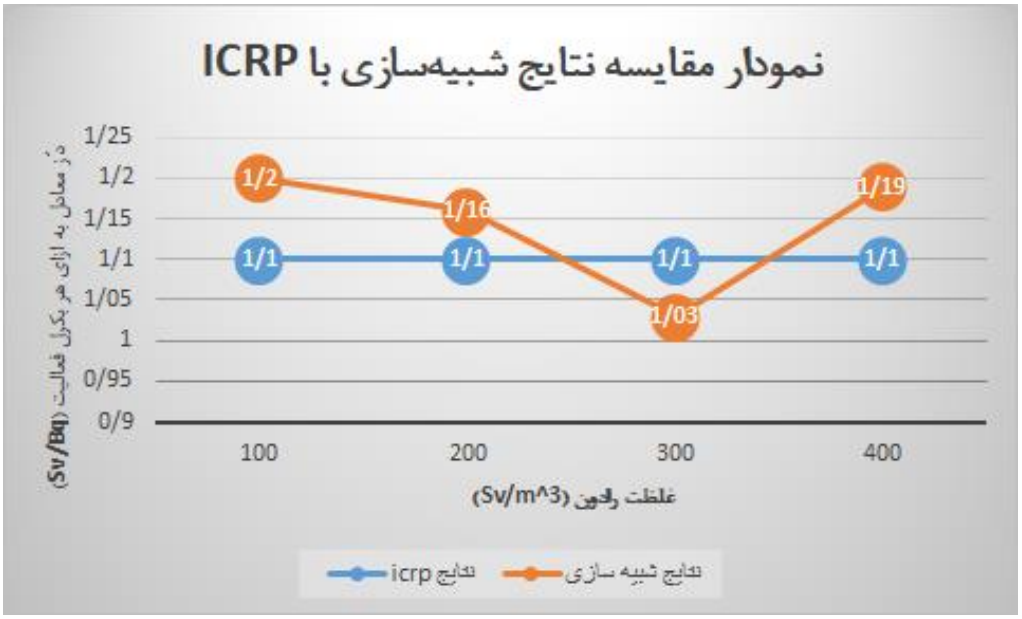
در جدول ۴، نتایج میانگین انرژی به نهشت گذاشته شده در هر حفره هوا، دُز جذبی هر حفره هوا، دُز معادل به ازای هر بکرل و مقایسه نتایج با مقدار مرجع ICRP۱۳۷ ، برای هسته Po-۲۱۸ نمایش داده شده است. [۱۱]

جدول ۴: انرژی به نهشت‌گذاشته شده، دُز جذبی در هر حفره هوا، برآورد دُز جذبی در ۳۰۰ میلیون آلوئولی، دُز معادل به ازای هر بکرل، مقایسه نتایج و مقادیر خطای شبیه‌سازی و درصد اختلاف نسبی

درصد اختلاف نسبی (٪)	دُز معادل به ازای هر بکرل بر اساس مرجع ICRP ((Sv/Bq	دُز معادل به ازای هر بکرل (Sv/Bq)	برآورد دُز جذبی در ۳۰۰ میلیون آلوئولی	میانگین دُز جذبی در هر حفره هوا (Gy)	خطا در برآورد انرژی به نهشت گذاشته شده در شبیه‌سازی (٪)	میانگین انرژی به نهشت گذاشته شده در هر حفره هوا (MeV)	غلظت (Bq/m^3)
۹/۱	$۱.۱ * ۱۰^{-۸}$	$۱.۲ * ۱۰^{-۸}$	$۲.۴ * ۱۰^{-۱۹}$	$۸ * ۱۰^{-۲۸}$	۰.۹	$۱.۲۸ * ۱۰^{-۲۴}$	۱۰۰
۵/۵	$۱.۱ * ۱۰^{-۸}$	$۱.۱۶ * ۱۰^{-۸}$	$۴.۶ * ۱۰^{-۱۹}$	$۱.۵۳ * ۱۰^{-۲۷}$	۰.۸۵	$۲.۴۵ * ۱۰^{-۲۴}$	۲۰۰
۶/۴	$۱.۱ * ۱۰^{-۸}$	$۱.۰۳ * ۱۰^{-۸}$	$۶ * ۱۰^{-۱۹}$	$۲ * ۱۰^{-۲۷}$	۰.۷۱	$۳.۲ * ۱۰^{-۲۴}$	۳۰۰
/۲۸	$۱.۱ * ۱۰^{-۸}$	$۱.۱۹ * ۱۰^{-۸}$	$۹.۳ * ۱۰^{-۱۹}$	$۳.۱ * ۱۰^{-۲۷}$	۰.۷۴	$۵ * ۱۰^{-۲۴}$	۴۰۰

نتایج به دست آمده در این پژوهش، با مرجع ICRP مقایسه شده و نتایج در شکل ۴، به صورت نمودار مقایسه‌ای نشان داده شده است.

[۲۶۹] Dose Actor



شکل ۳: نمودار مقایسه نتایج شبیه‌سازی با مرجع ICRP

همانطور که در جدول ۴ و شکل ۳ مشاهده می‌شود، حداکثر اختلاف نسبی نتایج این شبیه‌سازی با مرجع ICRP، ۱/۹ درصد و مربوط به غلظت ۱۰۰ بکرل بر متر مکعب و میانگین اختلاف نسبی، ۷/۳ درصد است. این موضوع، نشان‌دهنده تطابق خوب نتایج این شبیه‌سازی با داده‌های ICRPمی‌باشد.

پژوهش حاضر، با افزایش تعداد حفره‌های هوای موجود در شبیه‌سازی و در نظر گرفتن ۱۲۵ آلوئولی، می‌تواند دقت مدل و در نتیجه، دقت محاسبات را افزایش دهد. هم‌چنین، در این شبیه‌سازی، به جای وارد کردن تعداد ذرات شبیه‌سازی، فعالیت چشمه را با در نظر گرفتن غلظت محصولات واپاشی رادون در هوا، وارد نمودیم که می‌تواند گام مهمی در بهبود دقت مدل شبیه‌سازی باشد. با این حال، در پژوهش حاضر، تنها هسته Po-۲۱۸ مورد بررسی قرار گرفته است. از طرفی، غلظت‌های مختلف محصولات واپاشی رادون و حجم هوای درون آلوئول‌ها در نظر گرفته شده است که این موضوع, در پژوهش‌های مشابه، وجود ندارد. هم‌چنین، در این پژوهش، از کد مونت‌کارلو گیت برای شبیه‌سازی آلودگی محصولات واپاشی رادون استفاده شده است [۱۱].

۴- بحث و نتیجه گیری:

در این پژوهش، با توجه به محدودیت روش‌های تجربی در تعیین پارامترهای دُزسنجی مربوط به استنشاق مواد پرتوزا و حساسیت بسیار زیاد ریه در استنشاق مواد پرتوزا، ما دُز دریافت شده به ازای حفره‌های هوای ریه از طریق پرتوگیری توسط پرتو آلفای ناشی از هسته پرتوزای Po-۲۱۸، از محصولات واپاشی رادون-۲۲۲، را با استفاده از کد شبیه‌سازی مونت‌کارلو GATE ارزیابی نمودیم. Po-۲۱۸ به دلیل گسیل پرتو آلفا، اثرات بیولوژیکی به سزایی را به همراه دارد. نتایج این پژوهش، بیشینه اختلاف نسبی ۱/۹ درصد و میانگین اختلاف
نسبی ۳/۷ درصد را با مرجع ICRP نشان داد که بیانگر تطابق خوب نتایج با مرجع است. این موضوع نشان می‌دهد که با استفاده از کد مونت‌کارلو GATE و تعریف هندسه، چشمه و فیزیک مناسب در آن، می‌توان دُزهای مربوط به استنشاق گاز پرتوزای رادون و محصولات واپاشی آن را محاسبه کرد. بنابراین، این کد شبیه‌سازی، یک ابزار مناسب به این منظور است و می‌توان آن را برای محاسبه دُزهای مربوط به آلودگی‌های داخلی مانند رادون و ایجاد مدل‌های بهتر و پیشرفته‌تر، بهبود داد.

۵- مراجع:

[۱] El-Hussein, A. Ahmed, A. Mohammed, A. (۱۹۹۸). Radiation Tract from Dose to the Human Respiratory Inhalation of Radon-۲۲۲ and its Progeny, Pergamon. ٤٩(٧):٧٨٣-٧٩٠.

[۲] Pinti LD, Retailleau S, Barnetche D, Moreira F, Moritz MA, Larocque M, et al. (۲۰۱٤) Rn-۲۲۲ activity in groundwater of the St. Lawrence Lowlands, Quebec, eastern Canada: relation with local geology and health hazard. J Environ Radioact. ۱۳٦: ۲۰٦-۲۱۷.

[۳] Tsapalov A, Kovler K. (۲۰۱٦) Revisiting the concept for evaluation of radon protective properties of building insulation materials. Building Environ. ۹٥: ۱۸۲-۱۸۸.

[٤] Hahn ,EJ. Gokun, Y. Andrews, JW. Overfield, BL. Robertson, H. Wiggins, A. Et al. (۲۰۱٥). Radon potential, geologic formations, and lung cancer risk. Preventive medicine reports. ۲:۳٤۲-۳٤٦٦.

[٥] Mohammad Jafari, F. Bahmani, J. (۲۰۲۱). Determining the Absorbed Dose of Alpha Radiation due to Inhalation Radon Gas and Its Derivatives in Human Lung Using MCNPX ۲,٦,۰ Simulation Model. Journal of Advanced Biomedical Sciences. ۱۱(٤):٤۰۷۷-٤۰۸۷.

[٦] Danaei Z, Baghani HR, Mowlavi AA. (۲۰۲۰) Absorbed Dose Assessment from Short-Lived Radionuclides of Radon (Rn-۲۲۲) Decay Chain in Lung Tissue: A Monte Carlo Study. Iranian Journal of Medical Physics. ۱۷(۲):٦٦-۷٤.

[۷] Hofmann W, Li WB, Friedland W, Miller BW, Madas B, Bardiès M, et al. (۲۰۲۰). Internal micro dosimetry of alpha-emitting radionuclides. Radiation and environmental biophysics. ٥۹(۱):۲۹-٦۲.

[۸] ICRP. The ۲۰۱٥ Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication ۱۳۰. Ann ICRP. ۲۰۱٥.

[۹] https://www.nndc.bnl.gov/nudat۳

[۱۰] ICRP. The ۲۰۰۷ Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication ۱۰۳. Ann ICRP. ۲۰۰۷.

[۱۱] ICRP. Occupational Intakes of Radionuclides: Part ۳. ICRP Publication ۱۳۷. Ann ICRP. ۲۰۱۷.

طراحی مدل بهبود یافته فانتوم مرجع ICRP زن بزرگسال برای استفاده در ماموگرافی (کد مقاله : ۱۴۷۸)

ابراهیمی خانکوک، عطیه[۱*]- وجدانی نقره‌ئیان، علیرضا -[۱] عباسی خیابانی، زهرا[۱]

۱. دانشگاه نیشابور، دانشکده علوم پایه و مهندسی، گروه فیزیک

چکیده:

ماموگرافی یک روش تصویربرداری مبتنی بر اشعه ایکس است که برای بررسی ناهنجاری‌های پستان استفاده می‌شود. از آنجا که در ماموگرافی از فوتون‌های کم انرژی استفاده می‌شود، دوزهای رسیده از تابش به اندام‌های مختلف به شدت به وضعیت بدن و آناتومی فانتوم بستگی دارد. در این مطالعه، اثر وضعیت دقیق بیمار بر دوز دریافتی اندام‌ها در حوالی ناحیه قفسه سینه از طریق شبیه‌سازی‌های مونت کارلو بررسی شده است. نتایج نشان می‌دهد عدم فشرده‌سازی پستان باعث برآورد نادرست دوز به ازای هر MGD تا حدود ده برابر می‌گردد. اگر چه مقدار دز جذبی در فانتوم‌های نرمال و LCC تفاوت قابل توجهی ندارد. تنها تفاوت اندکی در میزان دز جذبی در اندام‌های خارج از قفسه سینه نیز مشاهده می‌شود. در نهایت، با استفاده از فانتوم‌های توسعه‌یافته ویژه ماموگرافی، دوز دریافتی توسط اندام‌های مختلف برای ولتاژ تیوب ۲۵، ۲۸، ۳۰ و ۳۵kVp و برای نماهای افقی و مایل جانبی محاسبه شده است.

کلمات کلیدی: شبیه‌سازی مونت کارلو، ماموگرافی، فانتوم واقعی، دز اندام‌ها

Designing an improved model of the adult female ICRP reference phantom dedicated to mammography procedure

Ebrahimi-Khankook, Atiyeh[۱*], Vejdani-Noghreiyan, Alireza[۱], Abbasi-Khiabani, Zahra[۱]

۱. University of Neyshabur, Faculty of Sciences, Physics Department, Neyshabur, Iran

Abstract:

Mammography is an x-ray-based imaging method to examine breast abnormalities. Since low-energy photons are used in mammography, doses to different organs would depend strongly on the phantom posture and anatomy. In the present study, the effect of accurate patient positioning, on doses to organs in the chest region were investigated through Monte Carlo simulations. not compressing the breast causes serious dose per unit MGD misestimation up to ۱۰ times. Although the amount of absorbed doses in normal and LCC phantoms does not differ significantly. There is only a slight difference in the amount of absorbed dose in the organs outside the chest. Finally, using developed phantoms dedicated for mammography, total doses received by different organs have been calculated for the tube voltages of ۲۵, ۲۸, ۳۰ and ۳۵ kVp and for craniocaudal and mediolateral oblique views.

Key words: Monte Carlo simulation, mammography, realistic phantom, organ doses

۱ - مقدمه:

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان و دومین عامل مرگ زودهنگام در میان زنان است. برای تشخیص زودهنگام سرطان پستان، انجمن سرطان آمریکا (ACS) توصیه می‌کند که زنان با ریسک متوسط، از سن ۴۰ سالگی به بعد سالیانه ماموگرافی انجام دهند[۱]. غربالگری سالانه به شیوه ماموگرافی، با خطر ابتلا به سرطان ثانویه ناشی از تابش همراه است. بنابراین، تعیین دوز تابش رسیده به اندام‌ها برای زنانی که تحت ماموگرافی قرار می‌گیرند، برای تخمین احتمال سرطانهای ثانویه امری ضروری است.

در پرتوگیری‌های خارجی با تابش کم انرژی نظیر ماموگرافی، میزان انرژی ذخیره شده در اندامهای داخلی میتواند وابستگی زیادی به شکل، اندازه و موقعیت اندام در بدن داشته باشد و در نتیجه دقت در موقعیت اعضا در شبیه‌سازی بسیار مهم است. تا کنون بیشتر مطالعات بدون درنظر گرفتن جزئیات وضعیت بدن، از جمله فشردگی پستان و چرخش سر، و تنها با تاکید بر بهبود تجهیزات ماموگرافی و اندازه‌گیری دوز پستان متمرکز شده و تنها تعداد کمی از پژوهش‌ها به دوزهای سایر اندام‌های ناحیه قفسه سینه پرداخته‌اند [۲-۴]. از جمله این پژوهش‌ها می‌توان به پژوهش سکوپولوس و همکاران برای تعیین دوز تابشی اندام‌ها در طول تصویربرداری ماموگرافی اشاره کرد. آن‌ها فانتوم ریاضی UF-ORNL را با فشرده‌سازی پستان تحت تصویربرداری و چرخاندن سر به طرف مخالف برای محاسبه دوز اصلاح کردند [۲]. تحقیقی دیگر توسط باپتیستا و همکاران با استفاده از فانتوم وکسل زن "لاورا" انجام شد [۳]. آنها نتایج دوز را با استفاده از فانتوم بدون سر و پستان‌های فشرده نشده محاسبه کردند. پس از آن مطالعه مشابهی منتشر شد که در آن دوز اندام‌ها را در یک فرآیند ماموگرافی توموسنتز با استفاده از نسخه اصلی فانتوم وکسل فش و بدون تغییرات در سر و فشردگی پستانِ تصویر برداری شده، ارائه کرد [۴]. اگر چه در هیچکدام از این مطالعات، آناتومی و وضعیت بدن به صورت همزمان به طور دقیق شبیه‌سازی نشده‌است. هدف این پژوهش بررسی اثر وضعیت قرارگیری اعضای بیمار در حین ماموگرافی در یک فانتوم واقعی بر دوز اندام‌های ناحیه قفسه سینه است. فرض بر این است که فانتوم چپ تحت تصویربرداری قرار دارد.

۲ - روش کار:

براساس پروتکل‌های ماموگرافی، در حین تصویربرداری لازم است پستان در معرض تابش بین صفحه فشرده‌ساز و میز فشرده شود؛ این فشرده‌سازی به صورت افقی برای نمای بالا (CC) و یا با زاویه ۴۵ درجه برای نمای مایل جانبی (MLO) انجام می گردد [۵]. علاوه بر این، بیمار باید سر خود را به سمت مخالف پستانی که تصویر آن گرفته می‌شود، بچرخاند و لازم است این جزئیات در طراحی فانتوم لحاظ گردد.

فانتوم مرجع ICRP زن بزرگسال (AF) که در این مطالعه به‌عنوان الگو استفاده شدهاست، بر اساس تصاویر زن خوابیده در دستگاه توموگرافی یک زن ۴۳ ساله با قد ۱۶۷ سانتیمتر و وزن ۵۹ کیلوگرم ساخته شدهاست [۶]. در این فانتوم پس از اصلاح سر (چرخاندن به سمت راست)، از آن جایی که در فانتوم AF وضعیت پستان‌ها کمی پخت است (فانتوم خوابیده‌است) لازم است پستان‌های اصلی فانتوم AF با مدل استاندارد پستان در حالت ایستاده جایگزین شود. پس از جایگذاری پستان استاندارد، فشرده سازی پستان چپ در دو حالت تصویربرداری افقی و مایل انجام گردید. پس از طراحی، فانتوم‌ها به صورت جداگانه در

دستگاه ماموگرافی با پروجکشن افقی و مایل و ولتاژ تیوب ۲۵، ۲۸، ۳۰ و ۳۵ kVp جایگذاری شده و میزان دز دریافتی اندام‌ها محاسبه گردید.

۲-۱- اصلاح فانتوم

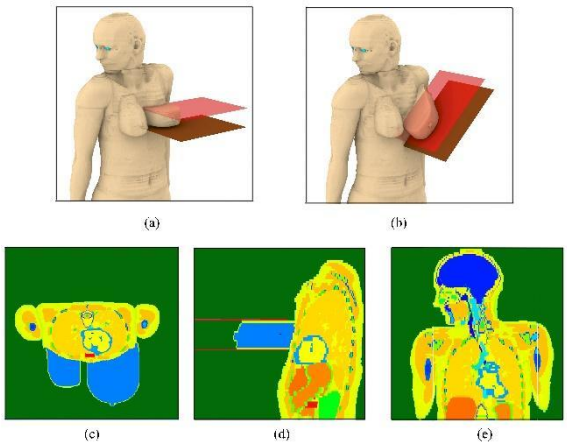
برای چرخاندن سر به سمت راست، ابتدا مدل پلی‌گون مش اندام‌های ناحیه سر و گردن با استفاده از نرم افزار D-Doctor™۳ استخراج گردید. سپس با استفاده از نرم‌افزار Rhinoceros™ تمام اندام‌ها ناحیه سر به اندازه ۹۰ درجه به سمت راست، حول محور طولی که از مهره دوم گردنی در نقطه (۱۵.۰۸۷۵،۲۶.۹۸) عبور می‌کند، چرخانده شدند. در حین چرخش، اندام‌های ناحیه گردن و تنه در جای خود ثابت ماندند. استثنا در این مورد، مری بود که از حلق تا میانه بالایی قفسه سینه گسترش یافته بود و فقط بخش بالایی آن که به آن مری گردنی گفته می‌شود، چرخانده شده و بخش پایینی آن (۱۳۸.۹۰۸>z) بدون تغییر باقی ماند. در نهایت مدل مش ناحیه سر و گردن با استفاده از همان شبکه‌ی فانتوم AF، وکسل‌شده و به ورودی کد MCNP تبدیل شد.

آژانس بین‌المللی انرژی اتمی (IAEA) و کمیته بین‌المللی الکتروتکنیک (IEC) ویژگی‌های پستان استاندارد برای استفاده در مطالعات کیفیت تصویر و ماموگرافی را منتشر کرده‌اند [۲۷-۲۹]. این ویژگی‌ها، شامل جرم، ضخامت فشرده‌سازی (CT) پستان برابر ۵ cm و فاصله سینه تا نوک پستان (CND) برابر ۸ cm است. همچنین کمیته ICRP در توصیه نامه شماره ۸۹ خود ۸۹ جرم مرجع کل دو پستان را ۵۰۰ g گرم تعیین کرده است [۳۰]. برای ایجاد مدلی از پستان که با این داده‌ها مطابقت داشته باشد، مجموعه‌ای از تصاویر MR پستان از داده‌های مجموعه آرشیو تصاویر مرتبط با سرطان[۲۷۰] گرفته شد. تمام داده‌های تصاویر پزشکی بررسی شدند و پستانی با اندازه متوسط برای شبیه‌سازی انتخاب شد. تصویربرداری MR پستان معمولاً در حالت خوابیده همراه با کویل انجام می‌شود. از این رو، لازم بود که شکل پستان‌ها به حالت نرمال تغییر یابد.

این فرآیند را با مرزبندی بافت چربی و غده‌ای پستان، با نرم‌افزار D-Doctor۳ آغاز، مدل پلی‌گون‌مش آن‌ها را استخراج کرده و با استفاده از نرم‌افزار Rhinoceros، شکل آن‌ها را با حفظ حجم ثابت تغییر دادیم. پستان‌های ساخته شده در نهایت وکسل‌شده و در شبکه فانتوم زن بالغ ICRP وارد شدند.

با توجه به فشردگی‌های مختلف، سه فانتوم شامل فانتوم نرمال که هر دو پستان در آن در حالت غیر فشرده و استاندارد هستند، فانتوم با پستان چپ فشرده برای تصویربرداری نمای افقی (LCC)، فانتوم با پستان چپ فشرده برای تصویربرداری در نمای مایل (LMLO)، توسعه داده شد. نماهای شماتیک از نسخه‌های مش فانتوم‌های LCC و LMOL و برخی از نماهای مقطعی از نسخه وکسلی فانتوم LCC در شکل ۱ نشان داده شده‌اند.

[۲۷۰] The Cancer Imaging Archive



شکل ۱ نمای شماتیکی از فانتوم‌های مش طراحی شده مخصوص ماموگرافی در پروجکشن افقی و مایل و مقاطع مختلفی از فانتوم وکسل LCC

۲-۲- شبیه‌سازی مونت‌کارلو

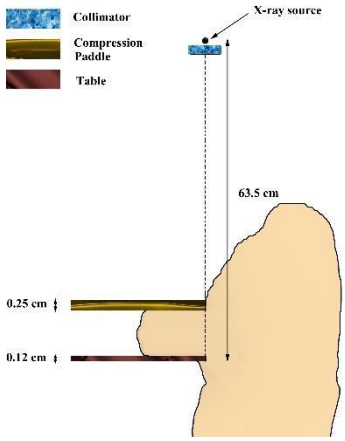
طراحی سیستم ماموگرافی و محاسبات دوزیمتری با استفاده از کد MCNPX ۲.۶.۰ انجام شد]۷[. شکل ۲ نمای شماتیک از چیدمان دستگاه ماموگرافی شبیه‌سازی‌شده‌ای که در این تحقیق استفاده شده است را نشان می‌دهد. منبع پرتو ایکس با نوع ماده آند/فیلتر Mo/Mo، پد فشرده‌سازی ساخته‌شده از پلی‌کربنات با چگالی $1.2\ g/cm^3$ و میز از جنس الیاف کربن با چگالی $1.8\ g/cm^3$ در نظر گرفته شدند. شرایط تابش پرتو مورد استفاده در این مطالعه به‌طور دقیق بر اساس استانداردهای بین‌المللی IEC تعیین شده است]۸-۹[.

دوز هر عضو به ازای هر واحد دز میانگین غده پستان (MGD[۲۷۱])، و با تقسیم دوز جذب شده هر عضو بر مقدار MGD در همان فانتوم محاسبه شد. با فرض اینکه MGD در نماهای CC و MLO به ترتیب ۲ و ۲.۵ mGy باشد، دوز کل اعضا نیز برای هر پروجکشن ماموگرافی محاسبه شد. برای کاهش عدم قطعیت‌های آماری نسبی دوزها به بیشتر اعضا و بافت‌ها به کمتر از ۲٪ درصد ، دو میلیارد تاریخچه پرتاب شده‌اند.

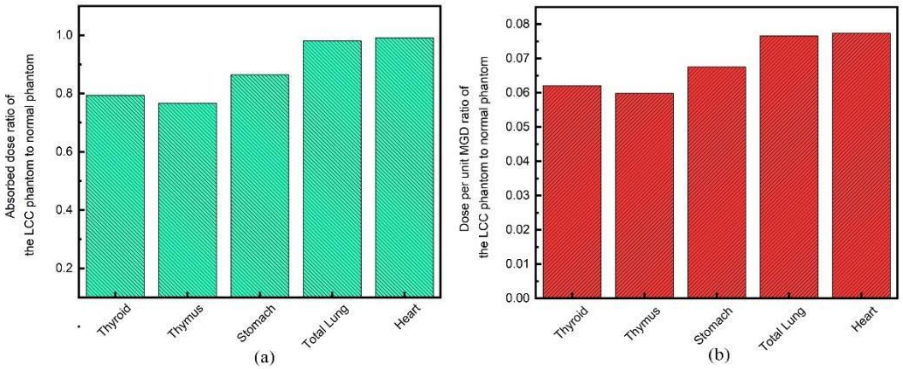
۳- نتایج:

نسبت دوز جذبی و دوز به ازای هر واحد MGD اعضای حساس در فانتوم‌های LCC به فانتوم نرمال در شکل ۳ نشان داده شده‌است. در هر دو فانتوم، سر به سمت راست چرخانده شده و پستان چپ در معرض اشعه ایکس ۲۵ kVp قرار گرفته‌است. همانطور که در این شکل مشاهده می‌شود، دوز جذبی برای برخی از اعضا در فانتوم LCC از فانتوم نرمال کوچکتر است، در حالی که برای اعضای ناحیه قفسه سینه، نتایج آن‌ها تفاوت قابل توجهی ندارد. با این حال، دوز به ازای هر واحد MGD برای تمام اعضا در فانتوم LCC کمتر از یک دهم دوز در فانتوم نرمال است. این مساله نشان می‌دهد شبیه‌سازی دقیق وضعیت بدن برای بدست آوردن تخمین دقیقی از دز ضروری است.

[۲۷۱] Mean Glandular Dose



شکل ۲ طرحواره ای از دستگاه ماموگرافی



شکل ۳ الف) نسبت دز جذبی فانتوم LCC به فانتوم نرمال ب) نسبت دز به ازای هر واحد MGD در فانتوم LCC به فانتوم نرمال

جدول ۱ مقادیر دوز کل برای برخی اعضای حساس و بافت‌ها در طول نمای مختلف ماموگرافی که با فانتوم‌های اختصاصی ماموگرافی به دست آمده را ارائه می‌دهد. برای محاسبه این مقادیر، فرض شده است که تصویربرداری در نمای CC و MLO به ترتیب منجر به MGD برابر با ۲ و ۲/۵ mGy می‌شود. در پروجکشن LCC، مقادیر دوز کل تمام اعضا با افزایش ولتاژ لوله افزایش می‌یابد. تنها استثنا پوست سر است که دوز آن با افزایش ولتاژ کاهش می‌یابد، که نشان‌دهنده قدرت نفوذ بیشتر اشعه ایکس از لوله‌های با ولتاژ بالاتر است. مقادیر دوز کل در نمای MLO روند مشابهی را نشان می‌دهند.

ولتاژ تیوب	LCC				LMLO			
	۲۵	۲۸	۳۰	۳۵	۲۵	۲۸	۳۰	۳۵
مغز	۰۳/۰	۰۵/۰	۰۷/۰	۱۶/۰	۰۲/۰	۰۴/۰	۰۶/۰	۱۶/۰
پوست سر	۵۲	۴۹	۴۸	۴۶	۶۹	۶۵	۶۳	۶۱
ریه	۲	۶/۲	۳/۳	۶/۵	۲/۲	۸/۲	۵/۳	۷/۵
قلب	۵	۵/۶	۱/۸	۱۴	۱/۵	۸/۶	۴/۸	۱۴
معده	۵/۱	۱/۲	۷/۲	۳/۵	۷۶/۰	۰۰/۱	۳/۱	۵/۲
تیموس	۲/۵	۹/۵	۷/۶	۳/۹	۷/۶	۶/۷	۴/۸	۱۱
تیروئید	۲۱	۲۳	۲۴	۲۶	۲۶	۲۹	۳۰	۳۵
مری	۲۵/۰	۳۴/۰	۵۲/۰	۳/۱	۳۵/۰	۵۰/۰	۶۲/۰	۳/۱

طبق جدول، دوز اعضا به‌طور قابل‌توجهی به موقعیت اعضا و جهت تابش بستگی دارد.

۴- بحث:

این مقاله ابتدا ضرورت در نظر گرفتن تمام جزئیات آناتومیک در ساخت فانتوم را بررسی کرده و سپس فانتوم‌های زنانه اصلاح شده‌ای را برای محاسبه دوزهای پروجکشن‌های استاندارد ماموگرافی پیشنهاد داده است. شکل ۳-الف نسبت‌های دوز جذب‌شده و شکل ۳-ب دوز به ازای هر واحد MGD برای فانتوم LCC را نسبت به فانتوم نرمال زمانی که پستان چپ تحت تصویربرداری قرار دارد، نشان می‌دهد. از شکل واضح است که نسبت دوز جذب‌شده برای اعضای ناحیه قفسه سینه حدود ۱ است و برای سایر اعضا کوچکتر است. علاوه بر این، دوز به ازای هر واحد MGD برای تمام اعضای فانتوم نرمال تقریباً ده برابر بیشتر از دوزهای فانتوم LCC است. برای توضیح تفاوت نتایج دو فانتوم، لازم است که موقعیت اعضا را نسبت به پستان تصویر برداری شده و اجزای دستگاه تصویربرداری ارزیابی کنیم. در واقع، در فانتوم نرمال، پد فشرده‌ساز در ارتفاع بالاتری قرار دارد و به همین دلیل فاصله پد تا گردن نسبت به فانتوم LCC کمی کوتاه‌تر است. در این وضعیت، فوتون‌ها می‌توانند بیشتر از پد پراکنده شوند و به گردن فانتوم نرمال برسند و به این ترتیب دوز جذبی و در نتیجه دوز به ازای هر واحد MGD تیموس و تیروئید افزایش می‌یابد.

در مورد معده شکل پستان در فانتوم نرمال (پخت بودن پستان) اجازه می‌دهد برخی فوتون‌ها به طور مستقیم به این عضو برسند در حالی که در فانتوم LCC، سینه فشرده مانع رسیدن فوتون‌ها به معده می‌شود. از طرف دیگر لایه‌های سطحی بدن موانع قوی‌ای برای جلوگیری از نفوذ فوتون‌های انرژی پایین به داخل قفسه سینه هستند .بنابراین، با وجود شباهت دوز جذبی برای قلب و ریه در هر دو فانتوم، به دلیل MGD بالاتر در فانتوم LCC، دوز به ازای هر واحد MGD در فانتوم نرمال بیشتر است.

جدول ۱ دوز کل اعضا در پروجکشن‌های استاندارد ماموگرافی برای ولتاژهای مختلف (۲۵، ۲۸، ۳۰ و ۳۵ kVp) را نشان می‌دهد. به جز پوست سر، دوز تمام اعضا با افزایش ولتاژ افزایش می‌یابد.

پوست سر یک عضو سطحی و نازک است که توسط یک لایه وکسل در فانتوم‌های ICRP نشان داده شده است و فوتون‌ها به طور مستقیم به آن می‌رسند. فوتون‌های انرژی پایین بخش زیادی از انرژی خود را در پوست از دست می‌دهند. با افزایش ولتاژ تیوب، فوتون‌های با انرژی بالاتر قادر خواهند بود به طور عمیق‌تر به اعضای داخلی نفوذ کنند و بنابراین فوتون‌های کمتری انرژی

خود را در پوست آزاد می‌کنند. بنابراین، دوز دریافتی توسط پوست سر برای ولتاژهای بالاتر کاهش می‌یابد. برای اعضای دیگر که ضخیم‌تر از پوست هستند، افزایش ولتاژ تیوب باعث می‌شود فوتون‌های بیشتری به اعضا برسند و انرژی خود را در آنها ذخیره کنند. بنابراین، افزایش دوزها به دلیل تقویت قدرت نفوذ فوتون‌ها قابل انتظار است.

۵- نتیجه‌گیری

در این تحقیق، ضرورت توسعه یک فانتوم زن بالغ اصلاح‌شده برای دوزسنجی ماموگرافی با ایجاد فانتوم‌های خاص برای نماهای مختلف ماموگرافی و مقایسه نتایج آن‌ها با نتایج فانتوم‌های اصلی و فاقد سر AF مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که وضعیت فانتوم، جهت‌گیری سر و وضعیت سینه‌ها بر دوز دریافتی در ارگان‌های مختلف تأثیر می‌گذارد. در نتیجه، برای ارائه برآورد دقیق‌تر دوز، ضروری است که وضعیت فانتوم به دقت در شبیه‌سازی در نظر گرفته شود. علاوه بر این، با درک اهمیت تفاوت‌های بین بیماران، تحقیقات آینده ما به بررسی تأثیر تفاوت‌های آناتومیکی میان بیماران خواهد پرداخت تا قابلیت و دقت برآورد دوز در ماموگرافی را افزایش دهد. در حالی که مطالعه ما از دستورالعمل‌های استاندارد IEC برای ضخامت پستان و شرایط تابش استفاده کرده است، به اهمیت بالینی بررسی تغییرات در پارامترهای تصویربرداری نیز اذعان داریم. مطالعات آینده با هدف دربر گرفتن طیف وسیعی از سناریوهای بالینی از طریق گنجاندن آناتومی‌های مختلف و پروتکل‌های تصویربرداری، شرایط مختلفی را که ممکن است در عمل مواجه شویم، پوشش خواهد داد.

۶- مراجع:

[۱] American Cancer Society. (۲۰۲۰). American cancer society recommendations for the early detection of breast cancer.
[۲] Sechopoulos, I., Suryanarayanan, S., Vedantham, S., D'Orsi, C. J. & Karellas, A. (۲۰۰۸). Radiation dose to organs and tissues from mammography: Monte Carlo and phantom study. Radiology. ۲٤٦(۲), ٤۳٤-٤٤۳.
[۳] Baptista, M., Di Maria, S., Oliveira, N., Matela, N., Janeiro, L., Almeida, P. & Vaz, P. (۲۰۱٤). Image quality and dose assessment in digital breast tomosynthesis: A Monte Carlostudy. Radiat. Phys. Chem. ۱۰٤, ۱٥۸-۱٦۲.
[٤] Alves, M. S., Belinato, W., Santos, W. S., Galeano, D. C., Neves, L. P., Perini, A. P. & Souza, D. N. (۲۰۲۱). Dosimetry in Digital Breast Tomosynthesis Evaluated by Monte CarloTechnique. Health. Phys. ۱۲۱(۱), ۱۸-۲۹.
[٥] European Commission (۱۹۹٦) European protocol on dosimetry in mammography European Commission Report EUR ۱٦۲٦۳ EN (Luxembourg: European Commission).
[٦] International Commission on Radiological Protection (ICRP) ۲۰۰۹ Adult Reference Computational Phantoms (ICRP Publication ۱۱۰).
[۷] Pelowitz D. (۲۰۰۸) MCNPX User's Manual, Version ۲,٦,۰ (Los Alamos, NM: Los Alamos National Laboratory).
[۸] IEC (۲۰۰٥) International Electrotechical Commission IEC ٦۱۲٦۷ ۲nd edn ۲۰۰٥-۱۱ Medical diagnostic x-ray equipment – radiation conditions for use in determination of characteristics (Geneva, Switzerland).
[۹] IEC (۲۰۱۳) International Electrotechnical Commission IEC ٦۰٦۲۷ ۳rd edn ۲۰۱۳-۰۷ Diagnostic XRay Imaging Equipment—Characteristics of General Purpose and Mammographic AntiScatter Grids (Geneva, Switzerland).

ساده سازی روند دزیمتری در درمان رادیودارویی[177Lu]-Lu-PSMA-617 در بیماران mCRPC (کد مقاله : ۱۴۸۲)

المیرا یزدانی[۱]، نجمه کرم زاده زیارتی[۲]، و پرهام گرامی فر[۲*]

[۱]گروه فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

[۲] مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران،، ایران.

چکیده:

درمان رادیولیگاندی (RLT)[۱۷۷Lu]Lu-PSMA-۶۱۷ برای درمان سرطان پروستات متاستاتیک مقاوم به اختگی (mCRPC) تأیید شده است اما معمولاً با فعالیت ثابت تجویز می‌شود. با توجه به تفاوت‌های فردی بیماران، دزیمتری شخصی‌سازی‌شده می‌تواند اثربخشی درمان را بهبود بخشد و سمیت را کاهش دهد. با این حال، اجرای روزمره آن چالش‌برانگیز است و علاقه به دزیمتری تک‌زمانه (D_{STP}) با یک اسکن SPECT در حال افزایش است، اگرچه هنوز اعتبارسنجی محدودی دارد. این مطالعه دقت D_{STP} را در RLT ارزیابی می‌کند. دوازده بیمار (میانگین سنی: ۵/۲۶ ± ۶۸/۷۳) که Lu-PSMA (۰/۳۶ ± ۶/۶۲ GBq) دریافت کردند، تحت تصویربرداری پلنار و SPECT/CT قرار گرفتند. شبیه‌سازی مونت کارلو برای تخمین دوز هدف انجام شد و روش D_{STP} هانشاید در ۴۸ ساعت پس از تزریق با دزیمتری چندزمانه (D_{MTP}) مقایسه شد. D_{STP} دقت بالایی برای کبد (۴/۸۳٪ RPE)، طحال (۲/۵۶٪RPE:) و کلیه‌ها (۸/۸٪RPE:) نشان داد، اما برای تومورها کمتر قابل اعتماد است (۲۶/۳۴٪ RPE:). با وجود چالش‌ها، این یافته‌ها از ادغام D_{STP} در درمان‌های رادیودارویی با پروتکل‌های تصویربرداری بهینه‌شده حمایت می‌کنند.

کلیدواژگان: دزیمتری داخلی، تصویربرداری تک زمانی (STP)، مونت‌کارلو GATE، درمان رادیودارویی (RPT)، RLT ۶۱۷-PSMA-[۱۷۷Lu]Lu]، mCRPC، سرطان پروستات

Simplified dosimetry workflow in [^{177}Lu]Lu-PSMA radiopharmaceutical therapy in mCRPC patients

Elmira Yazdani[۱], Najme Karamzade-Ziarati[۲], Parham Geramifar[۲*]

[۱]Department of Medical Physics, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

[۲]Research Center for Nuclear Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

[^{177}Lu]Lu-PSMA-۶۱۷ radioligand therapy (RLT) is approved for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) but is administered at fixed activity levels. Given patient variability, personalized dosimetry could optimize treatment while minimizing toxicity. However, despite limited validation, its routine use remains challenging, increasing interest in single-time-point dosimetry (DSTP) with a single SPECT scan. This study evaluates D_{STP} accuracy in RLT. Twelve patients (۶۸,۷۳ ± ۵,۲۶ yr) receiving Lu-PSMA (۶,۶۲ ± ۰,۳۶ GBq) underwent planar and SPECT/CT imaging. Monte Carlo simulations estimated target doses, and the Hänscheid D_{STP} method at ۴۸ h post-injection was compared to multiple-time-point

dosimetry (D_{MTP}). D_{STP} showed high accuracy for the liver (RPE: ٤,٨٣٪), spleen (RPE: ٢,٥٦٪), and kidneys (RPE: ~٨,٨٪) but was less reliable for tumors (RPE: ٢٦,٣٤٪). Despite challenges, these findings support integrating STP dosimetry into routine radiopharmaceutical therapy with refined imaging protocols.

Keywords: internal dosimetry, single time point (STP) imaging, Monte Carlo GATE, radiopharmaceutical therapy (RPT), [^{177}Lu]Lu-PSMA-٦١٧ radioligand therapy (RLT), mCRPC, prostate cancer.

۱- مقدمه:

درمان رادیودارویی[۲۷۲](RPT) یک درمان پیشرفته با هدف تحویل دوزهای تابشی هدفمند از طریق رادیوداروهای اختصاصی سرطان است [۱, ۲]. آنتی‌ژن غشای اختصاصی پروستات[۲۷۳] (PSMA) یک گلیکوپروتئین غشایی است که در سرطان پروستات مقاوم به اختگی متاستاتیک[۲۷۴] (mCRPC) بیش از حد بیان می‌شود [۲, ۳]. درمان رادیو لیگاندی[۲۷۵] (RLT) -[^{177}Lu]Lu-PSMA-٦١٧ به‌طور اختصاصی برای تحویل تابش ذرات بتا به سلول‌های بیان‌کننده PSMA و محیط میکروسکوپی اطراف آن‌ها طراحی شده است [۳, ۴]. در پروتکل فعلی، بیماران همچنان با فعالیت رادیودارویی و فواصل تقسیم‌بندی ثابت و مشخص درمان می‌شوند [۵]. برای رفع این نگرانی‌ها، طراحی درمان پیش از آغاز درمان RLT، مشابه طراحی دوز فردی در پرتودرمانی با پرتو خارجی ضروری است [۶]. تأکید بر برنامه‌ریزی منحصرب فرد نیاز به بهینه‌سازی مزایای درمانی و کاهش اثرات جانبی احتمالی را برجسته می‌کند [۵, ۷].

دوزیمتری داخلی نقش مهمی در RPTs ایفا می‌کند و با تخمین دوزهای جذب‌شده در اندام‌های در معرض خطر[۲۷۶] (OARs) و ضایعه‌های توموری، امکان پیش‌بینی اثرات بیولوژیکی را فراهم می‌سازد [۸, ۹]. در این راستا، فعالیت تجمعی OARsو ضایعه‌های توموری را می‌توان از طریق مجموعه‌ای ازتصویربرداری‌های مقطعی، چه تصویربرداری‌های متوالی SPECT/CTیا تصویربرداری‌های ترکیبی متوالی پلنار به همراه یک SPECT/CT، ارزیابی کرد [۸, ۱۰, ۱۱]. بااین‌حال، این فرآیند به زمان تصویربرداری قابل‌توجهی نیاز دارد و اغلب برای کاربردهای بالینی روزمره غیرعملی است [۱۲]. برای ساده‌سازی دوزیمتری روتین، چندین روش توسعه شده است [۱۳-۱۷]. در میان این روش‌ها، دوزیمتری با تصویربرداری در یک نقطه زمانی[۲۷۷] (D_{STP}) با استفاده از یک تصویر SPECT/CT توجه زیادی را به خود جلب کرده است [۱۳, ۱۵, ۱۸, ۱۹]. یکی از روش برجسته D_{STP} توسط هنشاید و همکاران [۱۳] معرفی شده است.

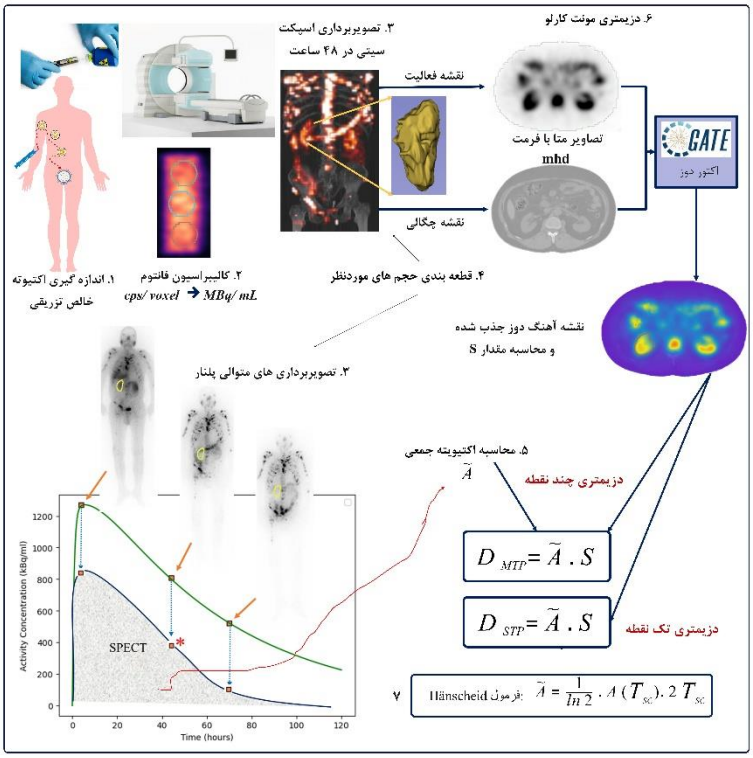
در این مطالعه، دقت تخمین دوز جذب شده در OARها و ضایعه‌های توموری با روش D_{STP} ارائه‌شده توسط هِنشاید و همکاران [۱۳] برای Lu-PSMA RLT مورد بررسی قرار گرفته است. پیش‌ازاین، ما دوزیمتری Lu-PSMA RLT مربوط به ۱۲ بیمار mCRPC را با روش استاندارد هیبریدی (چندین نقطه تصویربرداری پلنار و یک نقطه تصویربرداری SPECT/CT) و شبیه‌سازی مونت‌کارلو[۲۷۸] (MC) با ابزار شبیه‌سازی GATE V٩,١ پیاده کردیم [۲۰]. در مطالعه پیشرو دوزیمتری با چند نقطه زمانی[۲۷۹] (D_{MTP}) به‌عنوان استاندارد مرجع برای ارزیابی دقت و صحت D_{STP} با بررسی خطای درصد

۲۷۲ Radiopharmaceutical therapy
۲۷۳ Prostate specific membrane antigen
۲۷٤ Metastatic castrate-resistance prostate cancer
۲۷٥ Radioligand therapy
۲۷٦ Organs-at-risk
۲۷۷ Single time-point dosimetry
۲۷۸ Monte Carlo
۲۷۹ Multiple time-point dosimetry

نسبی[۲۸۰] (RPE) در نظر گرفته‌شده است. بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، توصیه‌هایی برای بهینه‌سازی جریان‌های کاری دوزیمتری ارائه‌شده است.

۲- روش کار:

روند نمای مطالعه پیشرو در شکل ۱ به تصویر در آمده است که جزییات آن به‌تفصیل در ادامه پرداخته‌شده است.



شکل (۱): روند نمای این مطالعه در ساده‌سازی دوزیمتری داخل در درمان ^{177}Lu[Lu-PSMA].

۲-۱- بیماران

دوازده بیمار (میانگین سنی: ۵/۲۶ ± ۶۸/۷۳ سال) دوز درمانی Lu-PSMA را دریافت کردند. دوز خالص برای این گروه از بیماران حدود GBq ۰/۳۶ ± ۶/۶۲ محاسبه شده است (مرحله ۱ شکل ۱). به‌عنوان بخشی از یک مطالعه پژوهشی تأییدشده، همه بیماران رضایت‌نامه کتبی آگاهانه برای شرکت در بررسی دوزیمتری ارائه دادند. این مطالعه شامل چند تصویربرداری پلنار تمام بدن در حدود ۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت و یک تصویر SPECT/CT در ۴۸ ساعت بعد از درمان استاندارد است.

۲-۲- کالیبراسیون و تصویربرداری

برای تبدیل تصاویر SPECT از واحد شمارش[۲۸۱] به واحد بکرل (Bq)، کالیبراسیون انجام شده است (مرحله ۲ شکل ۱). کالیبراسیون شامل یک فانتوم استوانه‌ای آب به حجم ۳ لیتر با قطر داخلی ۲۲ سانتی‌متر است که به طور یکنواخت با محلول خالص Lu-PSMA با فعالیت ۳۲۳/۳۸ MBq (۰/۱۰۷۸ MBq/mL) پر شده است. ضریب کالیبراسیون [cps/MBq] با تقسیم تعداد کل شمارش‌ها در تصویر بازساخته شده بر ضرب زمان اسکن و فعالیت محاسبه می‌شود [۸، ۲۱]. برای حفظ سازگاری، پروتکل بیمار برای دریافت، بازسازی و اصلاحات ضروری برای فانتوم نیز به کار گرفته شد.

---

[۲۸۰] Relative percentage error

[۲۸۱] Count

تصویربرداری SPECT/CT با استفاده از کولیماتور با قدرت تفکیک بالا و انرژی پایین (LEHR) با سیستم Siemens Symbia T۲ انجام شده است (مرحله ۳ شکل ۱). فرآیند تصویربرداری در مدت ۲۵ دقیقه با پوشش دهی تک تخت[۲۸۲] انجام شده است. در موارد متاستاز گسترده و در صورت در دسترس بودن سامانه، پوشش دهی دو تختی به کار گرفته شده است. تصاویر به‌دست‌آمده با استفاده از بازسازی تکراری حداکثر سازی انتظاری زیرمجموعه ترتیبی[۲۸۳] (OSEM) و با هشت تکرار و هشت زیرمجموعه بازسازی شدند. تصحیح تضعیف با استفاده از تصاویر CT اعمال شد. به کارگیری فیلتر گوسی۵ منجر به‌وضوح ایزوتروپیک ۴/۷۹ میلی‌متر شد. پارامترهای تصویربرداری پلنار وSPECT/CT در مطالعات قبلی به تفسیر آمده است. [۱۴, ۲۰]

۲-۳- بخش‌بندی تصاویر

حجم‌های موردنظر[۲۸۴] (VOIs) در تصاویر SPECT/CT و نواحی موردنظر[۲۸۵] (ROI) در تصاویر پلنار شامل ضایعه‌های توموری، کبد، طحال، کلیه راست و کلیه چپ را با استفاده از ماژول "Segment Editor" در نرم‌افزار ۳D Slicer V۵.۲.۲ توسط یک پزشک باتجربه پزشکی هسته‌ای به‌صورت دستی بخش‌بندی[۲۸۶] شد (مرحله ۴ شکل ۱).

۲-۴- منحنی زمان-فعالیت در دزیمتری چند نقطه

به ازای تمام ROIهای رسم شده روی تصاویر پلنار یک منحنی زمان-فعالیت[۲۸۷] (TAC) رسم می‌شود (مرحله ۵ شکل ۱). فعالیت به‌دست‌آمده از SPECT برای تغییر مقیاس منحنی TAC برای هر VOI استفاده می‌شود [۸, ۲۲]. برای درک رفتار رادیوداروییی، این TACهای تغییر مقیاس یافته با فعالیت‌های وزنی یکسان از طریق یک معادله نمایی سه‌گانه برای محاسبه فعالیت تجمعی زمانی[۲۸۸] (TIA) یا مقادیر $\tilde{A}$ ادغام می‌شوند که نشان‌دهنده کل واپاشی در هر VOI است [۸, ۲۲, ۲۳].

۲-۵- دوزیمتری با چند نقطه زمانی

در پیش‌پردازش، تصاویر CT از طریق درون‌یابی Lanczos مجدداً نمونه‌برداری[۲۸۹] شدند تا با قدرت تفکیک و ابعاد تصاویر SPECT هماهنگ شود. واحدهای هانس فیلد[۲۹۰] (HU) به مواد و چگالی تبدیل شدند [۲۴]. تصویر SPECT بعد از تبدیل شمارش به فعالیت، تبدیل به نقشه فعالیت[۲۹۱] می‌شود و در کنار نقشه چگالی به ورودی کد MC داده می‌شود. با به‌کارگیری GATE (نسخه ۹/۲) دانه تصادفی MersenneTwister با دو لیست فیزیک Emstandard opt۳ و RadioactiveDecay در طول شبیه‌سازی به کار گرفته‌شد. به‌منظور شبیه‌سازی، ۱۰e۹ ذره اولیه برای ارائه مقادیر S با خطای کمتر از ۳٪ در نظر گرفته‌شد[۲۳]. بر اساس رویکرد MIRD، مقادیر آهنگ دوز جذب شده از شبیه‌سازی GATE و مقادیر TIA از TAC ادغام شدند تا میانگین دوزهای جذبی (Gy) محاسبه شوند. دوز نسبت به فعالیت تجویزشده (Gy/GBq) نیز محاسبه‌شده است (مرحله ۶ شکل ۱).

۲.۶. دوزیمتری با تک نقطه زمانی

---

۲۸۲ Single bed

۲۸۳ Ordered subset expectation maximization

۲۸۴ Volume of interest

۲۸۵ Region of interest

۲۸۶ Segment

۲۸۷ Time-activity curve

۲۸۸ Time-integrated activity

۲۸۹ Resampling

۲۹۰ Hounsfield unit

۲۹۱ Activity map

روش STP [۱۳] فرض می‌کند پاک‌سازی رادیوداروی موردنظر از یک ROI از یک رفتار کاهش تک نمایی پیروی می‌کند و دارای نیمه‌عمر مؤثر[۲۹۲] (T_{eff}) است. بنابراین، TIA یا $\tilde{A}$ در ROI را می‌توان با معادله ۱ محاسبه کرد.

$$TIA = \tilde{A} = \frac{1}{\ln 2}.A(T_{sc}).2^{\frac{T_{sc}}{T_{eff}}}.T_{eff} \qquad (۱)$$

T_{sc} زمان اسکن SPECT و $A(T_{sc})$ فعالیت در ROI در زمان T_{sc} است. اندازه‌گیری T_{eff} نیازمند تصاویر SPECT با انجام برازش داده‌ها برای ROI ها است و همچنین بین بیماران مختلف و یا بین دوره‌های درمانی ممکن است متفاوت باشد. روش STP هنشاید و همکاران پیشنهاد می‌کند که جزء آخر معادله ۱، $2^{\frac{T_{sc}}{T_{eff}}}.T_{eff}$ می‌تواند با $2T_{sc}$ تقریب زده شود. مطابق محاسبات نظری آن‌ها اگر T_{sc} در محدوده ۰/۷۵ تا ۲/۵ برابر T_{eff} بیمار باقی بماند، خطای تخمین دوز زیر ۱۰٪ خواهد بود. هنشاید و همکاران مطالعه‌ای مبتنی بر ۲۹ بیمار ^{177}Lu-DOTATATE/ DOTATOC را تحلیل کردند تا این یافته نظری را تأیید کنند (۳). رابطه نهایی ارائه‌شده برای TIA به‌صورت معادله ۲ بیان می‌شود [۱۳].

$$\tilde{A} = TIA = \frac{1}{\ln 2}.A(T_{sc}).2T_{sc}, Error < 10\%, if \quad T_{sc} \in [0.75T_{eff}, 2.5T_{eff}] \qquad (۲)$$

هو و همکاران [۲۵] و لنز و همکاران [۱۵] ثابت کردند که رابطه ۲ با در نظر گرفتن زمان تصویربرداری SPECT در ۴۸ ساعت p.i. برای Lu-PSMA RLT کمترین خطای ممکن را در میان OARهایی همچون کلیه‌ها و ضایعه‌های توموری در مقایسه با معادله ۱ دارد. در این مطالعه، با در نظر گرفتن زمان SPECT ۴۸ ساعت، TIA از رویکرد هیبریدی (سه پلنار و یک SPECT/CT) محاسبه شد و D_{MTP} برای ضایعه‌های توموری و OARها به دست آمد. سپس با در نظر گرفتن رابطه ۲ و داشتن تصویر SPECT در زمان ۴۸ ساعت (T_{sc} = ٤٨ h)، D_{STP} نیز محاسبه گردید تا نتایج حاصل از D_{STP} و D_{MTP} مقایسه شوند و درنهایت خطای درصد نسبی[۲۹۳] (RPE) با معادله ۳ محاسبه گردد.

$$RPE = \frac{|V_{Measured} - V_{Real}|}{V_{Real}} \times 100\% \qquad (۳)$$

که در آن $V_{Measured}$ مقدار اندازه‌گیری شده حاصل از D_{STP} و V_{Real} مقدار واقعی حاصل از D_{MTP} است.

۳- نتایج

نتایج متوسط و انحراف معیار (SD) دوز جذب‌شده بیماران به روش D_{MTP}، در ضایعه‌های توموری و OARها در جدول ۲ برحسب Gy و Gy/GBq گزارش شده است. ضایعه‌های توموری و کلیه‌ها در میان OARها بالاترین میزان دوزجذبی را دارند. این نتایج به‌خوبی با بازه‌ی نتایج دوز جذبی سایر مطالعات مطابقت دارد [۱۰, ۱۷, ۲۱, ۲۶].

جدول ۲. متوسط و انحراف معیار دوزهای جذب‌شده ^{177}Lu]Lu-PSMA-٦١٧ RLT] در OAR ها و ضایعه‌های توموری برحسب Gy و Gy/GBq برای ۱۲ بیمار mCRPC به روش دوزیمتری با چند نقطه زمانی.

	کبد	طحال	کلیه راست	کلیه چپ	تومور
متوسط ± SD (Gy)	۱/۱۹ ± ۰/۳۳	۰/۸۴ ± ۰/۲۵	۴/۰۱ ± ۱/۰۴	۳/۸۱ ± ۰/۹۴	۱۲/۰۲ ± ۴/۱۶
متوسط ± SD (Gy/GBq)	۰/۱۷ ± ۰/۰۴	۰/۱۲ ± ۰/۰۳	۰/۵۷ ± ۰/۱۵	۰/۵۵ ± ۰/۱۳	۱/۸۲ ± ۰/۶۲

[۲۹۲] Effective half-life

[۲۹۳] Relative percentage error

با در نظر گرفتن T_{sc} ۴۸ ساعت و با رابطه ۲، TIA با کمک تصویر SPECT ۴۸ ساعت برای VOIهای مختلف محاسبه شد که با داشتن مقدار S از MC، دوز هریک از VOIها محاسبه گردید. سپس RPE این نتایج به‌عنوان نتایج D_{STP} در مقابل نتایج دوز حاصل از جدول ۲ یا D_{MTP} به‌عنوان نتایج واقعی، محاسبه گردید که در جدول ۳ آمده است.

جدول ۳. درصد خطای نسبی یا RPE بین نتایج دوز جذبی در VOIها بین روش دوزیمتری چند نقطه (D_{MTP}) به‌عنوان مقدار واقعی و دوزیمتری تک نقطه (D_{STP}) به‌عنوان روش اندازه‌گیری زده‌شده.

	کبد	طحال	کلیه راست	کلیه چپ	تومور
RPE (%)	۴/۸۳	۲/۵۶	۸/۹۲	۸/۶۵	۲۶/۳۴

۴- بحث و نتیجه گیری:

در مطالعه پیشرو، دقت دوزیمتری مبتنی بر تصویر STP در درمان mCRPC با Lu-PSMA ارزیابی شد. رویکردهای استفاده از یک SPECT/CT در ۴۸ ساعت پس از تزریق رادیودارو، در مقایسه با دوزیمتری مبتنی بر MTP ، تفاوت‌هایی داشتند. خطای کلیه‌ها بیشتر از کبد و طحال است که در کل در OARها خطایی کمتر ۱۰٪ است که اعتبار روش هنشاید در OARها را نشان می‌دهد[۱۳]. در مورد ضایعه‌های توموری این خطا بیش‌تر از ۱۰٪ و کمتر از ۳۰٪ حاصل شد که نشان می‌دهد روش D_{STP} هنشاید در مورد ضایعه‌های توموری دقت خوبی ندارد که این میزان خطای بیشتر در سایر مطالعات تخمین دوز جذبی در ضایعه‌های توموری نسبت به OARها نیز دیده شده است [۱۵, ۱۸, ۲۵].

تعداد بیماران کم و روش دزیمتری چندنقطه زمانی به عنوان مرجع با چند نقطه پلنار به جای چند نقطه اسپکت از محدودیت‌های این مطالعه است. از طرفی ممکن است روش‌های STP برای همه درمان‌ها یا رادیوداروهای درمانی مناسب نباشند که باید به‌طور مجزا برای هر درمان صحت‌سنجی شوند. رویکرد دقیق‌تر برای بهبود دوزیمتری STP، تعیین بیوکینتیک اختصاصی بیمار با استفاده از ۲ یا ترجیحاً تعداد بیشتری اسکن در طول اولین دوره درمان و استفاده از چارچوب STP برای دوره‌های درمانی بعدی است. بااین‌حال، این رویکرد نیاز به تأیید دارد، زیرا ممکن است T_{eff} در طول چندین دوره درمان تغییر کند. راه‌حل دیگر برای بهبود دوزیمتری STP، تخمین T_{eff} اختصاصی بیمار از داده‌های بالینی است، برای مثال استفاده از eGFR برای کلیه نشان داده شده است [۲۵].

۵- مراجع

۱. Sartor O, Herrmann K. Prostate Cancer Treatment: ۱۷۷Lu-PSMA-٦١٧ Considerations, Concepts, and Limitations. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۲;٦٣(٦):٨٢٣-٩.

۲. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. New England Journal of Medicine. ۲۰۱۸;۳۷۸(۷):٦٤٥-٥٧.

۳. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand therapy with ۱۷۷Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Roentgenology. ۲۰۱۹;۲۱۳(۲):۲۷٥-٨٥.

٤. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Jadvar H, Ahmadzadehfar H. PSMA theranostics: current status and future directions. Molecular imaging. ۲۰۱۸;۱۷:۱٥۳٦۰۱۲۱۱۸۷۷٦۰٦٨.

٥. Flux GD, Sjogreen Gleisner K, Chiesa C, Lassmann M, Chouin N, Gear J, et al. From fixed activities to personalized treatments in radionuclide therapy: lost in translation? European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. ۲۰۱۸;٤٥:۱٥۲-٤.

٦. Stokke C, Gabiña PM, Solný P, Cicone F, Sandström M, Gleisner KS, et al. Dosimetry-based treatment planning for molecular radiotherapy: a summary of the ۲۰۱۷ report from the Internal Dosimetry Task Force. EJNMMI physics. ۲۰۱۷;٤:۱-۹.

۷. Mokoala K, Lawal I, Lengana T, Kgatle M, Giesel FL, Vorster M, et al. PSMA theranostics: science and practice. Cancers. ۲۰۲۱;۱۳(۱۵):۳۹۰٤.
۸. Sjögreen Gleisner K, Chouin N, Gabina PM, Cicone F, Gnesin S, Stokke C, et al. EANM dosimetry committee recommendations for dosimetry of ۱۷۷Lu-labelled somatostatin-receptor-and PSMA-targeting ligands. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. ۲۰۲۲;٤۹(٦):۱۷۷۸-۸۰۹.
۹. Yazdani E, Geramifar P, Karamzade-Ziarati N, Sadeghi M, Amini P, Rahmim A. Radiomics and Artificial Intelligence in Radiotheranostics: A Review of Applications for Radioligands Targeting Somatostatin Receptors and Prostate-Specific Membrane Antigens. Diagnostics. ۲۰۲٤;۱٤(۲):۱۸۱.
۱۰. Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, Sandhu S, Akhurst T, Iravani A, et al. Dosimetry of ۱۷۷Lu-PSMA-٦۱۷ in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۱۹;٦۰(٤):٥۱۷-۲۳.
۱۱. Pandit-Taskar N, Iravani A, Lee D, Jacene H, Pryma D, Hope T, et al. Dosimetry in clinical radiopharmaceutical therapy of cancer: practicality versus perfection in current practice. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۱;٦۲(Supplement ۳):٦۰S-۷۲S.
۱۲. Ljungberg M, Sjögreen Gleisner K. Personalized dosimetry for radionuclide therapy using molecular imaging tools. Biomedicines. ۲۰۱٦;٤(٤):۲٥.
۱۳. Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, Lassmann M, Werner RA. Dose mapping after endoradiotherapy with ۱۷۷Lu-DOTATATE/DOTATOC by a single measurement after ٤ days. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۱۸;٥۹(۱):۷٥-۸۱.
۱٤. Yazdani E, Asadi M, Geramifar P, Karamzade-Ziarati N, Vosoughi H, Kazemi-Jahromi M, et al. A Step toward Simplified Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy via SPECT Frame Duration Reduction. Applied Radiation and Isotopes. ۲۰۲٤:۱۱۱۳۷۸.
۱٥. Brosch-Lenz J, Delker A, Völter F, Unterrainer LM, Kaiser L, Bartenstein P, et al. Toward Single-Time-Point Image-Based Dosimetry of ۱۷۷Lu-PSMA-٦۱۷ Therapy. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۳;٦٤(٥):۷٦۷-۷٤.
۱٦. Yazdani E, Karamzadeh-Ziarati N, Cheshmi SS, Sadeghi M, Geramifar P, Vosoughi H, et al. Automated segmentation of lesions and organs at risk on [٦۸Ga] Ga-PSMA-۱۱ PET/CT images using self-supervised learning with Swin UNETR. Cancer Imaging. ۲۰۲٤;۲٤(۱):۳۰.
۱۷. Xue S, Gafita A, Dong C, Zhao Y, Tetteh G, Menze BH, et al. Proof-of-concept Study to Estimate Individual Post-Therapy Dosimetry in Men with Advanced Prostate Cancer Treated with ۱۷۷Lu-PSMA I&T Therapy. ۲۰۲۲.
۱۸. Jackson PA, Hofman MS, Hicks RJ, Scalzo M, Violet J. Radiation dosimetry in ۱۷۷Lu-PSMA-٦۱۷ therapy using a single posttreatment SPECT/CT scan: a novel methodology to generate time-and tissue-specific dose factors. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۰;٦۱(۷):۱۰۳۰-٦.
۱۹. Madsen MT, Menda Y, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS. Single time point dose estimate for exponential clearance. Medical physics. ۲۰۱۸;٤٥(٥):۲۳۱۸-۲٤.
۲۰. Kazemi-Jahromi M, Yazdani E, Karamzade-Ziarati N, Asadi M, Sadeghi M, Geramifar P. Personalized dosimetry assessment of [۱۷۷Lu] Lu-PSMA-٦۱۷ radioligand therapy in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer. International Journal of Radiation Biology. ۲۰۲٤:۱-۹.
۲۱. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegraf A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, et al. Dosimetry for ۱۷۷ Lu-DKFZ-PSMA-٦۱۷: a new radiopharmaceutical for the treatment of

metastatic prostate cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. ۲۰۱۶;۴۳:۴۲-۵۱.

۲۲. Ljungberg M, Celler A, Konijnenberg MW, Eckerman KF, Dewaraja YK, Sjögreen-Gleisner K. MIRD pamphlet no. ۲۶: joint EANM/MIRD guidelines for quantitative ۱۷۷Lu SPECT applied for dosimetry of radiopharmaceutical therapy. Journal of nuclear medicine. ۲۰۱۶;۵۷(۱):۱۵۱-۶۲.

۲۳. Jackson P, McIntosh L, Hofman MS, Kong G, Hicks RJ. Rapid multiexponential curve fitting algorithm for voxel-based targeted radionuclide dosimetry. Medical Physics. ۲۰۲۰;۴۷(۹):۴۳۳۲-۹.

۲۴. Schneider W, Bortfeld T, Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. Physics in Medicine & Biology. ۲۰۰۰;۴۵(۲):۴۵۹.

۲۵. Hou X, Brosch J, Uribe C, Desy A, Böning G, Beauregard J-M, et al. Feasibility of single-time-point dosimetry for radiopharmaceutical therapies. Journal of Nuclear Medicine. ۲۰۲۱;۶۲(۷):۱۰۰۶-۱۱.

۲۶. Privé BM, Peters SM, Muselaers CH, van Oort IM, Janssen MJ, Sedelaar JM, et al. Lutetium-۱۷۷-PSMA-۶۱۷ in low-volume hormone-sensitive metastatic prostate cancer: a prospective pilot study. Clinical Cancer Research. ۲۰۲۱;۲۷(۱۳):۳۵۹۵-۶۰۱.

تولید، کنترل کیفی و ارزیابی بیولوژیکی رادیوایمونوکنژوگه ۶۷Ga–CHX–A"–DTPA– Cetuximab به عنوان یک عامل بالقوه برای رادیوایمونوسینتی گرافی (کد مقاله : ۱۵۱۵)

بهروز علیرضاپور*[۱]، محمد علیزاده[۲]، فاطمه بادی پا[۱]

۱ پژوهشکده کاربرد پرتوها، پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای، تهران، ایران

۲شرکت پارس ایزوتوپ، تهران، ایران

چکیده:

رادیوایمونوسینتیگرافی سرطان کلورکتال با هدف قرار دادن پروتئینEGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) یک زمینه رو به رشد در تحقیقات پزشکی مولکولی هسته ای می باشد. در این مطالعه آنتی بادی مونوکلونال ستوکسیمب با تمایل اتصال بالا به پروتئین هدف، پس از کنژوگاسیون با شلاتور CHX-A"-DTPA با درصد بالایی از خلوص رادیو شیمیایی (بیشتر از ۹۵٪) با $^{67}Ga(GaCl_3)$ نشاندار گردید. تعیین حفظ یکپارچگی ساختار ستوکسیمب کنژوگه شده و نشاندار شده با استفاده از الکتروفورز ژل پلی اکریل آمید بررسی گردید که نتایج حاکی از عدم تغییر ساختار آنتی بادی مونوکلونال در طی مراحل کنژوگاسیون و نشاندارسازی می باشد. پایداری برون تنی آنتی بادی مونوکلونال در سرم خون انسانی و بافر فسفات با استفاده از رادیوکروماتوگرافی لایه نازک تعیین شد که نتایج نشانگر درصد خلوص رادیو شیمیایی بیشتر از ۹۴٪ در دمای ۳۷ و ۴ درجه سانتی گراد می‌باشد. تمایل اتصال بالای ستوکسیمب نشاندارشده به پروتئین هدف با تعیین رادیوایمونوراکتیویتی و نیز داخلی سازی آن با استفاده از رده سلولی SW۴۸۰ و رده سلولی CHO (کنترل منفی) به دست آمد که نتایج تمایل اتصال بالای رادیوایمونوکنژوگه را به پروتئین هدف نشان می‌دهد. رادیوایمونوکنژوگه **^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab** یک ترکیب بالقوه برای تصویر برداری مولکولی SPECT جهت تشخیص و نیز زمینه ساز در سایر مطالعات درمانی در انکولوژی می باشد.

کلید واژه: رادیوایمونوکنژوگه، گالیم-۶۷، ستوکسیمب، EGFR، سرطان کلورکتال

Production, quality control and biological evaluation of ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA- Cetuximab radioimmunoconjugate as a potential agent for radioimmunoscintigraphy

B. Alirezapour[۱]*, M. Alizadeh[۲], F. Badipa[۱]

[۱]Radiation Application Research School, Nuclear Science and Technology Research Institute, Tehran, IRAN

[۲]Pars Isotope Company, Tehran, IRAN

Abstract:

Colorectal cancer radioimmunoscintigraphy targeting the EGFR (epidermal growth factor receptor) protein is a growing field in nuclear molecular medicine research. In this study, the monoclonal antibody cetuximab with high binding affinity to the target protein was labeled with $^{67}GaCl_3$ with high percentage of radiochemical purity (>۹۵٪) after conjugation with chelator CHX-A"-DTPA. The determination of the structural integrity of the conjugated and

labeled Cetuximab was investigated using polyacrylamide gel electrophoresis, which indicated that the protein structure not change during the conjugation and labeling steps. In vitro stability of the monoclonal antibody in human blood serum and phosphate buffer was determined using thin layer chromatography, which indicated a radiochemical purity more than ۹٤٪ at ۳۷ and ٤°C. The high binding affinity of labeled Cetuximab to the target protein was obtained by determining radioimmunoreactivity and its internalization using the SW٤٨٠ and CHO (control) cell lines which showed a high binding affinity. The ^{٦٧}Ga-DTPA-Cetuximab radioimmunoconjugate is a potential compound for SPECT molecular imaging for diagnosis and also for other therapeutic studies in oncology.

Key Words: Radioimmunocojugate, ^{٦٧}Gallium, Cetuximab, EGFR, Colorectal cancer

۱- مقدمه:

در حال حاضر در سراسر جهان دومین عامل مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی عروقی در میان عوامل پزشکی که منجر به مرگ می‌شوند، به حساب می‌آید که شیوع آن همچنان در حال گسترش می‌باشد.کلید درمان موفق این دسته از بیماری‌ها در تشخیص سریع و زود رس و به طبع آن اتخاذ روش درمان مناسب آن می‌باشد.[۱ و ۲] در بین روش‌های تشخیصی و درمانی نوین برای انواع سرطان می‌توان به ایمونوتراپی[۲۹٤] و رادیوایمونوتراپی[۲۹۵] اشاره کرد که به طور هدفمند سلول‌های سرطانی مورد شناسایی و حمله قرار می‌گیرند.ایمونوتراپی که خود شامل گروه وسیع و سریع در درمان می‌باشد که دارای اثرات اساسی و مفید در نتایج سرطان می‌باشد. در این گروه از روش برای مقابله با سرطان می‌توان به فعال کردن سیستم ایمنی به طور خاص و ویژه در سلول‌های سرطانی بدون عوارض جانبی گسترده که در شیمی درمانی های مرسوم و قدیمی وجود داشت، اشاره کرد.[۳] از مولکول‌های مورد استفاده در درمان‌های هدفمند سرطان می‌توان به آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، قطعات جدا شده از آنتی بادی‌ها و پپتیدها اشاره کرد که امروزه از این بیومولکول‌ها جهت استفاده در بدخیمی‌های خونی[۲۹۶](ریتوکسیمب[۲۹۷])، سرطان سینه(تراستوزومب[۲۹۸])، سرطان سر و گردن و کلورکتال(ستوکسیمب[۲۹۹]) و ... به صورت تجاری قابل عرضه می‌باشد که این خود نوید بخش برای این قبیل از درمان‌ها در سرطان‌ها می‌باشد.[۴]

در روش دیگر یعنی رادیوایمونوتراپی علاوه بر استفاده از بیومولکول‌های مذکور از ترکیبات رادیواکتیو نیز جهت استفاده در تشخیص و درمان مورد بهره برداری قرار گیرد. در این روش همچنین بنا بر خواص رادیونوکلید مورد استفاده می‌توان در پایش درمان و نیز در مطالعات دزیمتری بهره جست. رادیو ایمونوتراپی مزایای متفاوتی را نسبت به استفاده از آنتی‌بادی‌های غیر نشاندار در ایمونوتراپی در درمان گونه‌های مختلف سرطان ارائه می‌دهد.[۵] رادیوایمونوتراپی مکانیسم‌های رادیولیتیک و بیولوژیکی را به منظور تخریب سلول‌های توموری را ترکیب می‌کند. اشعه بتا ساطع شده از رادیونوکلید با اثر آتش متقاطع[۳۰۰] این امکان را فراهم می‌کند که سلول‌های سرطانی که پروتئین هدف را بیان نکرده‌اند نیز مورد حمله و آسیب قرار گیرند و از پرتوی گامای ساطع شده برای پایش درمان و نیز دزیمتری به طور همزمان می‌توان بهره جست .[۶] در حال حاضر رویکردهای

---

[۲۹٤] Immunotherapy
[۲۹۵] Radio immunotherapy
[۲۹۶] Hematologic
[۲۹۷] Rituximab
[۲۹۸] Trastuzumab
[۲۹۹] Cetuximab
[۳۰۰] cross fire effect

هدفمند موفق برای درمان سرطان بر گیرنده‌های واقع در سطح سلول‌های سرطانی تمرکز دارند که در سلول‌های سرطانی بیشتر از بافت طبیعی بیان می‌شوند.[۷]

طی سال‌های متمادی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی[۳۰۱] (EGFR) به عنوان یک هدف اصلی برای درمان رشد غیر قابل کنترل تومور مورد بررسی قرار گرفته است. EGFR یک پروتئین غشایی گلیکوزیله که یکی از چهار عضو گیرنده تیروزین کینازها که در تنظیم رشد سلولی ، تمایز و بقای سلول‌ها نقش دارد. EGFR اغلب در بدخیمی‌های انسانی از قبیل سرطان سر وگردن[۳۰۲] (HNSCC) ، سرطان دستگاه گوارش و شکم، سرطان ریه، کارسینومای دستگاه تناسلی، ملانوم، گلیوبلاستوما و سرطان تیروئید بیش از حد بیان می‌شود. برای هدف قرار دادن تکثیر یا رشد سلول‌های توموری از طریق EGFR ، آنتی بادی‌های مونوکلونال علیه این گیرنده ایجاد شده است. ستوکسیمب آنتی‌بادی مونوکلونال کایمریک انسانی موشی IgG۱ که یک داروی بالقوه امیدوارکننده است که توسط سازمان غذا و دارو در سال ۲۰۰۴ برای درمان سرطان کلورکتال(روده بزرگ) به عنوان داروی منفرد یا در ترکیب با شیمی درمانی مورد تایید قرار گرفته است. ستوکسیمب با وزن مولکولی ۱۵۲ کیلو دالتون از دو زنجیره سنگین با ۴۴۹ اسید آمینه و دو زنجیره سبک با ۲۱۴ اسید آمینه تشکیل شده است. [۳]

در این بین به منظور دستیابی به تشخیص و درمان مناسب مبتنی بر آنتی بادی‌ها، انتخاب یک رادیو نوکلید که دارای ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی مناسب با توجه به هدف کاربرد آن (تشخیص ، درمان یا تشخیصی-درمانی) حائز اهمیت می‌باشد.[۸]

گالیم-۶۷ [۳۰۳] رادیونوکلید ساطع کننده پرتو گاما با نیمه عمر فیزیکی ۳.۲۶ روز می‌باشد که دارای انرژی با مقادیر ۹۳.۳ kev (۳۹.۲٪) ، ۱۸۴ kev (۲۱.۲٪) و ۳۰۰ kev (۱۶.۸٪) می‌باشد. شیمی پایدار این رادیوایزوتوپ فلزی و نیمه عمر فیزیکی مناسب آن جهت مطالعات تشخیصی و دزیمتری و نیز سهولت در تولید سبب گردیده تا در طی سال‌های گذشته تحقیقات متعددی در زمینه تصویربرداری اسپکت[۳۰۴](SPECT) با این رادیو نوکلید انجام پذیرد.[۶] اتصال پایداری که این رادیونوکلید با عوامل شلاته کننده مشتق از شلاتورهای DOTA و DTPA ایجاد می‌کند یکی از عوامل انتخاب آن در پژوهش حاضر می‌باشد.[۹]

۲- روش کار

۲-۱- مواد وتجهیزات:

در این پژوهش رادیونوکلید $^{67}GaCl_3$ با خلوص رادیو نوکلیدی ۹۹٪ با اکتیویته ۵۰ میلی کوری در گروه پژوهشی پزشکی هسته‌ای سازمان انرژی اتمی مرکز کرج با سیکلوترون[۳۰۵] ۳۰ MeV ساخت کشور بلژیک تولید شده است. آنتی‌بادی مونوکلونال ستوکسیمب از شرکت مرک[۳۰۶] خریداری شده است. شلاتور CHX-A"-DTPA از شرکت ماکروسیکلیک[۳۰۷] آمریکا تهیه شده است. تمامی مواد شیمیایی و حلال‌ها نیز از شرکت سیگما تهیه شده است. رده‌های سلولی SW۴۸۰ و CHO از انستیتو پاستور ایران خریداری شده است. جهت انجام کنترل کیفی به منظور تعیین درصد خلوص رادیوشیمیایی ترکیبات نشاندار شده اسکن کاغذهای کروماتوگرافی از دستگاه Bioscan-AR۲۰۰۰ ساخت کشور فرانسه استفاده گردید. همچنین برای طیف

---

[۳۰۱] Epidermal Growht Factor Receptor
[۳۰۲] Head and Neck Squamous Cell Carcinoma
[۳۰۳] Gallium-٦٧
[۳۰٤] Single Photon Emission computed Tomography
[۳۰٥] Cyclotron
[۳۰٦] Merck
[۳۰۷] Microcyclic

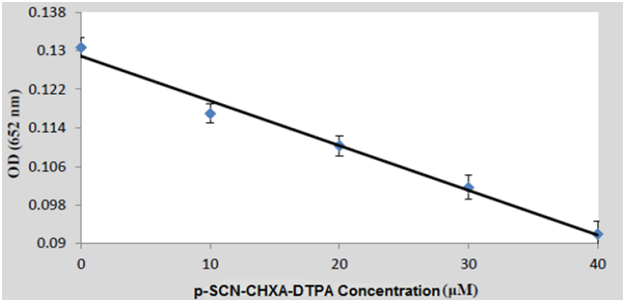
سنجی پرتو گاما از آشکارساز HPGe[۳۰۸] با درجه خلوص بالا همراه با تحلیلگر چند کاناله کانبرا (model GC۱۰۲۰-۷۵۰۰) استفاده شد.

۲-۲- کنژوگه کردن آنتی بادی مونوکلونال ستوکسیمب با شلاتور CHX-A"-DTPA :

انجام کنژوگاسیون در این پژوهش در سه نسبت مولی ۱:۵۰، ۱:۸۰ و ۱:۱۲۰ از آنتی‌بادی به شلاتور انجام پذیرفت. برای دستیابی به ایمونوکنژوگه مناسب برای نشاندارسازی و ایجاد کمپلکس پایدار رادیوایمونوکنژوگه و برای بررسی عملکرد آن در مطالعه برون‌تنی و نیز درون‌تنی، ایجاد ارتباط قوی بین آنتی‌بادی و شلاتور امری ضروری می‌باشد. این ارتباط که از طریق اتصال کووالانسی توسط پیوندهای آمیدی بین عوامل آمینی موجود در آنتی‌بادی و عوامل کربوکسیلیک موجود در شلاتور ایجاد می‌شود که تحقق این امر نیازمند انتخاب بافر مناسب و نیز دما و زمان بهینه برای انجام واکنش کنژوگاسیون می‌باشد. به ترتیب نسبت‌های مولی مذکور مقدار ۲.۲ ، ۳.۶ و ۵.۵ میلی‌گرم از شلاتور CHX-A"-DTPA را با مقدار ۵۰۰ میکرولیتر از بافر بی‌کربنات سدیم با pH:۹،۲ در ویال شیشه‌ای استریل حل می‌کنیم. سپس محتویات این ویال را به ویال حاوی ۱۰ میلی‌گرم از آنتی‌بادی ستوکسیمب که از قبل خالص‌سازی شده است را اضافه کرده و ۲۰ تا ۳۰ مرتبه به آرامی پیپتاژ می‌کنیم. ویال محتوی مخلوط آنتی‌بادی و شلاتور را به مدت ۱۲ تا ۱۵ ساعت جهت انجام واکنش کنژوگاسیون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار می‌دهیم. پس از اتمام مدت زمان مذکور، محتویات ویال را برای انجام تغییر بافر و نیز به منظور جداسازی شلاتورهای متصل نشده به فیلتر آمیکون ۳۰ کیلودالتون منتقل می‌کنیم. تغییر بافر از pH:۹،۲ در مرحله کنژوگاسیون (بافر بی‌کربنات سدیم) به pH: ۵،۵ در بافر نشاندارسازی (آمونیوم استات) موجب توقف واکنش کنژوگاسیون می‌شود و پس از اتمام مراحل خالص سازی با اولترافیلتراسیون (هر مرحله از تخلیص ۲ تا ۳ مرتبه به مدت ۳۰ دقیقه با سانتریفیوژ در ۴۵۰۰rpm[۳۰۹] انجام پذیرفت) ایمونوکنژوگه CHX-A"-DTPA-Cetuximab در بافر آمونیوم استات با pH:۵،۵ جمع آوری و برای انجام نشاندارسازی با استفاده از معرف برد فورد تعیین غلظت گردید.

۲-۲-۱- تخمین تعداد میانگین شلاتور متصل شده به هر مولکول آنتی‌بادی:

میانگین تعداد شلاتور متصل شده به هر مولکول آنتی‌بادی با استفاده از روش Pipin به شرح زیر محاسبه گردید.[۱۰] برای تهیه کمپلکس ایتریوم آرسنازو به فرمول Y(AA III)۲ از مواد زیر استفاده گردید: آرسنازو ۵ میکرومولار، ایتریوم ۱.۶ میکرومولار و بافر استات سدیم ۰.۱۵ مولار در ۴۵۰ میلی‌لیتر آب دو بار تقطیر حل شدند و پس از تنظیم pH:۴ حجم به ۵۰۰ میلی‌لیتر رسانده شد و در ظرفی در محیط تاریک در دمای اتاق نگهداری شد. ماکزیمم جذب محلول فوق در ۶۵۲ نانومتر است. با افزودن شلاتور p-SCN-Bn-CHX-A"-DTPA با غلظت‌های مختلف به کمپلکس آرسنازو-ایتریوم، ایتریوم از آرسنازو جدا شده و درون شلاتور اضافه شده جای می‌گیرد. به این ترتیب جذب حاصل از کمپلکس در محلول کاهش می‌یابد که میزان کاهش با مقدار شلاتور افزوده شده ارتباط دارد.(نمودار ۱)



[۳۰۸] High Purity Germanium

[۳۰۹] Revolution per minute

نمودار(۱) منحنی کاهش جذب کمپلکس آرسنازو-ایتریوم در مقابل شلاتور CHX-A"-DTPA. نشانگر این است که جذب نوری کمپلکس ایتریوم آرسنازوIII با فرمول $Y(AAIII)_2$ با افزایش چهار غلظت ۱۰، ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میکرومولاری از شلاتور p-SCN-Bn-CHX-A"-DTPA به کمپلکس در طول موج ۶۵۲ نانومتر کاهش می‌یابد. این کاهش نشانگر جایگزین شدن آرسنازو با شلاتور مذکور می‌باشد.

۲-۳- نشاندارسازی ایمونوکنژوگه CHX-A"-DTPA-Cetuximab با گالیم -۶۷:

ویال حاوی گالیم ۶۷ کلراید (۳۰ میلی کوری) جهت خشک کردن و خارج نمودن کلریدریک اسید در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد و نیز تحت جریان ملایم گاز نیتروژن قرار گرفت. سپس به ویال حاوی اکتیویته، مقدار ۶۰۰ میکرولیتر از بافر آمونیوم استات (pH:۵،۵) اضافه شد و به مدت ۱۰ دقیقه با پیپتاژ کردن دیواره های ویال مورد شستشو قرار گرفت تا اکتیویته در بافر نشاندارسازی حل گردد. پس از کوریمتری مقدار ۶ میلی‌کوری از محلول حاوی اکتیویته با حجم ۱۰۰ میکرولیتر درون ویال شیشه‌ای ریخته شد و به آن مقدار ۴۰۰ میکرولیتر از بافر آمونیوم استات اضافه گردید. پس از ۲۰ بار پیپتاژ کردن محتویات ویال حاوی اکتیویته به آن مقدار ۱ میلی‌گرم از ایمونوکنژوگه CHX-A"-DTPA-Cetuximab با حجم ۱۰۰ میکرولیتر اضافه شد و جهت انجام واکنش نشاندارسازی در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد قرار داده شد.

۲-۴- کنترل کیفی رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab به منظور ارزیابی خلوص رادیوشیمیایی[۳۱۰]:

انجام بررسی‌های کنترل کیفی فراورده سنتز شده جهت تعیین درصد خلوص رادیوشیمیایی در زمان‌های مختلف پس از شروع واکنش نشاندارسازی و نیز انجام مطالعات پایداری در سرم و بافر فسفات سالین در زمان‌های مختلف از روش ساده و تکرار پذیر رادیوکروماتوگرافی لایه نازک[۳۱۱] (RTLC) با استفاده از کاغذ واتمن و فاز متحرک DTPA[۳۱۲] (۱ میلی مولار با pH:٤،٥) انجام شد. جهت تعیین درصد خلوص رادیوشیمیایی و نیز بررسی تاثیر زمان بر بازده نشاندارسازی، در زمان های مختلف ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۹۰ دقیقه پس از شروع واکنش نشاندارسازی در دمای ۳۷ درجه، از ویال حاوی واکنش مقدار ۰.۵ میکرولیتر نمونه گرفته شد و بر روی نقطه مورد نظر در کاغذ واتمن شماره ۲ لکه گذاری شد که هر اندازه‌گیری ۲ مرتبه تکرار شد. (کاغذ در ابعاد ۱×۱۴ بریده شده و در ۱ سانتی‌متری بخش پایین کاغذ لکه گذاری شد) پس از خشک شدن نمونه‌های لکه گذاری شده، کاغذها در تانک حاوی فاز متحرک DTPA قرار داده شدند. پس از مهاجرت کامل فاز متحرک روی کاغذها (۱۰ سانتی متر)، کاغذها از ظرف خارج و خشک گردیدند و با دستگاه اسکنر RTLC مورد اسکن و خوانش قرار گرفتند.

۲-۵- تعیین حفظ یکپارچگی یا تعیین یکنواختی ساختار آنتی‌بادی در نمونه‌های نشاندار شده با گالیم ۶۷:

تعیین و بررسی یکپارچگی ساختار آنتی‌بادی در نمونه های نشاندار شده و ایمونوکنژوگه غیر نشاندار در مقایسه با آنتی بادی بدون تغییر با استفاده از الکتروفورز پلی آکریل آمید در حضور سدیم دودسیل سولفات توسط الکتروفورز مینی ژل تعیین گردید. مقدار ۱۵ میکروگرم از هر نمونه با حجم ۱۰ میکرولیتر (^{67}Ga-CHX-A-DTPA-Cetuximab, Cetuximab)

[۳۱۰] Radio Chemical Purity

[۳۱۱] Radio Thin Layer Chromatography

[۳۱۲] Diethylene Triamine Pentaacetic Acid

A-DTPA-Cetuximab) در هر چاهک موجود در ژل تهیه شده بار گذاری که این مرحله از مطالعه طبق روش لاملی[۳۱۳] صورت پذیرفت.

۲-۶- بررسی پایداری ایمونوکنژوگه نشاندار شده در بافر فسفات سالین[۳۱۴]:

به منظور تعیین پایداری ایمونوکنژوگه نشاندار شده با گالیم۶۷ در بافر فسفات در دمای ۴ درجه سانتیگراد(درجه حرارت مورد نیاز برای حمل و نگهداری رادیو دارو)، مقدار ۳۰۰ میکروکوری از فراورده نشاندار شده به ویال حاوی بافر فسفات اضافه گردید. جهت تعیین درصد پایداری نمونه‌های نشاندار شده در زمان‌های مختلف (۱، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت) پس از نشاندارسازی نمونه‌هایی تهیه شده و به روش رادیوکروماتوگرافی RTLC که در بالا شرح داده شد میزان اکتیویته آزاد و اکتیویته متصل شده به ایمونوکنژوگه به دست آمد. هر اندازه‌گیری به منظور بالا بردن دقت محاسبات ۳ مرتبه تکرار و در نهایت میانگین‌گیری شد.

۲-۷- بررسی پایداری ایمونوکنژوگه نشاندارشده در سرم خون انسانی:

به این منظور همانند مرحله قبل مقدار ۳۰۰ میکروکوری از فرآورده نشاندار شده را به ۱ میلی‌لیتر از سرم تازه انسانی تهیه شده اضافه شد و با تکان ملایم در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد(دمای بدن) تحت انکوباسیون قرار گرفت. در زمان‌های مختلف (۱، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و۷۲ ساعت) میزان پایداری رادیوایمونوکنژوگه تهیه شده توسط RTLC تعیین و محاسبه گردید. هر اندازه‌گیری به منظور بالا بردن دقت محاسبات ۳ مرتبه تکرار و در نهایت میانگین‌گیری شد.

۲-۸- اندازه گیری واکنش پذیری[۳۱۵] رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab با رده سلولی SW۴۸۰:

بررسی واکنش پذیری ایمنی آنتی‌بادی مونوکلونال ستوکسیمب نشاندار شده، در رده سلولی SW۴۸۰ با استفاده از روش لیندمو[۳۱۶] به شرح ذیل انجام پذیرفت. همچنین لازم به ذکر می‌باشد که از رده سلولی CHO یه عنوان کنترل منفی استفاده گردید زیرا این رده سلولی پروتئین EGFR را بیان نمی‌کند.

از استوک سلول SW۴۸۰ ، 1x10^{7} cell/ml ، رقت‌های متوالی با غلظت‌های ,3×10^{5}, 6×10^{5}, 1.2×10^{6}, 2.5×10^{6}, 5×10^{6} 1.5×10^{5} تهیه شد و حجم آن با PBS به ۰.۵ میلی لیتر رسانده شد. از استوک سلولی CHO (به عنوان کنترل منفی) نیز همانند رده SW۴۸۰ رقت‌های متوالی تهیه گردید. به هر یک از لوله‌های حاوی رده‌های سلولی مقدار ۰.۵ میلی‌لیتر از رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A-DTPA-Cetuximab با غلظت ۴۰ ng/ml (حدود ۱۰۰۰ cps[۳۱۷] برای هر لوله) اضافه گردید و لوله‌های حاوی سلول‌های تیمار شده با رادیوایونوکنژوگه به مدت یک شب تحت انکوباسیون در دمای ۴ درجه سانتیگراد (یا ۴ ساعت در دمای ۲۵ درجه سانتیگراد) قرار گرفتند. پس از گذشت زمان انکوباسیون سلول‌ها در ۲۰۰۰rpm برای زمان ۶ دقیقه سانتریفیوژ شدند و مایع رویی جمع‌آوری و دور ریخته شد. میزان رادیواکتیویته سلول‌ها در دو مرحله قبل و بعد از سانتریفیوژ توسط گاما کانتر چاهکی شمارش گردید. در نهایت با استفاده از معادله لینوربرک و با رسم منحنی اکتیویته کل به اکتیویته متصل شده در مقابل عکس غلظت سلول‌ها، درصد ایمونوراکتیویته آنتی‌بادی نشاندار شده به دست می‌آید.

---

[۳۱۳] Laemmeli

[۳۱۴] Phosphate Buffer Saline

[۳۱۵] Immunoreactivity

[۳۱۶] Lindmo

[۳۱۷] Count Per Second

۲-۹- بررسی اینترنالیزاسیون[۳۱۸] رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab بر روی رده سلولی SW۴۸۰ و CHO:

سلول‌های SW۴۸۰ و CHO (کنترل منفی) به تعداد 1×10^5 سلول در ۴۰۰ میکرولیتر از محیط کشت کامل در هر چاهک از پلیت‌های ۱۲ خانه کشت داده شدند و برای مدت ۲۴ ساعت درانکوباتور Co_2 در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد تحت انکوباسیون قرار گرفتند به طوریکه کف چاهک‌ها پوشیده از سلول شوند. پس از گذشت این زمان مقدار ۴۰ نانو گرم از رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab با اکتیویته ۱۰۰۰ cps با حجم ۰.۵ میلی لیتر به هر چاهک از پلیت‌های ۱۲ خانه حاوی سلول‌های SW۴۸۰ و CHO افزوده شد و به مدت ۲ ساعت در انکوباتور Co_2 قرار داده شد. پس از گذشت این زمان سلول‌ها ۵ مرتبه با PBS استریل شستشو شدند و سپس به هر چاهک مقدار ۴۰۰ میکرولیتر محیط کشت کامل افزوده شد و در شرایط رشد سلول انکوبه شدند. در زمان‌های مختلف (۲، ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۴ و ۷۲ ساعت) پس از تیمار سلول‌ها با رادیوایمونوکنژوگه، محیط رویی از چاهک‌ها خارج شده و به نیمی از چاهک‌ها محلول اسید استیک ۰.۱ مولار با pH:۴ و به نیمی دیگر از چاهک ها محلول NaOH ۰.۱ مولار افزوده شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه قرار داده شدند. محتویات درون چاهک‌ها بطور جداگانه در میکروتیوب‌ها ریخته شدند و رادیواکتیویتیه محتویات سوپرناتانت با استفاده از شمارشگر گامای چاهکی اندازه گیری شد. محلول NaOH باعث تخریب کل سلول‌ها شده و این محلول به عنوان کل فعالیت رادیواکتیویته (رادیوایمونوکنژوگه داخل شده به سلول، متصل شده به سلول و نیز جدا شده از سلول) در نظر گرفته می‌شود و محلول اسید استیک باعث از بین بردن اتصال بین رادیوایمونوکنژوگه با EGFR در سطح سلول می‌شود و به عنوان رادیوایمونوکنژوگه متصل شده به سطح سلول و جدا شده از سلول در نظر گرفته می‌شوند که تفاوت این دو مقدار، داروی اینترنالیزه شده را منعکس می‌کند.

۲-۱۰- بررسی توزیع زیستی رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab در رت‌های سالم:

به منظور بررسی توزیع زیستی رادیوداروی تولید شده در اندام‌های مختلف، مطالعه توزیع زیستی در رت‌های سالم در بازه‌های زمانی ۳، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ و ۹۶ ساعت پس از تزریق انجام شد. به این ترتیب که پس از تولید رادیوداروی ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab و انجام مراحل کنترل کیفی جهت تعیین خلوص رادیوشیمیایی، به هررت مقدار ۴۰ میکروگرم با اکتیویته ۲۰۰ میکروکوری از رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab و گالیم-۶۷ آزاد با ۲۰۰ میکروکوری به صورت داخل وریدی و جداگانه تزریق شدند. رت‌ها در زمان‌های مذکور پس از تزریق توسط مخزن Co_2 قربانی شدند و بافت‌های حیاتی مختلف از نظر توزیع رادیو دارو با استفاده از آشکارساز ژرمانیم با خلوص بالا برحسب درصد دوز تزریق شده در هر گرم بافت تعیین گردید. همچنین تصویر برداری از رت‌های نر سالم به روش رادیوایمونوسینتی‌گرافی از کل بدن رت‌ها در زمان‌های مورد مطالعه با استفاده از دوربین Dual head SPECT واقع در گروه پژوهشی پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده تحقیقات پزشکی، کشاورزی و صنعتی کرج وابسته به سازمان انرژی اتمی ایران صورت پذیرفت.

۳- نتایج:

۳-۱- نتایج حاصل از کنژوگاسیون شلاتور CHX-A"-DTPA با آنتی‌بادی مونوکلونال ستوکسیمب:

[۳۱۸] Internalization

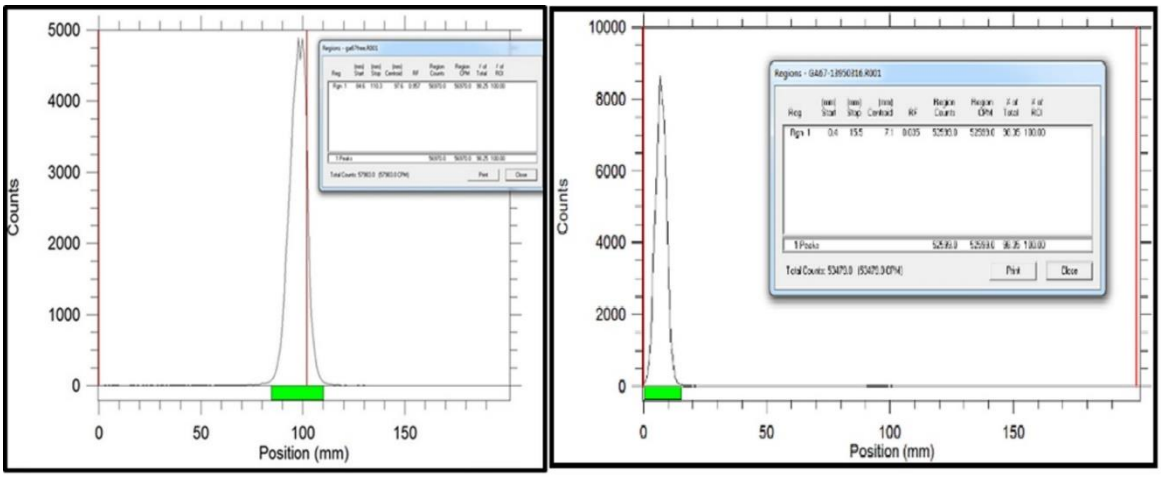
واکنش کنژوگاسیون شلاتور با آنتی‌بادی در سه نسبت مولار مختلف از شلاتور به آنتی‌بادی (۵۰، ۸۰ و ۱۲۰) انجام پذیرفت که تخمین میانگین تعداد شلاتورهای متصل شده به هر مولکول آنتی‌بادی به ترتیب ۰.۴۹ ± ۴.۱ ، ۰.۳۴ ± ۶.۹ ، ۰.۷ ± ۹.۹ به دست آمد.(جدول ۱) در تمام مراحل انجام آزمایشات از نسبت ۱:۵۰ استفاده شده است.

جدول ۱: میانگین تعداد شلاتور متصل شده به هر مولکول آنتی‌بادی مونوکلونال در سه نسبت مولار مختلف از شلاتور اضافه شده در واکنش کنژوگاسیون

Bifunctional chelator	Immunoconjugate	Molar excess of chelator added to conjugation reaction	Average number of Chelators/mAb
p-SCN-Bn-CHX-A"-DTPA	CHX-A"-DTPA-Cetuximab	۵۰	۰.۴۹ ± ۴.۱
		۸۰	۰.۳۴ ± ۶.۹
		۱۲۰	۰.۷ ± ۹.۹

۳-۲- نتایج حاصل از کنترل کیفی نشاندارسازی ایموکنژوگه CHX-A"-DTPA-Cetuximab با گالیم-۶۷ با تعیین خلوص رادیوشیمیایی:

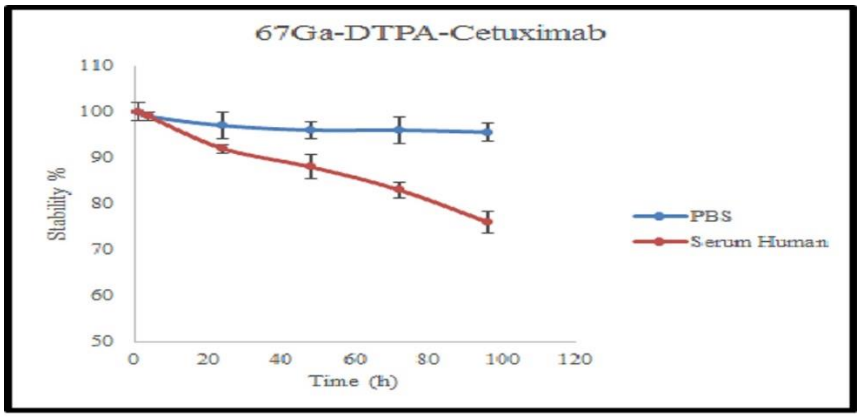
ایمونوکنژوگه تهیه شده با نسبت ۱:۵۰ از آنتی‌بادی به شلاتور، تحت شرایط بهینه شده (دمای ۳۷ درجه و زمان ۶۰ دقیقه) با گالیوم-۶۷ کلراید تحت واکنش نشاندارسازی قرار گرفت که پس از اتمام واکنش خلوص رادیوشیمیایی با استفاده از رادیوکروماتوگرافی لایه نازک بیشتر از ۹۸٪ به دست آمد.(شکل۱) در این شکل ایمونوکنژوگه نشاندار شده با گالیم-۶۷ در RF پایین (۰.۱) (ابتدای کروماتوگرام) و مقدار گالیم-۶۷ آزاد به منطقه با RF بالاتر(۰.۹) مهاجرت کرده است. انتخاب دمای مناسب و بهینه در مرحله نشاندارسازی حائز اهمیت می‌باشد زیرا در دماهای بالا به ساختار مولکول آنتی‌بادی آسیب وارد شده و این امر منجر به کاهش کارایی در اتصال به پروتئین هدف می‌شود.



شکل(۱) کروماتوگرام RTLC از نمونه رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A"-DTPA-Cetuximab در کاغذ واتمن شماره ۲ با استفاده از محلول DTPA ۱ میلی مولار به عنوان فاز متحرک (pH=۵،۵)

۳-۳- نتایج حاصل از انجام مطالعات پایداری رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-DTPA-Cetuximab در بافر فسفات و سرم خون انسانی:

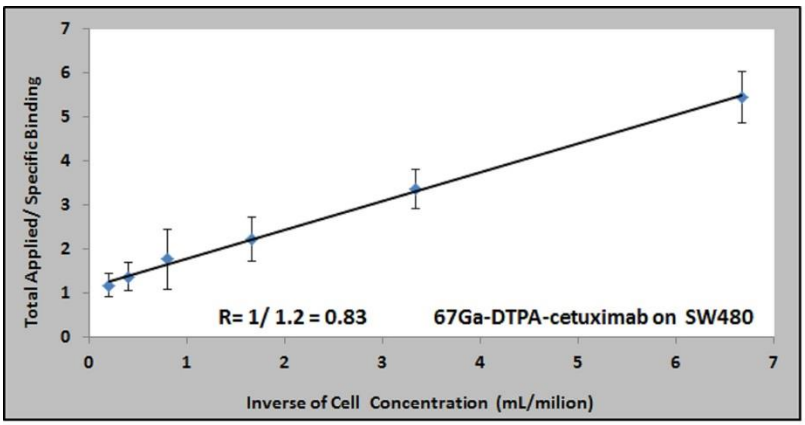
پایداری برون تنی در بافر فسفات و سرم انسانی تا ۷۲ ساعت پس از تهیه به ترتیب بیشتر از ۹۵٪ و ۸۵٪ به دست آمد.(نمودار ۲) نتایج حاصل از این مرحله بیانگر این است که رادیوایمونوکنژوگه تولید شده در دماها و محیط‌های مختلف از نظر شیمیایی دارای پایداری لازم می‌باشد که این موضوع صحت انجام مراحل قبل را به منظور تولید رادیوایمونوکنژوگه پایدار را در شرایط مناسب تصدیق می‌کند.



نمودار(۲) آزمون پایداری رادیوایمونوکنژوگه در بافر فسفات و سرم خون انسانی در بازه های زمانی مختلف (۲، ۶، ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت)

۳-۴- نتایج حاصل از تعیین ایمونوراکتیویتی رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-DTPA-Cetuximab با پروتئین هدف:

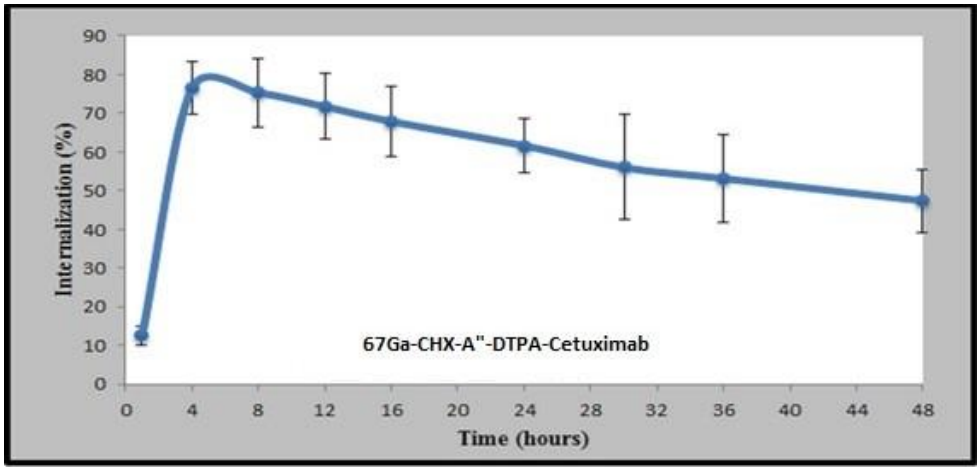
مطالعه تعیین واکنش‌پذیری زیستی اتصال ۸۳٪ از رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-DTPA-Cetuximab به رده سلولی SW۴۸۰ را نشان داد.(نمودار ۳) که این نشانگر اختصاصیت اتصال آنتی‌بادی ستوکسیمب به پروتئین هدف EGFR می‌باشد.



نمودار(۳) واکنش پذیری زیستی ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab نسبت به رده سلولی SW۴۸۰ در غلظت‌های مختلف سلولی

۳-۵- نتایج حاصل از داخلی سازی رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab در رده سلولی SW۴۸۰:

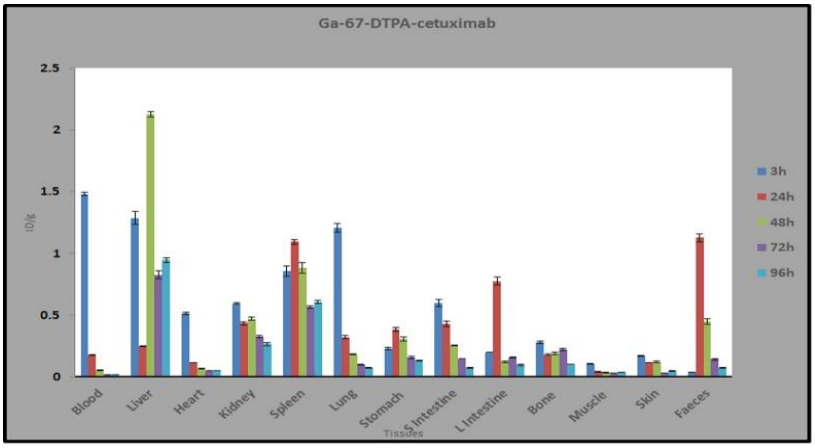
درصد اینترنالیزاسیون رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab در رده سلولی SW۴۸۰ در زمان‌های مختلف(۴، ۸، ۱۲، ۱۶، ۲۰، ۲۴، ۲۸، ۳۲، ۳۶، ۴۰، ۴۴ و ۴۸ ساعت) با توجه به نتایج که در نمودار ۴ نشان داده شده است بیانگر این مفهوم است که که بیشترین مقدار رادیوایمونوکنژوگه بین ۴ تا ۸ ساعت پس از آغاز سنجش بالاترین مقدار است و حدود ۸۰٪ می‌باشد. این مقدار با گذشت زمان رو به کاهش است، بطوریکه پس از ۴۸ ساعت به کمتر از ۵۰٪ می‌رسد.



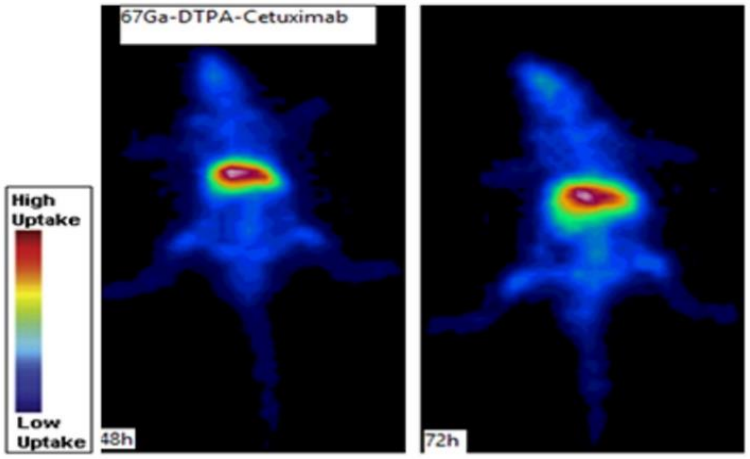
نمودار(۴) درصد اینترنالیزاسیون رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab بوسیله رده سلولی SW۴۸۰ نشان داده شده است.

۳-۶- نتایج حاصل از بررسی توزیع زیستی ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab و گالیم-۶۷ آزاد و تصویر برداری SPECT در موش‌های صحرایی سالم:

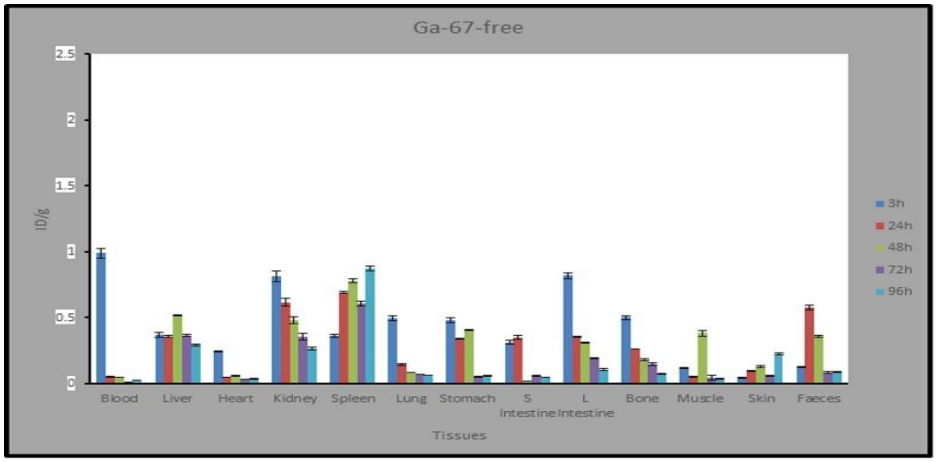
توزیع زیستی رادیوایمونوکنژوگه و گالیم-۶۷ آزاد در موش‌های سالم در طول فواصل زمانی ۳، ۲۴، ۴۸ ، ۷۲ و ۹۶ ساعت پس از تزریق درون وریدی در نمودار ۵ و ۶ به صورت درصد دوز تزریق شده در هر گرم از بافت (%ID/g) به ترتیب نشان داده شده است.(نمودار۵) تجمع آنتی‌بادی نشاندار شده در بافت‌های ریه، کبد، طحال و سایر بافت‌ها مشابه با الگوی توزیع سایر ایمونوکنژوگه‌های نشاندار شده در مطالعات انجام شده می‌باشد. تصویر SPECT در شکل شماره ۲ تجمع در اندام‌های درگیر در پاکسازی رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد که افزایش تجمع در کبد و طحال به دلیل پاکسازی گالیم از منابع مختلف و یا جذب از طریق مجاری گوارشی و حمل آن توسط ترانسفرین و نهایتا انباشت در بافت کبد و طحال باشد. نتایج به دست آمده مطابق با نتایج به دست آمده در سایر مطالعات انجام شده می‌باشد.(۱۰)



نمودار(۵) درصد دوز تزریق شده به هر گرم بافت (% ID/g) از رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab در رت‌های سالم در فواصل زمانی مختلف ۳، ۲۴، ۴۸، ۷۲و ۹۶ ساعت پس از تزریق



شکل(۲) تصویر برداری از رت‌های نر سالم به روش رادیوایمونوسینتی‌گرافی از کل بدن با استفاده از دوربین Dual head SPECT واقع در گروه پژوهشی پزشکی هسته‌ای، پژوهشکده تحقیقات پزشکی، کشاورزی و صنعتی کرج



نمودار(۶) درصد دوز تزریق شده به هر گرم بافت (% ID/g) از گالیم-۶۷ آزاد در رت‌های سالم در فواصل زمانی مختلف ۳، ۲۴، ۴۸، ۷۲و ۹۶ ساعت پس از تزریق

۴- بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که رادیوایمونوکنژوگه ^{67}Ga-CHX-A''-DTPA-Cetuximab یک ترکیب موثر و بالقوه به منظور استفاده در بالین با هدف تشخیص و نیز پایش مراحل درمانی با استفاده از SPECT در افراد مبتلا به سرطان با بیان بالای گیرنده EGFR می باشد.

۵- مراجع:

[۱] Murren JR, Durivage HJ, Buzaid AC, Reiss M, Flynn SD, Carter D, et al. Trifluoperazine as a modulator of multidrug resistance in refractory breast cancer. Cancer chemotherapy and pharmacology. ۱۹۹۶;۳۸(۱):۶۵-۷۰.
[۲] Rahmani S, Rikhtechi P, Rasaneh S, Sheikholislam Z, Shahhosseini SJIjoprI. Development of DOTA-Rituximab to be Labeled with ۹۰Y for Radioimmunotherapy of B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. ۲۰۱۷; ۱۶(۲):۶۱۹.

[۳] Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, Present, and Future of Rituximab-The World's First Oncology Monoclonal Antibody Therapy. Frontiers in oncology. ۲۰۱۸;۸:۱۶۳.
[۴] Milenic DE, Brady ED, Brechbiel MW. Antibody-targeted radiation cancer therapy. Nature reviews Drug discovery. ۲۰۰۴;۳(۶):۴۸۸-۹۹.

[۵] Abshire D, Lang MK. The Evolution of Radiation Therapy in Treating Cancer. Seminars in oncology nursing. ۲۰۱۸;۳۴(۲):۱۵۱-۷.

[۶] Goldenberg DM. Radiolabelled monoclonal antibodies in the treatment of metastatic cancer. Current oncology (Toronto, Ont). ۲۰۰۷;۱۴(۱):۳۹-۴۲.

[۷] Guleria M, Das T, Kumar C, Sharma R, Amirdhanayagam J, Sarma HD, et al. Effect of Number of Bifunctional Chelating Agents on the Pharmacokinetics and Immunoreactivity of ۱۷۷Lu-labeled Rituximab: A Systemic Study. Anti-cancer agents in medicinal chemistry. ۲۰۱۸;۱۸(۱):۱۴۶-۵۳.

[۸] Sharkey RM, Goldenberg DM. Perspectives on cancer therapy with radiolabeled monoclonal antibodies. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. ۲۰۰۵;۴۶ Suppl ۱:۱۱۵s-۲۷s.

[۹] Lattuada L, Barge A, Cravotto G, Giovenzana GB, Tei L. The synthesis and application of polyamino polycarboxylic bifunctional chelating agents. Chemical Society reviews. ۲۰۱۱;۴۰(۵):۳۰۱۹-۴۹.

[۱۰] Pippin CG, Parker TA, McMurry TJ, Brechbiel MW. Spectrophotometric method for the determination of a bifunctional DTPA ligand in DTPA-monoclonal antibody conjugates. Bioconjugate chemistry. ۱۹۹۲;۳(۴):۳۴۲-۵.

اندازه گیری دز جذبی ارگان های سر و گردن حین تصویربرداری سی تی اسکن: رویکردی مبتنی بر شبیه سازی فانتوم راندو و دزیمترهای TLD با استفاده از ابزار GEANT4 (کد مقاله : ۱۵۵۹)

شفائی، طراوت [۱]- خوشحال، امیررضا [۲]- آزادبر، علیرضا*- شریعت ناصری، زهرا [۱]

۱. گروه مهندسی پرتوپزشکی، واحد لاهیجان، دانشگاه آزاد اسلامی، لاهیجان، ایران

۲. گروه مهندسی هسته ای، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران

چکیده:

توموگرافی کامپیوتری (CT) تحول بزرگی در تصویربرداری پزشکی ایجاد کرده و به طور گسترده‌تری جایگزین رادیوگرافی سنتی شده است. این فناوری به عنوان استاندارد تشخیص سرطان‌ها، برنامه‌ریزی جراحی و شناسایی جراحات داخلی شناخته می‌شود. با افزایش استفاده از دستگاه‌هایCT ، پیش‌بینی می‌شود که استفاده از این تکنولوژی سالانه ۱۰ درصد رشد کند که باعث افزایش دز تابش پزشکی می‌شود. به همین دلیل، بهینه‌سازی استفاده از این دستگاه‌ها و رعایت اصول کاهش دز تابش، به ویژه در ایجاد تعادل میان دز تابش و کیفیت تصویر، به عنوان یک چالش تحقیقاتی مهم مطرح است. در این مطالعه، ناحیه سر و گردن با استفاده از تصاویر دایکام سی‌تی اسکن فانتوم راندو و دستگاه سی تی اسکن با دقت بالا شبیه‌سازی شد. برای اندازه‌گیری دز جذبی در بخش‌های مختلف از جمله چشم‌ها، مغز، تیروئید و غدد بزاقی، دزیمترهای ترمولومینسانس (TLD) درون فانتوم در شبیه سازی قرار داده شدند. این فرآیند با استفاده از ابزار مونت کارلوی GEometry ANd Tracking (GEANT٤) انجام شد تا میزان دز جذبی در این نواحی به‌دقت ارزیابی شود. شبیه‌سازی‌ها نشان دادند که در تصویربرداری از سر و گردن، چشم با دریافت دزی معادل۰.۹۲ ± ۲۰.۱۷ میلی گری ، بیشترین تابش را دریافت کرده است، در حالی که غدد بزاقی با دز جذبی ۱.۱۲ ± ۱۰.۰۲ میلی گری ، کمترین مقدار را دریافت کرده است . نتایج این مطالعه شبیه‌سازی تطابق بالایی با یافته‌های سایر پژوهش‌های تجربی و شبیه‌سازی مشابه نشان می‌دهد و تعیین میزان دز جذب‌شده نقش مهمی در بهینه‌سازی فرآیند تصویربرداری و کاهش خطرات پرتوی دارد.

کلمات کلیدی: شبیه‌سازی سی تی اسکن، فانتوم راندو ، دز جذبی، مونت کارلو، دزیمترهای ترمولومینسانس

Measurement of the absorbed dose in the head and neck organs during CT scan imaging: A simulation-based approach using the Rando phantom and TLD dosimeters with GEANT٤ tools

Shafaei, Taravat [۱], Khoshhal, Amir Reza [۲], Azadbar, Alireza[۱*], Shariat Naseri, Zahra [۱]

۱. Department of Medical Radiation Engineering, Lahijan branch, Islamic Azad University, Lahijan, Iran

۲. Department of Nuclear Engineering, Faculty of Sciences and Modern Technologies, Graduate University of Advanced Technology

Abstract:
Computed Tomography (CT) has brought about a significant transformation in medical imaging and has widely replaced traditional radiography. This technology is now recognized as the standard for cancer diagnosis, surgical planning, and detection of internal injuries. With the increased use of CT scanners, it is anticipated that the annual utilization of this technology will grow by ۱۰٪, resulting in higher medical radiation exposure. As a result, optimizing the use of these devices and adhering to radiation dose reduction principles, particularly in balancing radiation dose and image quality, has become a critical research challenge. In this study, the head and neck region was simulated using high-resolution CT DICOM images of a Rando phantom. Thermoluminescent dosimeters (TLDs) were placed within the phantom to measure the absorbed dose in various regions, including the eyes, brain, thyroid, and salivary glands. This process was carried out using the Monte Carlo-based GEANT٤ (GEometry ANd Tracking) tool to precisely assess the absorbed dose in these areas. The simulation results showed that, in head and neck imaging, the eyes received the highest radiation dose, with an absorbed dose of ۲۰,۱۷ ± ۰,۹۲ mGy, while the salivary glands received the lowest, with an absorbed dose of ۱۰,۰۲ ± ۱,۱۲ mGy. These simulation findings demonstrated strong agreement with the results of other experimental and similar simulation studies, emphasizing the importance of determining the absorbed dose in optimizing the imaging process and reducing radiation-related risks.

Key words: CT Scan Simulation, Rando phantom, Absorbed dose, Monte Carlo, Thermoluminescent dosimeters

۱- مقدمه:

مقطع‌نگاری رایانه‌ای (CT)یک روش‌های تصویربرداری غیرتهاجمی است که از اشعه ایکس برای تهیه تصاویر مقطعی از بدن استفاده می کند[۱]. پیشرفت های اخیر در فناوری سی‌تی‌اسکن از جمله استفاده از یک آشکارساز یا چندین آشکارساز، امکان تولید تصاویری با وضوح بالا در زمان تصویربرداری را فراهم کرده است. این پیشرفت‌ها موجب بهبود کیفیت تصاویر و کاهش زمان مورد نیاز برای اسکن شده است[۲]. در سال‌های اخیر، تعداد مراجعات سالانه به اورژانس که همراه با انجام سی‌تی اسکن است، روند افزایشی داشته و کاربرد سی‌تی اسکن سر به‌عنوان ابزاری برای ارزیابی نیاز به جراحی مغز و اعصاب در حال گسترش است[۳]. با این حال، استفاده غیرضروری از این فناوری می‌تواند نگرانی‌هایی در خصوص تابش اشعه ایکس به بدن ایجاد کند؛ به‌ویژه در نواحی حساس مانند سر و گردن که می‌تواند منجر به مشکلاتی از جمله سرطان‌هایی پاپیلاری تیروئید و آب مروارید در آینده شود[۴]. علاوه بر این، استفاده بیش از حد از سی‌تی اسکن در آسیب‌های خفیف سر می‌تواند منجر به افزایش قابل توجه تراکم بیماران در بخش اورژانس شود. به منظور کاهش تعداد نتایج منفی و همچنین کاهش قرار گرفتن بیماران در معرض تابش‌های غیرضروری، چندین دستورالعمل بالینی طراحی شده‌اند که تجویز سی‌تی اسکن را به بیمارانی که در معرض خطر عوارض جدی قرار دارند محدود می‌کنند. این رویکرد نه تنها برای بهبود کارایی سیستم سلامت مفید است بلکه با رعایت اصل (ALARA: As Low As Reasonably Achievable) (حداقل تابش به میزان ممکن)، می‌توان از تابش‌های اضافی و بی‌دلیل به بیماران جلوگیری کرد[۴, ۵]. دزیمترهای TLD با خواص بهبود یافته نقشی اساسی در ذخیره وآزادسازی انرژی برای اندازه‌گیری دز تابش ایفا می‌کنند. ویژگی‌های ساختاری آن، از جمله نوع ساختار کریستالی، ناخالصی‌های موجود، تاثیر قابل توجهی بر خواص ترمولومینسانس آن‌ها دارند. از بعضی از موادی که دارای چنین ویژگی هستند مانند Lif:Mg,Ti (TLD-۱۰۰, TLD-٦۰۰, TLD-۷۰۰) در دزیمتری استفاده می‌گردد. میزان نورساطع شده (سیگنال خروجی سیستم) مستقیما متناسب با دز دریافت شده توسط ماده است. حساسیت دزیمترهای ترمولومینسانس به کریستال پایه تشکیل دهنده ماده و ناخالصی‌های موجود در آن بستگی دارد. به دلیل آنکه عدداتمی موثر لیتیوم فلوراید LiF نزدیک به عدد اتمی بافت بدن

انسان است، ازآن برای دزیمتری فردی استفاده می‌گردد[۶]. GEANT٤، ابزار شبیه‌سازی مونت کارلو، در سال ۱۹۹۸ توسط CERNتوسعه یافت، امکان تخمین دز تابش و شبیه‌سازی ترابرد ذرات را در بازه انرژی ۱ الکترون‌ولت تا چندین ترا الکترون‌ولت فراهم می‌کند. این ابزار، که به‌صورت شیءگرا در C++ طراحی شده، در فیزیک پزشکی، هسته‌ای، شتاب‌دهنده‌ها و مهندسی فضایی کاربرد دارد[۷-۱۰]. محاسبه دز تابش به بیمار می‌تواند با روش‌های تجربی مانند دزیمترها انجام شود، اما این روش‌ها پرهزینه و زمان‌بر هستند. بنابراین، استفاده از شبیه‌سازی مونت‌کارلو GEANT٤ به‌عنوان یک روش دقیق و کارآمد اهمیت ویژه‌ای دارد.[۱۱]. این روش‌ها می‌توانند به‌عنوان ابزاری برای تأیید یا بهبود نتایج آزمایشگاهی مورد استفاده قرار گیرند[۱۲]. کمیته ICRP سطوح مرجع تشخیصی را برای بهینه‌سازی دز بیمار و افزایش حفاظت در برابر پرتوها معرفی کرده است که به کاهش خطرات تابش بدون کاهش مزایای تصویربرداری کمک می‌کند[۱۳]. مطالعه‌ای با استفاده از شبیه‌سازی MCNP و دزیمتری TLD دز جذب‌شده تیروئید در کودکان را بررسی کرد. نتایج نشان داد که در بیشتر گروه‌ها، دز اندازه‌گیری‌شده با TLDبالاتر از شبیه‌سازی بود، به‌جز در پسران ۰-۵ سال، که احتمالاً به تفاوت‌های فیزیکی و هندسی فانتوم‌ها مرتبط است[۱۱] . در مطالعه ای دیگر سانتوس و مورائو در مدل سی تی اسکن بدون استفاده از محافظ بیسموت, دز تابش به عدسی چشم ۲۴.۰۶ میلی گری ثبت شد. این مقدار به ۱۵.۰۶ میلی گری با استفاده از محافظ بیسموت و به ۱۲.۴۱ میلی گری با تغییر وضعیت سر کاهش یافت[۱۴]. در این مطالعه، عضو های حساس مغز , تیروئید , چشم و غدد بزاقی را با استفاده از ابزار شبیه سازی مونت کارلو GEANT٤ و تصاویر سی تی اسکن رندوفانتوم در طی فرآیند سی تی اسکن سر و گردن شبیه سازی شد و دز رسیده به عضو ها اندازه‌گیری شد. نتایج این پژوهش می‌تواند مبنایی برای بهینه‌سازی دستورالعمل های تصویربرداری با سی‌تی‌اسکن فراهم کند.

۲- روش کار:

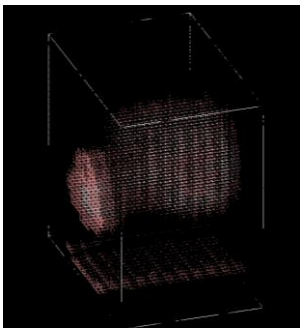
در این پژوهش که به منظور محاسبه دز جذبی عضوهای ناحیه سر و گردن در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن انجام شد، از ابزار مونت کارلوی GEANT٤ و یک سیستم با ۶۰ هسته پردازشی و ۱۶۰ گیگابایت رم استفاده گردید. یکی از چالش‌های این پروژه، ایجاد یک فانتوم وکسل‌بندی‌شده با استفاده از تصاویر DICOM به‌دست‌آمده از آزمایش‌های تجربی است. این مسئله را می‌توان با بهره‌گیری از مثال DICOM موجود در GEANT٤ حل کرد. این مثال که از نمونه‌های پیشرفته ابزار شبیه‌ساز GEANT٤است، امکان پردازش تصاویر CT با فرمت DICOM را فراهم می‌آورد. اگرچه این مثال به‌صورت پیش‌فرض برای ناحیه میان‌تنه طراحی شده، اما در این پروژه ابزار GEANT٤ به‌گونه‌ای توسعه داده شد که بتواند تصاویر مربوط به ناحیه سر و گردن را نیز پردازش کند. این تغییر شامل تعریف مواد جدید مرتبط با این بخش از بدن می‌شود. پردازش تصاویر CT مبتنی بر چگالی بافت و اندام‌ها است. تصاویر DICOM به‌صورت وکسل‌بندی‌شده بوده و هر برش شامل ۵۱۲×۵۱۲ وکسل می‌باشد. در نگاه دوبعدی، هر وکسل به‌صورت یک پیکسل در تصویر ظاهر شده و دارای یک شدت مشخص به نام مقدار پیکسل است که به شماره CT یا واحد هانسفیلد (HU) نیز معروف می‌باشد. این مقادیر با چگالی بافت‌های بدن ارتباط دارند. جدول ۱ نشان‌دهنده رابطه بین مقادیر CT و چگالی بافت‌ها است و به‌عنوان یک منحنی کالیبراسیون برای تبدیل شماره CT به چگالی فیزیکی عمل می‌کند. فرایند خوانش وکسل‌های فانتوم در GEANT٤ با استفاده از الگوریتم پارامتری‌سازی آشیانه‌ای انجام می‌شود. این الگوریتم وکسل‌ها را به ترتیب از مقادیر منفی محور x به مثبت، سپس از منفی محور y به مثبت و در نهایت از منفی محور z به مثبت پیمایش می‌کند. در این حین، اطلاعات مربوط به مقادیر پیکسل بررسی و چگالی هر وکسل تعیین می‌شود. بر اساس چگالی مشخص‌شده، نوع ماده هر وکسل تعیین شده و هنگام ورود ذره به آن وکسل، داده‌های سطح مقطعی متناسب با ذره و ماده هدف از کلاس فیزیک فراخوانی می‌شود. سپس، این تصاویر وارد کد شده و طبق شکل ۱ الف، ده لایه از فانتوم در ناحیه سر و گردن ساخته شد. همچنین، با استناد به گزارش شماره ۴۶ کمیسیون بین‌المللی اندازه‌گیری‌ها و واحدهای پرتویی(ICRU) ، چگالی عضو های مختلف این ناحیه تعیین شد و در جدول۲ نشان داده شده است [۱۵].

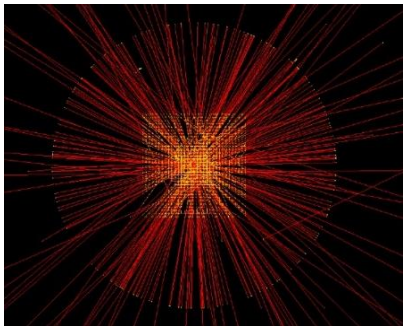
جدول ۱. ارتباط بین مقادیر CT و چگالی بافت‌ها.

سقف چگالی (g/cm^3)	حد شماره CT
۰	-۵۰۰۰
۰/۰۱۰	-۱۰۰۰
۰/۶۰۲	-۴۰۰
۰/۹۲۴	-۱۵۰
۱/۰۷۵	+۱۰۰
۱/۱۴۵	+۳۰۰
۱/۸۵۶	+۲۰۰۰
۳/۳۷۹	+۴۹۲۷

جدول۲. محدوده چگالی‌های پیش‌فرض تعریف‌شده در مثال DICOM از GEANT٤

نام ماده	محدوده چگالی (g/cm^3)
هوا	۰ – ۰/۲۰۷
چربی	۰/۹۱۹ – ۰/۹۷۹
پستان	۰/۹۷۹ – ۱/۰۰۴
فانتوم	۱/۰۰۴ – ۱/۰۴۳
کبد	۱/۰۴۳ – ۱/۱۰۹
ماهیچه	۱/۱۰۹ – ۱/۱۱۳
استخوان ترابکولار	۱/۱۱۳ – ۱/۴۹۶
استخوان فشرده	۱/۴۹۶ – ۱/۶۵۴





الف ب

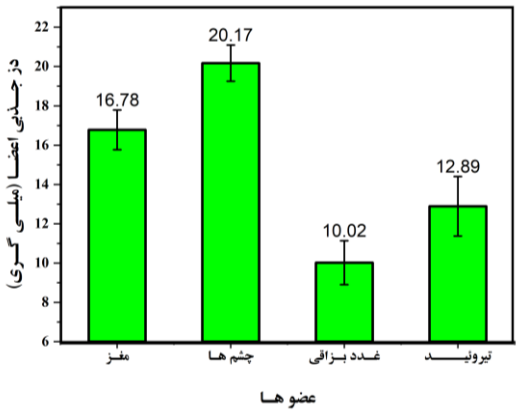
شکل(۱) الف-تصویر ناحیه سر و گردن شبیه سازی شده در GEANT۴ ب- نمای پرتودهی فانتوم توسط یک باریکه بادبزنی ایکس ترمزی

برای تعریف منبع تابش سی‌تی‌اسکن، یک لوله اشعه ایکس ساده شبیه‌سازی شد که از محفظه‌ای استوانه‌ای با جنس فولاد ضدزنگ و فضای داخلی خلأ تشکیل شده بود. این لوله شامل یک آند تنگستنی، یک پنجره بریلیومی و یک فیلتر آلومینیومی بود. الکترون‌های تک انرژی با انرژی ۱۲۰ کیلوالکترون‌ولت به سمت آند شتاب داده شدند و طیف تولیدی اشعه ایکس ترمزی استخراج و ذخیره گردید. این انتخاب به این دلیل انجام شد که در فرایند تولید اشعه ایکس, الکترون های برخورد کننده با آند, طیف اشعه ایکس ترمزی و قله های مشخصه را ایجاد می کنند . در این شبیه سازی طیف تولیدی به طور کامل استخراج و در محاسبات مورد استفاده قرار گرفته است. در پرتو بادبزنی (Fanbeam)، منبع تابش معمولاً یک تیوب اشعه ایکس است که در یک نقطه متمرکز شده و فوتون‌ها را در یک صفحه مشخص ساطع می‌کند. این صفحه معمولاً عمود بر محور چرخش سیستم تصویربرداری قرار دارد. توزیع مکانی پرتوها از مرکز منبع به سمت آشکارساز گسترش می‌یابد و بسته به فاصله و زاویه منبع تا آشکارساز، شدت تابش در نقاط مختلف متغیر خواهد بود. زاویه انتشار پرتوهای بادبزنی از منبع تا آشکارساز، معمولاً در بازه‌ای مشخص تنظیم می‌شود، که این مقدار به ابعاد فانتوم یا بدن بیمار بستگی دارد. این توزیع زاویه‌ای باعث می‌شود که مقاطع مختلف بدن یا شیء موردنظر به‌طور یکنواخت اسکن شوند. تغییر زاویه در حین چرخش منبع و آشکارساز حول محور چرخش، امکان بازسازی تصویر مقطعی را فراهم می‌کند. همان‌طور که در شکل۱ب مشاهده می‌شود، منبع تابش به صورت یک پرتو بادبزنی طراحی شد که امکان تابش از زوایای ۰ تا ۳۶۰ درجه را برای پوشش کامل فانتوم فراهم می‌کند. این رویکرد مشابه سیستم مکانیسم چرخشی تیوپ اشعه ایکس در دستگاه‌های سی‌تی‌اسکن واقعی است. طراحی پرتو بادبزنی در این شبیه‌سازی با روش واقعی سی تی اسکن مطابقت دارد. در سیستم‌های سی‌تی‌اسکن، معمولا از پرتوهای بادبزنی استفاده می‌شود تا امکان پوشش کامل مقاطع بدن را فراهم شود. این انتخاب تاثیر مهمی در دقت توزیع دز به دلیل توزیع یکنواخت پرتو بادبزنی در نواحی مختلف فانتوم دارد.همچنین، خطاهای ناشی از جهت گیری پرتو را کاهش می‌دهد. به طور خاص، استفاده از پرتو بادبزنی ممکن است در برخی شرایط نتایج دقیق‌تری را نسبت به حالت واقعی تابش که معمولا با پهنای نامی پرتو همراه است، ارائه دهد[۱۶]. برای تعریف فیزیک مسئله، از کتابخانه G۴EmLivermorePhysics در GEANT۴ استفاده شده است. این کتابخانه به‌عنوان یکی از جامع‌ترین کلاس‌های فیزیک الکترومغناطیس استاندارد شناخته می‌شود و قادر به ارائه داده‌های سطح مقطعی برای طیف گسترده‌ای از ذرات شامل فوتون‌ها، الکترون‌ها و پروتون‌ها در محدوده انرژی وسیع از ۲۵۰ الکترون‌ولت تا چند صد مگاالکترون‌ولت می‌باشد. این کلاس مبتنی بر داده‌های فیزیکی معروف به لیورمور است که برای تحلیل دقیق‌تر تعاملات الکترومغناطیسی طراحی شده‌اند[۱۷]. برهم‌کنش‌هایی که برای فوتون‌ها در این کلاس تعریف شده‌اند شامل اثر فوتوالکتریک، پراکندگی کامپتون، تولید زوج و پراکندگی همدوس می‌باشند. افزون بر این، برای در نظر گرفتن فرآیندهای واپاشی و انتقال‌های الکترونی پس از تحریک، از کلاس G۴Decay استفاده شده است. این کلاس امکان مدل‌سازی دقیق گسیل تابش‌های پرتو ایکس مشخصه و الکترون‌های اوژه را فراهم می‌آورد و به بهبود شبیه‌سازی‌های فیزیکی کمک می‌کند.در این ابزار، فرایند های فیزیکی مرتبط با تعاملات تابش های الکترومغناطیسی و ذرات هسته ای با مواد مختلف شبیه سازی می شود. برای این شبیه سازی ، پارامتر هایی همچون آستانه تولید ذرات ثانویه و حداکثر طول گام به دقت تنظیم شده اند تا علاوه بر حفظ دقت شبیه سازی ، زمان محاسباتی نیز بهینه شود. آستانه تولید ذرات ثانویه برای اطمینان از این که ذرات با انرژی کافی برای ایجاد اثرات قابل توجه در شبیه سازی تولید شوند، به طور پیش فرض ۰.۷ میلی‌متر تنظیم گردیده است. حداکثر طول گام برای محدود کردن طول گام های ذرات در شبیه سازی، این پارامتر هابه گونه ای تنظیم شده است که ضمن حفظ دقت محاسباتی، از افزایش زمان محاسبات در اثر طول گام های خیلی کوچک جلوگیری شود. در این مطالعه، با توجه به اینکه ذرات هادرونی نمی‌باشند، ، حداکثر طول گام به طور پیش فرض در ابزار شبیه سازی GEANT۴ بدون محدودیت و بی نهایت در نظر گرفته شده است. پس از تعریف منبع تابش، ۵۲ دزیمتر TLD در عضو های مختلف به صورت ۸ قرص TLD برای چشم ها ، ۲۴ قرص TLD

برای تمامی بخش های مغز، ۱۲ قرص TLD برای تیروئید و ۸ قرص TLD برای غدد بزاقی قرار داده شد. برای محاسبه دز در حجم‌های حاوی TLD در داخل یک فانتوم وکسل‌بندی شده، از قابلیت اسکورینگ ابزار GEANT٤ استفاده شد. این روش به کمک آشکارسازهای مجازی که در مکان‌های مشخص‌شده توسط کاربر قرار می‌گیرند، دز را در حجم‌های استوانه‌ای و مکعبی محاسبه می‌کند. ابعاد و مشخصات هر وکسل با استفاده از ابزار ImageJ استخراج شد و اندازه گیری در ناحیه استوانه‌ای مطابق با ابعاد واقعی TLD (قطر ۳ میلی‌متر و ارتفاع ۱ میلی‌متر) تعریف گردید. شبیه‌سازی با استفاده از ۲۰۰ میلیون فوتون اولیه انجام شد که خطای آماری را به کمتر از ۵ درصد کاهش داد. خطای آماری به عواملی مانند تعداد برخورد های فوتون در هر ارگان, چگالی بافت و عمق قرارگیری ارگان در فانتوم بستگی دارد. ارگان هایی مانند چشم ها که در نزدیکی سطح قرار دارند ،به دلیل دریافت مستقیم تر پرتوها،احتمالا خطای کمتری داشته باشند، در حالی که ارگان هایی مانند غدد بزاقی که در عمق بیشتری قرار دارند ،ممکن است خطای نسبی بیشتری داشته باشند.

۳- نتایج و بحث:

با توجه به اینکه ۵۲ قرص TLD در عضو های مورد نظر قرار داده شده بودند, نتایج به دست آمده از آن ها به طور میانگین محاسبه شدند. در این تحقیق ، برای ارزیابی دقیق دز جذبی ارگان های حساس سر و گردن ، از دزیمتر هایTLD در مکان های مختلف داخل فانتوم استفاده شده است.توزیع این دزیمتر ها به گونه ای بوده که بتواند نمای کلی از الگوی دز در هر ارگان ارائه دهد.به ویژه در مورد مغز و چشم ها، تعداد مناسبی از دزیمتر ها به کار گرفته شده تا تغییرات دز در بخش های مختلف این ارگان ها به طور دقیق ثبت شود. استفاده از این روش باعث شده تا الگوی جذب دز در هر ارگان به درستی مشخص شود و نتایج حاصل , امکان مقایسه و اعتبار سنجی با داده های تجربی و سایر مطالعات شبیه سازی را فراهم کرده است.این رویکرد ، دقت بالای نتایج را تضمین کرده و اطلاعات ارزشمندی را برای بهینه سازی دستورالعمل ها و کاهش دز جذبی بیماران ارائه داده است. مقادیر نهایی دز رسیده به عضو های مغز, تیروئید , چشم و غدد بزاقی در شبیه سازی تصویر برداری سی تی اسکن سر و گردن به واحد میلی گری(mGy) در شکل ۲ ارائه شده اند. با توجه به این شکل بیشترین مقدار دز به چشم ها به میزان ۰.۹۲ ±۲۰.۱۷ میلی گری و کمترین مقدارآن به غدد بزاقی به میزان۱.۱۲ ±۱۰.۰۲ میلی گری رسیده است. با توجه به این موضوع که چشم ها در فاصله کمتری قرار گرفته است، دز بیشتری نسبت به سایر عضو ها دریافت کرده است. همچنین غدد بزاقی با توجه به اینکه در عمق بیشتری قرار دارد دز کمتری دریافت کرده است. دز جذبی تیروئید ۱.۵۱ ±۱۲.۸۹ میلی گری و دز جذبی مغز، ۱.۰۱ ±۱۶.۷۸ میلی‌گری اندازه‌گیری شدند. در نهایت، ویژگی‌های مختلف بافت‌های بدن، مانند چگالی و ساختار بافتی، تأثیر زیادی در جذب تابش دارند. لذا انتخاب صحیح دستورالعمل‌های اسکن و استفاده از تکنولوژی‌های شبیه‌سازی و کالیبراسیون دقیق دستگاه‌ها به‌منظور کاهش دز تابش و افزایش ایمنی بیماران اهمیت دارد.



شکل(۲) میزان دز جذبی عضو ها بر حسب میلی‌گری

در مطالعه طهماسب زاده و همکاران میزان دز رسیده به مغز، چشم‌ها، غدد بزاقی و تیروئید به ترتیب ۱۲.۹۵، ۱۵.۱۶، ۱۱.۴۶ و ۰.۸۰ میلی‌گری گزارش شده است[۴]. در مطالعه دیگری توسط فرناندز و همکاران، میزان دز رسیده به چشم ها ۸.۸۸ میلی گری گزارش شد[۱۸]. همچنین در پژوهشی توسط حدادی و همکاران که سی‌تی‌اسکن ناحیه سر را انجام دادند، میزان دز رسیده به چشم ها ۷.۳۴ میلی‌گری بود[۱۹]. در این مطالعه، نتایج شبیه سازی با داده های تجربی و یافته های سایر پژوهش‌های مشابه مقایسه شده است برای انتخاب داده‌های مقایسه‌ای ، مطالعاتی که شرایط مشابهی از نظر ولتاژ تیوپ، نوع فانتوم و محل قرارگیری دزیمترها داشته اند، مدنظر قرار گرفته‌اند. مقایسه نتایج این مطالعه با تحقیقات پیشین نشان داده که دز محاسبه شده برای عضو های مختلف در این شبیه سازی هم‌خوانی بالایی با داده های تجربی دارد. به عنوان مثال ، دز جذبی در چشم ها ۲۰.۱۷ میلی گری مشاهده شده که در محدوده گزارش شده توسط مطالعات تجربی قرار دارد. تفاوت‌های مشاهده شده عمدتا ناشی از تفاوت در پروتکل های سی‌تی‌اسکن، ویژگی‌های فانتوم‌های مورد استفاده و روش‌های اندازه‌گیری دز است. نتایج بدست آمده از این شبیه سازی از دقت بالایی برخوردار می‌باشد و ابزار شبیه‌سازی مونت کارلو GEANT٤ می‌تواند به عنوان ابزار موثری در تعیین دز تابش در عضوهای حساس ناحیه سر و گردن مورد استفاده قرار گیرد. قابل ذکر است این مطالعه امکان شبیه سازی دستورالعمل های مختلف سی تی اسکن و میزان دز رسیده به عضو های بدن را فراهم می‌کند.

٤- نتیجه گیری:

سی تی‌اسکن سر و گردن یکی از روش‌های تصویربرداری پیشرفته است که با استفاده از اشعه ایکس به تحلیل و بررسی دقیق ساختارهای داخلی عضو های سر و گردن پرداخته می‌شود. در این مطالعه، با استفاده از ابزار شبیه سازی مونت کارلو GEANT٤ به بررسی دز تابش جذبی عضو های مختلف شامل مغز، تیروئید، چشم‌ها وغده بزاقی پرداخته شده است. نتایج حاصل از شبیه سازی نشان داد که بیشترین دز تابش مربوط به چشم ها بوده (۲۰.۱۷ میلی‌گری)، در حالی که غدد بزاقی کمترین دز تابش را دریافت کرده است(۱۰.۰۲ میلی‌گری). این نتایج هم‌راستا با نتایج سایر تحقیقات شبیه‌سازی و تجربی بوده و صحت بالای شبیه‌سازی را تأیید می‌کند. این مطالعه بر اهمیت پایبندی به پروتکل‌های استاندارد در تصویربرداری سی‌تی‌اسکن و کاهش دز تابش به عضو های حساس سر و گردن تأکید می‌کند، به‌گونه‌ای که کیفیت تصویر حفظ شود. نتایج به‌دست‌آمده به ویژه در زمینه استفاده از TLD در ارزیابی دز تابش و پیشگیری از آثار منفی آن بر سلامت بیماران کمک کند. همچنین استفاده از شبیه‌سازی به‌عنوان یک ابزار کلیدی برای کاهش خطاها و افزایش دقت اندازه‌گیری‌ها در این‌گونه مطالعات از اهمیت بالایی برخوردار است. در نهایت، تفاوت‌هایی که در مقادیر دز تابش گزارش شده در سایر تحقیقات مشاهده می‌شود، معمولاً ناشی از تفاوت در دستورالعمل های تصویربرداری است. این اختلافات بر لزوم اصلاح و بهینه‌سازی روش‌ها تأکید دارد که به طور مستقیم

می تواند بر کاهش دز تابشی به ارگان های حساس تاثیر بگذارد.استفاده از پرتو های بادبزنی، اگر چه به تمامی ارگان های بدن تابش می دهد، اما تنظیم دقیق زاویه تابش و مدیریت پارامتر های سی تی اسکن می تواند در عین حفظ کیفیت تصویر ،میزان تابش به اعضای حساس را کاهش دهد. برای این منظور، بهینه سازی بر اساس نتایج این مطالعه ، پروتکل هایی با ولتاژ ۱۲۰ کیلو الکترون ولت می تواند تصاویر با کیفیت از ناحیه سر و گردن تهیه شود .کاهش ولتاژ تابش، به خصوص در تصویربرداری از نواحی حساس ، می تواند کمک کند تا دز تابش کاهش یابد، بدون آنکه کیفیت تصویر تحت تاثیر قرار گیرد. یا استفاده از فیلتر های مناسب از جمله فیلتر آلمینیومی برای کاهش شدت اشعه ایکس در نواحی خاص و افزایش کیفیت تصویر می تواند از تابش های غیر ضروری به بدن جلوگیری کند.کالیبراسیون دقیق و بروز دستگاه های سی تی اسکن برای اطمینان از عملکرد صحیح و میزان تابش در محدوده استاندارد، می تواند به کاهش تابش اضافی و بهینه سازی دستورالعمل ها کمک کند. این تغییرات می تواند به کاهش خطرات بلند مدت ناشی از تابش اشعه ایکس ،مانند سرطان کمک کند.

۵- مراجع:

[۱] A. Safari, F. Falahati, M. Mahdavi, M. Akbarnejad, and A. Mohammadzadeh, "Evaluation of organ dose, effective dose and cancer risk of head and neck dual-energy computed tomography," *Radiation Physics and Chemistry*, vol. ۲۱۸, p. ۱۱۱۵۳۹, ۲۰۲٤.

[۲] A. H. Goodarzi, M. Sanei, H. Hasanzadeh, Z. Khosravi, A. Bitarafan-Rajabi, and A. Emadi, "Measurement of Effective Dose to Head and Neck Critical Organs in Computed Tomography," *Journal of Chemical Health Risks*, vol. ۱۳, no. ٤, ۲۰۲۳.

[۳] S. Chilamkurthy *et al.*, "Deep learning algorithms for detection of critical findings in head CT scans: a retrospective study," *The Lancet*, vol. ۳۹۲, no. ۱۰۱٦۲, pp. ۲۳۸۸-۲۳۹٦, ۲۰۱۸.

[٤] A. Tahmasebzadeh, H. Kaeidi, M. Kaeedi, and R. Paydar, "Dose Assessment and Evaluation of Cancer Risk due to Prevalent CT Scan Procedures," *Frontiers in Biomedical Technologies*, ۲۰۲٤.

[٥] W. Bouida *et al.*, "Prediction value of the Canadian CT head rule and the New Orleans criteria for positive head CT scan and acute neurosurgical procedures in minor head trauma: a multicenter external validation study," *Annals of emergency medicine*, vol. ٦۱, no. ٥, pp. ٥۲۱-٥۲۷, ۲۰۱۳.

[٦] G. Efenji *et al.*, "Structural properties of thermoluminescence dosimeter materials, preparation, application, and adaptability: a systematic review," *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, vol. ۲۸, no. ٤, pp. ۱۱۲۹-۱۱٥۰, ۲۰۲٤.

[۷] I. A. E. Agency, *Applying Radiation Safety Standards in Diagnostic Radiology and Interventional Procedures Using X Ray. Safety Reports Series No. 39*. International Atomic Energy Agency, ۲۰۰٦.

[۸] A. B. Khatibani, A. R. Khoshhal, E. B. Tochaee, S. R. Jamnani, and H. M. Moghaddam, "Physical and gamma radiation shielding features of Sm_2O_3/graphene nanoparticles: A comparison between experimental and simulated gamma shielding capability," *Inorganic Chemistry Communications*, p. ۱۱۲۷۷۲, ۲۰۲٤.

[۹] A. Khoshhal and A. Esmaili Torshabi, "Feasibility of Anthropomorphic Head Phantom Design Using DLP ۳D Printing for Dosimetry," *Journal of Nuclear Research and Applications*, vol. ٤, no. ۳, pp. ۲٤-۳۲, ۲۰۲٤.

[۱۰] A. R. Khoshhal, A. B. Khatibani, Z. Tirehdast, M. Shaddoust, and M. Nirouei, "Evaluation of experimental and simulated gamma ray shielding ability of ZnCo۲O٤ and ZnCo۲O٤/graphene nanoparticles," *Optical Materials,* vol. ۱۵٦, p. ۱۱۵۹۵۳, ۲۰۲٤.

[۱۱] H. Khosravi, S. Nikzad, and A. Karami, "Thyroid Absorbed Dose from Brain CT Examinations in Different Age Groups of Pediatric Based on Monte Carlo Simulation," *Annals of Military and Health Sciences Research,* vol. ۲۲, no. ۱, ۲۰۲٤.

[۱۲] A. A. Alghamdi, T. M. Aljuwaya, A. S. Alomari, and M. H. Al-Dahhan, "GEANT٤ simulation for radioactive particle tracking (RPT) technique," *Sensors,* vol. ۲۲, no. ۳, p. ۱۲۲۳, ۲۰۲۲.

[۱۳] A. Guimarães *et al.*, "In vivo measurements in pediatric computed tomography with TLD: A correlation between CDTIvol values," *Radiation Measurements,* vol. ۱۷۷, p. ۱۰۷۲۷۵, ۲۰۲٤.

[۱٤] F. S. Santos and A. P. Mourao, "Comparative study of procedures to reduce organ dose in head CT scans," ۲۰۲۱.

[۱۵] D. White, R. Griffith, and I. Wilson, "ICRU reports," *Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements,* no. ۱, pp. ۲۰۳-۲۰۵, ۱۹۹۲.

[۱٦] S. Xu *et al.*, "Geometric artifacts correction of equiangular fan-beam industrial CT system," *NDT & E International,* vol. ۱٤۷, p. ۱۰۳۱۹۷, ۲۰۲٤.

[۱۷] D. E. Cullen, J. H. Hubbell, and L. Kissel, "EPDL۹۷: the evaluated photo data library۹۷ version," Lawrence Livermore National Lab.(LLNL), Livermore, CA (United States), ۱۹۹۷.

[۱۸] L. C. Fernandes and A. P. Mourão, "Dose reduction evaluation in radiosensitive tissues for head CT scans using two phantoms and bismuth eye shielding," *Brazilian Journal of Radiation Sciences,* vol. ۱۰, no. ۳, ۲۰۲۲.

[۱۹] G. Haddadi, S. Mehdizadeh, M. B. Haddadi, and M. H. Meshkibaf, "Evaluation of absorbed dose of critical organ in rando phantom under head, abdomen and pelvis spiral CT scan by thermo luminescent dosimetery-TLD," *Journal of Fasa University of Medical Sciences,* vol. ۱, no. ۳, pp. ۱۳۱-۱۳۵, ۲۰۱۱.

بهینه‌سازی طراحی استک در تأسیسات بومی تولید مولیبدن–۹۹ بر اساس محاسبات دز (کد مقاله : ۱۵۶۴)

کیانی، ابوذر*بهرامی سامانی، علی[۲]–سید میلاد، میرعماد[۲]– منصور شریفلو، ناصر[۳]

۱. دانشگاه امیرکبیر، دانشکده .فیزیک و مهندسی انرژی، گروه مهندسی هسته‌ای
۲. سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، چرخه سوخت
۳. سازمان انرژی اتمی ایران، شرکت ایران هرمز

چکیده:

استک (دودکش) در تأسیسات تولید رادیو ایزوتوپ‌ها، ازجمله مولیبدن-۹۹، نقشی اساسی در کنترل و انتشار گازهای رادیواکتیو ایفا می‌کند. طراحی بهینه این ساختار مستلزم بررسی دقیق میزان دز انتشاریافته، الزامات ایمنی پرتوی و معیارهای زیست‌محیطی است. در این پژوهش، از کد محاسباتی *CAP88-PC* برای شبیه‌سازی و ارزیابی دز تابشی ناشی از انتشار غلظت رادیونوکلوئیدها از راکتورهای هسته‌ای در محیط‌های مختلف استفاده‌شده است. این کد، که بر پایه مدل‌های پیچیده‌ی ریاضی و فیزیکی است، قادر به پیش‌بینی میزان دز تابشی به افراد و جمعیت‌های نزدیک به تأسیسات تولید رادیو ایزوتوپ است. مدل پخش گوسی برای تحلیل نحوه انتشار این مواد در فضای اطراف به کار گرفته‌شده و محاسبات دز در شرایط مختلف، شامل ارتفاع‌های مختلف ۳۰و۴۰و۵۰و۶۰ متری انجام گردیده است. این کد با دریافت داده‌های محیطی از قبیل سرعت و جهت باد، دما، رطوبت، و همچنین داده‌های مربوط به میزان و نوع مواد رادیواکتیو منتشرشده از استک، به محاسبه و شبیه‌سازی نحوه پخش و انتشار این مواد در فضای اطراف می‌پردازد. مدل پخش گوسی، به‌عنوان یکی از مدل‌های برجسته در این زمینه، برای تحلیل و ارزیابی این فرآیند به کار گرفته‌شده است. نتایج نشان می‌دهند که حداکثر دز معادل مؤثر فردی در فاصله‌های مختلف از استک به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر از حد مجاز تعیین‌شده توسط آژانس حفاظت محیط‌زیست *(EPA)* است و به‌طورکلی هیچ خطری برای سلامت عمومی و محیط‌زیست ایجاد نمی‌شود.

کلمات کلیدی: کد *CAP88-PC*، مدل پخش گوسی، طراحی استک، دز دریافتی، آژانس حفاظت محیط‌زیست*(EPA)*

Optimization of Stack Design in National Molybdenum-۹۹ Production Facilities Based on Dose Calculations

Kiyani, Abouzar[۱*], Bahrami Samani, Ali [۲], Miremad, Seyed Milad [۲], Naser, Mansour Sharifloo [۳]

۱- Amirkabir University of Technology, Faculty of Physics and Energy Engineering, Nuclear Engineering Department
۲- Atomic Energy Organization of Iran, Nuclear Science and Technology Research Institute, Fuel Cycle Division
۳-Atomic Energy Organization of Iran, Iran Hormoz Company

Abstract:

The stack in radioisotope production facilities, including molybdenum-۹۹, plays a crucial role in controlling and dispersing radioactive gases. The optimal design of this structure requires a detailed assessment of the released dose, radiation safety requirements, and environmental standards. In this study, the CAP۸۸-PC computational code was used to simulate and evaluate the radiation dose resulting from the dispersion of radionuclide concentrations emitted from nuclear reactors in various environments. This code, based on complex mathematical and physical models, can predict the radiation dose received by individuals and populations near radioisotope production facilities. The Gaussian dispersion model was employed to analyze the distribution of these materials in the surrounding atmosphere. Dose calculations were performed for different stack heights, including ۳۰, ٤۰, ٥۰, and ٦۰ meters. The CAP۸۸-PC code processes environmental data such as wind speed and direction, temperature, and humidity, along with information on the quantity and type of radioactive materials released from the stack, to simulate their dispersion. The Gaussian dispersion model, as one of the leading models in this field, was utilized for evaluating the process. The results indicate that the maximum effective individual dose at various distances from the stack remains significantly below the regulatory limit established by the Environmental Protection Agency (EPA), ensuring no substantial risk to public health and the environment.

Key words: CAP۸۸-PC code, Gaussian dispersion model, stack design, received dose, Environmental Protection Agency (EPA).

۱ – مقدمه:

تأسیسات هسته‌ای، به دلیل تولید و انتشار مواد پرتوزا در حین عملکرد عادی، می‌توانند مقادیر مشخصی از مواد رادیواکتیو را به محیط‌زیست آزاد کنند [۱]. به‌منظور حفاظت از جمعیت ساکن در اطراف این تأسیسات و ارزیابی دزهای دریافتی، انجام شبیه‌سازی‌های دقیق در مورد نحوه انتشار و پخش مواد رادیواکتیو از استک این تأسیسات ضروری است [۲]. یکی از ابزارهای کلیدی در این زمینه، استفاده از کدهای محاسباتی معتبر مانند CAP88-PC است که بر اساس استانداردهای آژانس حفاظت محیط‌زیست ایالات‌متحده (EPA) توسعه‌یافته و مورد تأیید وزارت انرژی ایالات‌متحده (DOE) قرار دارد [۳]. کد CAP88-PC با بهره‌گیری از مدل‌های پیچیده ریاضی و فیزیکی، قادر است انتشار و توزیع غلظت رادیونوکلوئیدهای حاصل از تأسیسات هسته‌ای را در محیط‌های مختلف شبیه‌سازی کرده و میزان دز تابشی دریافت شده توسط افراد و جمعیت‌های اطراف را محاسبه کند. این مقدار دز سپس با معیارهای مجاز تعیین‌شده در استانداردهای بین‌المللی، ازجمله توصیه‌های کمیته بین‌المللی حفاظت در برابر پرتوهای یون‌ساز (ICRP)، مقایسه می‌شود [۴]. هدف نهایی از این فرآیند، اطمینان از عدم تجاوز دزهای دریافتی از مقادیر مجاز و حفظ ایمنی پرتوی در سطح ملی و بین‌المللی است [۵]. در پژوهش حاضر، کد محاسباتی CAP88-PC برای نظارت دقیق و جامع بر انتشار غلظت رادیونوکلوئیدهای آزادشده از تأسیسات تولید رادیو ایزوتوپ و ارزیابی دز و ریسک ناشی از آن مورداستفاده قرارگرفته است [۶]. این کد با دریافت داده‌های محیطی شامل سرعت و جهت باد، دما، رطوبت، و همچنین اطلاعات مربوط به میزان و نوع مواد رادیواکتیو منتشرشده از استک، انتشار این مواد را در محیط اطراف شبیه‌سازی می‌کند. برای این منظور، مدل پخش گوسی به‌عنوان یکی از مدل‌های معتبر در حوزه تحلیل انتشار آلاینده‌های جوی، جهت ارزیابی این فرآیند به کار گرفته‌شده است [۷]. برای انجام محاسبات مربوط به دز تابشی، پارامترهای مختلفی ازجمله میزان انتشار چشمه (سورس ترم)، توزیع جمعیتی، داده‌های هواشناسی، و اطلاعات مرتبط با تأسیسات در نرم‌افزار CAP88-PC واردشده است.

ازآنجایی‌که ابعاد دقیق استک هنوز نهایی نشده است، محاسبات دز برای ارتفاع‌های مختلف (۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ متری) انجام‌شده است تا تأثیر این پارامترها بر میزان دز تابشی بررسی شود [۸]. نتایج این محاسبات می‌تواند مبنای تصمیم‌گیری برای طراحی بهینه استک تأسیسات قرار گیرد. این تحلیل‌ها امکان ارزیابی دقیق‌تری از تأثیرات زیست‌محیطی ناشی از انتشار گازهای رادیواکتیو را فراهم ساخته و درنهایت به بهینه‌سازی طراحی استک‌ها جهت کاهش دز دریافتی عمومی کمک خواهد کرد [۹].

۲ - روش کار:

فرمول گاوسی که مبنای این مدل‌سازی است، برای یک چشمه نقطه‌ای پیوسته در یک جریان یکنواخت با آشفتگی همگن به کار می‌رود. در این مدل فرض می‌شود که آلاینده‌ها به‌صورت یک ابر گاوسی در طول و عرض پراکنده می‌شوند.

استفاده از مدل گاوسی به دلیل سادگی و کارایی آن در پیش‌بینی غلظت آلاینده‌ها در فواصل مختلف از چشمه انتشار، یکی از پرکاربردترین روش‌ها در مطالعات و ارزیابی‌های زیست‌محیطی است. درنهایت، مدل گاوسی پراکندگی اتمسفری به‌عنوان یک ابزار کارآمد و مؤثر در ارزیابی‌های زیست‌محیطی، نقش بسزایی در بهینه‌سازی فرآیندهای صنعتی و کاهش اثرات منفی آلاینده‌ها بر محیط‌زیست دارد [۱۰ و۱۱].

$$\bar{C}(x,y,z)=\frac{Q}{2\pi\bar{u}\,\sigma_y\sigma_z}\exp\left[-\frac{y^2}{2\sigma_y^2}\right]\left\{\exp\left[-\frac{(z-H)^2}{2\sigma_z^2}\right]+\exp\left[-\frac{(z+H)^2}{2\sigma_z^2}\right]\right\} \quad (۱)$$

$$\bar{C}_0(x)=\frac{Q}{\pi\bar{u}\,\sigma_y\sigma_z}\exp\left(-\frac{H^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (۲)$$

$$\bar{C}_0(x)=\sqrt{\frac{2}{\pi}}\frac{Q}{\bar{u}\,\sigma_z}\exp\left(-\frac{H^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (۳)$$

$$\bar{C}_{LT}(x,\theta)=\sqrt{\frac{2}{\pi}}\frac{Q}{\bar{u}\,\sigma_z(\theta x)}\exp\left(-\frac{H^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (۴)$$

$$\bar{C}_{LT}=f\,\frac{0.0203Q}{\sigma_z xu}\sum_{n=-1}^{n=1}\exp\left(-\frac{(H+2nL)^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (۵)$$

$$DF=f\,\frac{0.0203}{\sigma_z xu}\sum_{n=-1}^{n=1}\exp\left(-\frac{(H+2nL)^2}{2\sigma_z^2}\right) \quad (۶)$$

برای تعیین غلظت در یک بخش [۳۱۹] فرض بر این است که جهت‌های باد به‌طور تصادفی در طول دوره میانگین‌گیری توزیع‌شده و پخش آلاینده به‌صورت یکنواخت در صفحه افقی صورت می‌گیرد. برای یک رزباد[۳۲۰] ۱۶ نقطه‌ای، زاویه بخش برابر با ۲۲.۵ درجه (یا $\pi/8$ رادیان) است و عرض بخش بادی از هر بخش خاص برای یک دوره طولانی است. معادله **Error! Reference source not found.**۴) به نسبت این عرض $\Delta y=\theta x=\left(\frac{2\pi}{16}\right)x$ تقسیم می‌شود. بنابراین، میانگین طولانی‌مدت در هر بخش به‌صورت زیر خواهد بود:معادله **Error! Reference source not found.**۶) مبنای کد کامپیوتری CAP۸۸-PC است

[۳۱۹] sector

[۳۲۰] wind rose

که برای ارزیابی‌های پراکندگی جوی در سایت‌های تأسیسات هسته‌ای توسعه داده‌شده است. راکتور تحقیقاتی تهران در منطقه امیرآباد شمالی، در مرکز شهر تهران واقع‌شده است. این راکتور که در زمان تأسیس با نام «مرکز اتمی دانشگاه تهران» شناخته می‌شد، امروزه تحت نظر سازمان انرژی اتمی ایران فعالیت می‌کند. با توجه به رشد جمعیت و توسعه شهری در این منطقه، بررسی دقیق موقعیت جغرافیایی تأسیسات تولید رادیو ایزوتوپ در شعاع ۲ کیلومتری از این تأسیسات اهمیت ویژه‌ای دارد. این مرکز در ارتفاع ۱۴۰۹ متری از سطح دریا قرار دارد و مختصات جغرافیایی آن ۳۵°۴۴′۷۲.۷۷″ عرض شمالی و ۵۱°۲۳′۳۳.۱۸″ طول شرقی است (شکل ۱).



شکل (۱): موقعیت جغرافیایی در شعاع ۲ کیلومتری [۱۲]

پارامترهای هواشناسی مؤثر بر انتشار آلاینده‌ها و ذرات رادیواکتیو نقش مهمی در ارزیابی ایمنی تأسیسات هسته‌ای دارند. این پارامترها تأثیر مستقیمی بر الگوی پراکندگی مواد رادیواکتیو در محیط اطراف دارند. مقادیر این پارامترها برای منطقه موردمطالعه در جدول (۱) ارائه‌شده است.

جدول ۱: داده‌های هواشناسی

پارامتر	مقدار
دمای متوسط محیط	۱۶/۹(°C)
رطوبت نسبی	۵/۰۶) گرم/مترمکعب(
بارش سالانه	۲۵) سانتی‌متر/سال(
ارتفاع اختلاط	۱۰۰۰ متر

سورس ترم به مجموعه‌ای از ویژگی‌های فیزیکی، شیمیایی و هسته‌ای مواد رادیواکتیو مورداستفاده در فرآیند تولید رادیو ایزوتوپ‌های کاربردی اشاره دارد. این پارامترها شامل نوع و مقدار مواد رادیواکتیو، ترکیب شیمیایی، میزان فعالیت، نیمه‌عمر ایزوتوپ‌ها، نرخ تولید، انرژی تابش و مسیرهای انتشار آن‌ها به محیط است. تعیین دقیق این مشخصه‌ها نقش اساسی در ارزیابی ایمنی، طراحی سیستم‌های حفاظتی و کنترل انتشار دارد و به‌عنوان یکی از مؤلفه‌های کلیدی در تحلیل ریسک و مدل‌سازی ایمنی در تأسیسات هسته‌ای محسوب می‌شود.

در این مطالعه، تأثیر انتشار مواد رادیواکتیو در بازه‌های زمانی مختلف از لحظه اولیه (t=0 d) تا ۱۸۰ روز پس از واپاشی (t=180 d)موردبررسی قرارگرفته است، به‌طوری‌که داده‌ها در فواصل ۳۰ روزه ارائه‌شده‌اند. در محاسبات انجام‌شده، بدترین سناریوی ممکن، یعنی لحظه اولیه انتشار(t=0 d) ، به‌عنوان مبنای تحلیل در نظر گرفته‌شده است. نتایج این محاسبات می‌تواند به‌عنوان مبنای تصمیم‌گیری در طراحی نهایی استک‌ها مورداستفاده قرار گیرد. این تحلیل‌ها نه‌تنها امکان ارزیابی دقیق‌تری از تأثیرات زیست‌محیطی ناشی از انتشار گازهای رادیواکتیو را فراهم می‌آورد، بلکه در بهینه‌سازی طراحی استک‌ها به‌منظور کاهش در دریافتی عمومی و افزایش سطح ایمنی نقش مؤثری ایفا می‌کند.

جدول ۲: مشخصات رادیونوکلئیدها، میزان فعالیت **(Ci)** و سهم ۲ درصدی ید در گازهای انتشاری

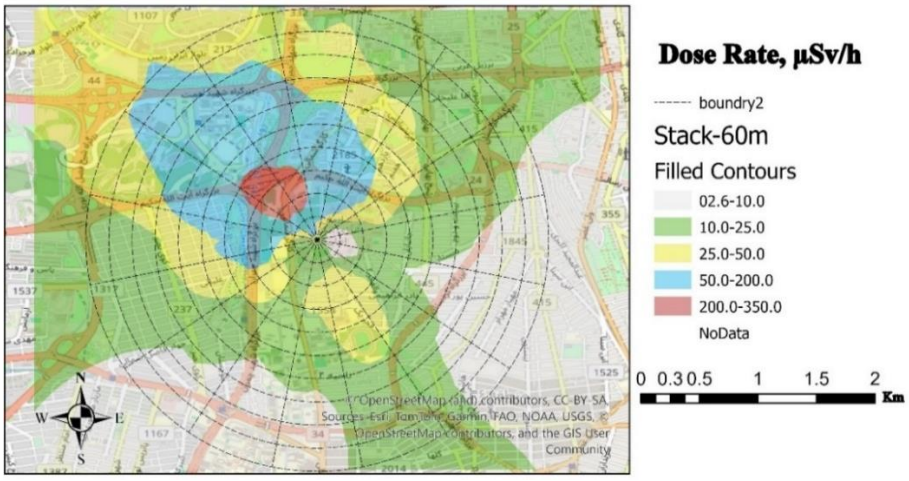
نوکلید	زمان برحسب روز(Day)						
	t=۰	t=۳۰	t=۶۰	t=۹۰	t=۱۲۰	t=۱۵۰	t=۱۸۰
Xe-۱۳۳	۵.۱۷E+۰۴	۹.۷۷E+۰۲	۱.۸۵E+۰۱	۳.۴۹E-۰۱	۶.۶۰E-۰۳	۱.۲۵E-۰۴	۲.۳۶E-۰۶
I-۱۳۲	۶.۹۹E+۰۲	۴.۰۷E-۹۲	۲.۳۷E-۱۸۶	۱.۳۸E-۲۸۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
I-۱۳۳	۴.۵۶E+۰۲	۱.۷۳E-۰۸	۶.۵۹E-۱۹	۲.۵۰E-۲۹	۹.۵۱E-۴۰	۳.۶۱E-۵۰	۱.۳۷E-۶۰
Xe-۱۳۳m	۶.۷۶E+۰۲	۵.۰۹E-۰۲	۳.۸۳E-۰۶	۲.۸۸E-۱۰	۲.۱۷E-۱۴	۱.۶۳E-۱۸	۱.۲۳E-۲۲
I-۱۳۱	۳.۲۵E+۰۲	۲.۴۴E+۰۱	۱.۸۳E+۰۰	۱.۳۷E-۰۱	۱.۰۳E-۰۲	۷.۷۳E-۰۴	۵.۸۰E-۰۵
Xe-۱۳۱m	۲.۰۴E+۰۱	۳.۵۲E+۰۰	۶.۰۸E-۰۱	۱.۰۵E-۰۱	۱.۸۱E-۰۲	۳.۱۳E-۰۳	۵.۴۰E-۰۴
Xe-۱۳۵	۵.۸۷E+۰۳	۱.۱۴E-۲۰	۲.۲۰E-۴۴	۴.۲۵E-۶۸	۸.۲۲E-۹۲	۱.۵۹E-۱۱۵	۳.۰۷E-۱۳۹
I-۱۳۵	۱.۳۲E+۰۱	۱.۳۵E-۳۲	۱.۳۸E-۶۵	۱.۴۲E-۹۸	۱.۴۵E-۱۳۱	۱.۴۹E-۱۶۴	۱.۵۲E-۱۹۷
Xe-۱۳۵m	۱.۱۳E+۰۲	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
Kr-۸۵	۴.۸۸E+۰۰	۴.۸۶E+۰۰	۴.۸۳E+۰۰	۴.۸۱E+۰۰	۴.۷۸E+۰۰	۴.۷۶E+۰۰	۴.۷۳E+۰۰

Kr-۸۸	۴.۷۸E-۰۱	۲.۳۰E-۷۷	۱.۱۱E-۱۵۳	۵.۳۳E-۲۳۰	۲.۵۷E-۳۰۶	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
I-۱۳۰	۸.۶۵E-۰۳	۲.۵۲E-۲۰	۷.۳۴E-۳۸	۲.۱۴E-۵۵	۶.۲۲E-۷۳	۱.۸۱E-۹۰	۵.۲۸E-۱۰۸
Kr-۸۳m	۳.۵۴E-۰۲	۱.۲۹E-۱۲۰	۴.۷۱E-۲۳۹	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
H-۳	۳.۵۶E-۰۴	۳.۵۵E-۰۴	۳.۵۳E-۰۴	۳.۵۱E-۰۴	۳.۵۰E-۰۴	۳.۴۸E-۰۴	۳.۴۶E-۰۴
I-۱۲۹	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷	۱.۱۱E-۰۷
I-۱۲۶	۴.۵۲E-۰۸	۹.۰۴E-۰۹	۱.۸۱E-۰۹	۳.۶۳E-۱۰	۷.۲۶E-۱۱	۱.۴۵E-۱۱	۲.۹۱E-۱۲
Kr-۸۷	۱.۸۸E-۰۷	۴.۰۹E-۱۷۸	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
Xe-۱۲۷	۷.۶۵E-۱۱	۴.۳۲E-۱۱	۲.۴۴E-۱۱	۱.۳۸E-۱۱	۷.۷۹E-۱۲	۴.۴۰E-۱۲	۲.۴۹E-۱۲
I-۱۳۴	۱.۴۳E-۱۲	۲.۸۳E-۲۶۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰
Kr-۷۹	۵.۰۵E-۱۱	۳.۲۹E-۱۷	۲.۱۵E-۲۳	۱.۴۰E-۲۹	۹.۱۴E-۳۶	۵.۹۶E-۴۲	۳.۸۹E-۴۸
I-۱۲۵	۷.۵۶E-۱۳	۵.۳۳E-۱۳	۳.۷۵E-۱۳	۲.۶۵E-۱۳	۱.۸۶E-۱۳	۱.۳۱E-۱۳	۹.۲۶E-۱۴
Kr-۸۱	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲	۱.۰۴E-۱۲
I-۱۲۴	۹.۴۳E-۱۶	۶.۴۹E-۱۸	۴.۴۶E-۲۰	۳.۰۷E-۲۲	۲.۱۱E-۲۴	۱.۴۵E-۲۶	۹.۹۸E-۲۹
Xe-۱۲۵	۶.۴۷E-۱۶	۹.۶۹E-۲۹	۱.۴۵E-۴۱	۲.۱۷E-۵۴	۳.۲۵E-۶۷	۴.۸۶E-۸۰	۷.۲۷E-۹۳
I-۱۲۸	۴.۹۴E-۱۹	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰	۰.۰۰E+۰۰

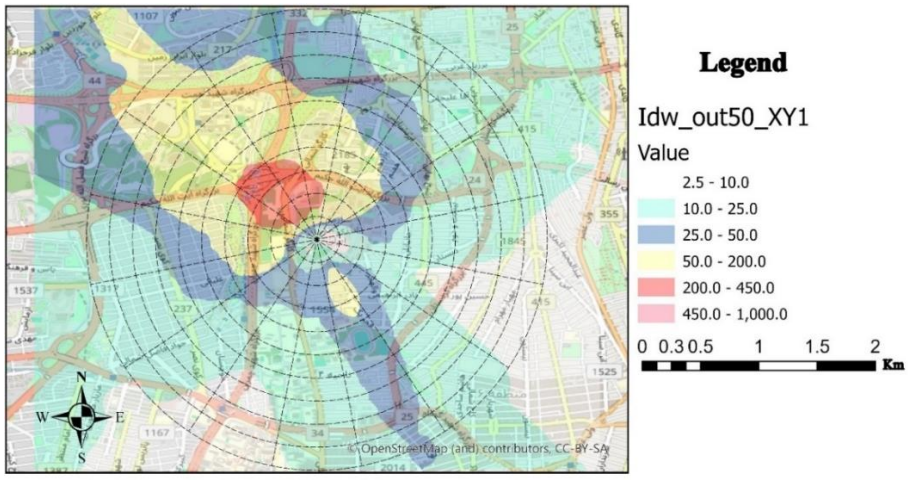
Ar-۳۹	۹.۲۷E-۳۱	۹.۲۷E-۳۱	۹.۲۷E-۳۱	۹.۲۷E-۳۱	۹.۲۶E-۳۱	۹.۲۶E-۳۱	۹.۲۶E-۳۱
Ar-۴۲	۶.۴۶E-۳۱	۶.۴۵E-۳۱	۶.۴۴E-۳۱	۶.۴۳E-۳۱	۶.۴۲E-۳۱	۶.۴۱E-۳۱	۶.۴۰E-۳۱

۳ – نتایج:

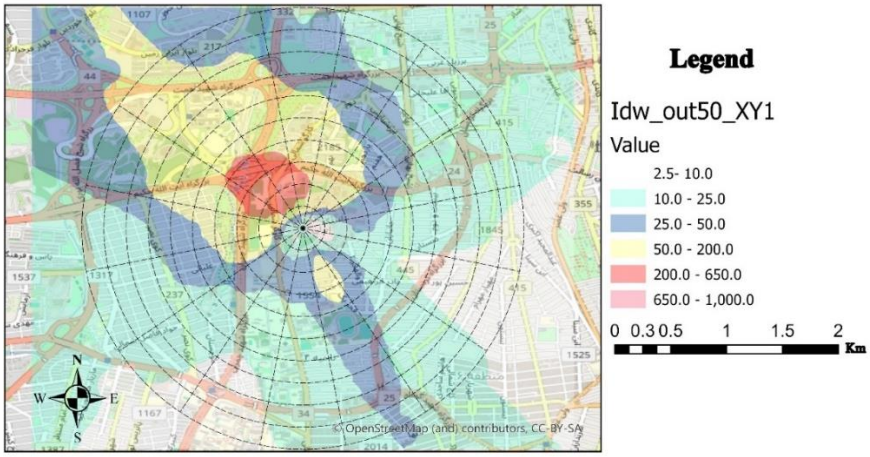
محاسبات مرتبط با غلظت پراکندگی رادیونوکلیدهای انتشاریافته از طریق هوا و همچنین ارزیابی دز و ریسک ناشی از این رادیونوکلیدها برای تأسیسات تولید رادیو ایزوتوپ موردبررسی قرارگرفته است. به‌منظور انجام این محاسبات، از مدل پخش گوسی به‌عنوان یک روش معتبر و رایج در تحلیل انتشار آلاینده‌های هوابرد استفاده‌شده است. غلظت رادیونوکلیدها در ۱۶ جهت جغرافیایی وزش باد و در فواصل میانی سکتورهای مختلف محاسبه‌شده و در شکل (۲) تا شکل (۵) ، برای ارتفاع‌های مختلف استک به‌دست‌آمده است. نتایج حاصل از این محاسبات نشان می‌دهد که بیشترین غلظت رادیونوکلیدها در جهت NNW مشاهده‌شده است.



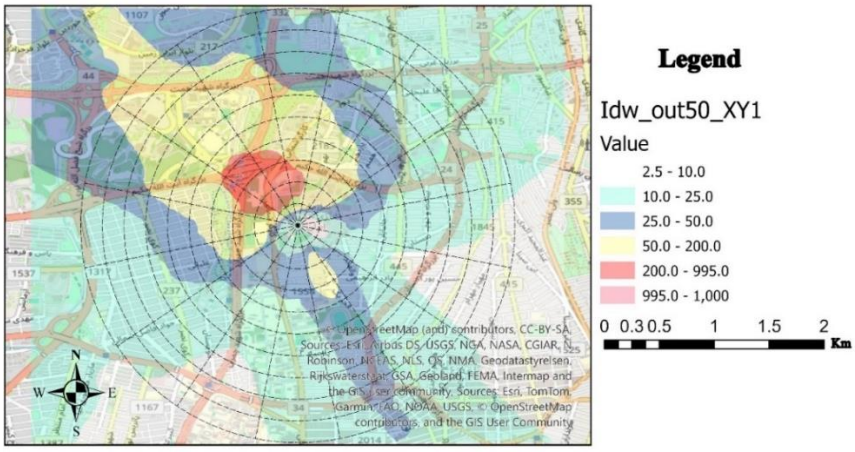
شکل (۲): توزیع نقشه دز در شعاع ۲ کیلومتری از استک (۶۰ متر)



شکل (۳): توزیع نقشه دز در شعاع ۲ کیلومتری از استک (۵۰ متر)



شکل (۴): توزیع نقشه دز در شعاع ۲ کیلومتری از استک (۴۰ متر)



شکل (۵): توزیع نقشه دز در شعاع ۲ کیلومتری از استک (۳۰ متر)

٤ – بحث و نتیجه‌گیری:

نتایج محاسبات دز برای چهار ارتفاع مختلف دودکش (۳۰، ۴۰، ۵۰ و ۶۰ متر) با استفاده از کد محاسباتی CAP88 نسخه ۴ و در نظر گرفتن دوره‌های واپاشی ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۵۰ و ۱۸۰ روزه ارائه‌شده است. این نتایج نشان می‌دهد که بیشترین دز دریافتی فردی کمتر از حد مجاز تعیین‌شده توسط INRA برای عموم (۰.۱ میلی سیورت در سال) می‌باشد. بررسی‌های انجام‌شده نشان می‌دهند که باوجود انتشار محدود رادیونوکلوئیدها از طریق هوا، استک موردمطالعه همچنان در چارچوب استانداردهای ایمنی رادیولوژیکی قرار دارد. همچنین، یافته‌های این پژوهش تأیید می‌کنند که سطح ایمنی تأسیسات موردبررسی در محدوده‌ای کاملاً امن قرار دارد و معیارهای ایمنی رعایت شده‌اند. درنهایت، این نتایج نشان می‌دهند که با اتخاذ تدابیر مناسب، سایت موردنظر توانسته است خطرات ناشی از فعالیت‌های هسته‌ای را به حداقل برساند. این امر نه‌تنها گامی مهم در راستای تضمین

سلامت عمومی و حفاظت از محیط‌زیست است، بلکه به افزایش اعتماد عمومی به فناوری هسته‌ای و توسعه پایدار آن نیز کمک می‌کند.

۵- مراجع:

[۱] U.S. Environmental Protection Agency (EPA), "Radiological Assessments for Nuclear Facilities," ۲۰۲۰.

[۲] International Commission on Radiological Protection (ICRP), "Radiation Protection Standards and Dose Limits," ICRP Publication ۱۰۳, ۲۰۰۷.

[۳] U.S. Department of Energy (DOE), "Environmental Radiation Protection Standards," DOE Report ۲۰۲۱.

[٤] CAP۸۸-PC Version ٤,۱ User Guide, U.S. Environmental Protection Agency, ۲۰۱۹.

[٥] IAEA, "Safety Standards for Protection Against Ionizing Radiation," Vienna, ۲۰۱۸.

[٦] NRC (Nuclear Regulatory Commission), "Atmospheric Dispersion Modeling for Nuclear Power Plants," NUREG-۰۸۰۰, ۲۰۲۲.

[۷] Turner, D.B., "Workbook of Atmospheric Dispersion Estimates," CRC Press, ۱۹۹٤.

[۸] F. Pasquill, "Atmospheric Diffusion," John Wiley & Sons, ۱۹۷٤.

[۹] M. L. Williams, "Environmental Impact of Radioactive Releases," Oxford University Press, ۲۰۰۲.

[۱۰] Iaea, *Atmospheric dispersion in nuclear power plant siting*. ۱۹۸۰: IAEA.

[۱۱] Schnelle, K.B. and P.R.J. Dey, *Atmospheric dispersion modeling compliance guide.* ۲۰۰۰

[۱۲] G. Hegland, "From Visual Data to Auditory Landscapes in ArcGIS Pro," ۲۰۲٤.



یکی از ما شوید!

انجمن هسته ای ایران

انجمن برتر کشور در سال ۱۴۰۲

NSI.IR INFO@NSI.IR

سی و یکمین کنفرانس هسته‌ای ایران



۲۳-۲۵ اردیبهشت ۱۴۰۴ | مشهد

INC31.NSI.IR

انجمن هسته ای ایران

سازمان انرژی اتمی ایران

پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای ایران